



REUNIÓN REGIONAL SUR TESEGA-S 2023



Tópicos emergentes en gastroenterología

ASOCIACIÓN MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Editores:
Dra. Aracely Cruz Palacios
Dr. José María Remes-Troche
Dr. Federico Roesch Dietlen
Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho



PERMANYER
www.permanyer.com

TÓPICOS EMERGENTES EN GASTROENTEROLOGÍA

ASOCIACIÓN MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Editores:

Dra. Aracely Cruz Palacios

Dr. José María Remes Troche

Dr. Federico Roesch Dietlen

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho



PERMANYER
www.permanyer.com

Autores

Mercedes Amieva Balmori

Laboratorio de Fisiología y Motilidad Digestiva
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz

Carlos Arnaud Carreño

Departamento de Cirugía General
Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso
Oaxaca, Oaxaca

Pablo Alejandro Ávila Sánchez

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

Rafael Barreto Zúñiga

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

Raúl Bernal Reyes

Servicio de Gastroenterología
Hospital Español de Pachuca
Pachuca de Soto, Hidalgo

Francisco Bosques-Padilla

Servicio de Gastroenterología
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Monterrey, Nuevo León

Jaqueline Paola Bran-Alvarado

Servicio de Gastroenterología
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Monterrey, Nuevo León

Juan Carlos Caramés Aranda

Centro de Endoscopia Terapéutica Avanzada
Reynosa, Tamaulipas

Miguel Ángel Carrasco Arróniz

Departamento de Cirugía de Colon y Recto
Hospital Millenium Medical Center
Facultad de Medicina
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz

Gretel Berenice Casillas Guzmán

Servicio de Endoscopia
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Ciudad de México

Luis Carlos Chan Núñez

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

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

Francisco Esquivel Ayanegui

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal
Hospital Star Médica
Morelia, Michoacán

Margarita Fosado Gayosso

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva
Hospital Ángeles Puebla
Puebla, Puebla

Paulina Gálvez Castillejos

Servicio de Gastroenterología
Hospital Español de México
Ciudad de México

Eduardo García-Ochoa

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

Fernando García-Villarreal

Servicio de Gastroenterología
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Monterrey, Nuevo León

Octavio Gómez Escudero

Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Endoneurogastro SC
Puebla, Puebla

Alberto Manuel González Chávez

Servicio de Cirugía General y Laparoscópica
Hospital Español
Ciudad de México

Fátima Higuera de la Tijera

Servicio de Gastroenterología y
Hepatología
Hospital General de México Dr. Eduardo
Liceaga
Ciudad de México

María Fernanda Huerta de la Torre

Hospital Ángeles Torreón
Torreón, Coahuila

Francisco Martín Huerta Iga

División de Medicina Interna
Hospital Ángeles Torreón
Torreón, Coahuila

María Eugenia Icaza Chávez

Gastroenteróloga, Endoscopista
y Neurogastroenteróloga
Hospital Christus Muguerza Faro
del Mayab
Mérida, Yucatán

Jorge Emilio Lira Vera

Clínica de Enfermedades Digestivas
y Hepáticas
Hospital Ángeles San Luis Potosí
Hospital Central Dr. Ignacio Morones
Prieto
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Raquel Yazmin López Pérez

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

Miguel Ángel Mercado

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

Luisangela Meza López

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

Danielle S. Miller

University of Texas at Austin College of
Liberal Arts
Texas, EE.UU.

Aldo J. Montano-Loza

Division of Gastroenterology & Liver Unit
University of Alberta Hospital
Alberta, Canadá

Alejandra Noble Lugo

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

José Ramón Nogueira de Rojas

Jubilado
Secretaría de Salud de Guanajuato
Guanajuato, Jalisco

Mario Peláez Luna

División de Investigación
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma
de México
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México

Aída Yolanda Pérez-Córdova Fernández

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

José Luis Pérez Hernández

Servicio de Gastroenterología y
Hepatología
Hospital General de México Dr. Eduardo
Liceaga
Ciudad de México

Jorge Pérez Manauta

Servicio de Gastroenterología
Hospital Español de México
Ciudad de México

María Alicia Ramírez-Figueroa

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

Miguel Ángel Ramírez Luna

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

Ricardo Humberto Raña Garibay

Servicio de Gastroenterología
Hospital Español de México
Ciudad de México

José María Remes-Troche

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

David Reyes Jiménez

Departamento de Cirugía General
Hospital General de Zona y Medicina
Familiar 26
IMSS
Ciudad de México

Ana Lilia Rodríguez Ventura

Subdirección de Investigación
en Intervenciones Comunitarias, Nutrición
y Bioprogramación
Instituto Nacional de Perinatología
Ciudad de México

Carmen Alicia Sánchez Ramírez

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

Max Julio Schmulson Wasserman

Laboratorio de Hígado, Páncreas
y Motilidad
Unidad de Investigación en Medicina
Experimental
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma
de México
Servicio de Gastroenterología y
Endoscopia en Práctica Médica
Centro Médico ABC
Servicio de Gastroenterología y Motilidad
Gastrointestinal
Clínica Lomas Altas
Ciudad de México

José Luis Tamayo de la Cuesta

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

Luis Federico Uscanga Domínguez

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

Luis Raúl Valdovinos García

Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Medica Sur
Ciudad de México

Miguel Ángel Valdovinos Díaz

*Curso de Posgrado de Gastroenterología
Universidad Nacional Autónoma
de México
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Genaro Vázquez Elizondo

*ONCARE Gastrocenter
Monterrey, Nuevo León*

Guillermo Veitia

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Vargas de Caracas
Cátedra de Gastroenterología
Escuela de Medicina José María Vargas
Universidad Central de Venezuela
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*

Federico Ulises Villegas García

*Servicio de Gastroenterología
Hospital de Especialidades
Dr. Antonio Fraga Mouret
Centro Médico Nacional La Raza
IMSS
Ciudad de México*

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

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

Mónica Rocío Zavala Solares

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

Sergio Zepeda-Gómez

*División de Gastroenterología
Unidad de Endoscopia
Universidad de Alberta
Edmonton, Canadá*

Abreviaturas

5-ASA	5-aminosalicílico	CS	corticosteroides	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
AACP	autoanticuerpo anticélula parietal	CU	colitis ulcerosa	FDM	función discriminante de Maddrey
AAFI	antifactor intrínseco	CUCI	colitis ulcerativa crónica idiopática	FODMAP	fructanos, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables
Ab	anticuerpo	D2	diabetes tipo 2	FS	fin de semana
AB	ácido biliar; capítulo 18: antibiótico	DAB	diarrea por ácidos biliares	FUSE	<i>full-spectrum colonoscopy</i>
ABIC	<i>Age-Bilirubin-INR-Creatinine</i>	DAFN	dolor abdominal funcional no especificado de otra forma	G-17	gastrina 17
ACE	antígeno carcinoembrionario	DC	diarrea crónica	GAVE	ectasia vascular antral gástrica
ACE2	enzima convertidora de angiotensina 2	DCI	integral de la contractilidad distal	G-CSF	factor estimulante de colonias de granulocitos
ACG	Colegio Americano de Gastroenterología	Df	diarrea funcional	GETECCU	Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
ACLF	falla hepática aguda sobre crónica	DF	dispepsia funcional	GHAS	escala de hepatitis alcohólica de Glasgow
ADA	adalimumab	DILI	lesión hepática inducida por fármacos	GI	gastrointestinal
ADME	absorción, desintoxicación, metabolismo y excreción	DL	latencia distal	GLUT	glucotransportadores
AF	actividad física	DLP	dislipemia	GPC	guía de práctica clínica
AGA	Asociación Americana de Gastroenterología	DM2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	G-POEM	miotomía endoscópica peroral gástrica
AINE	antiinflamatorio no esteroideo	DN	dilatación hidroneumática	GRADE	<i>Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation</i>
ALT	alanina-aminotransferasa	DNI	dispepsia no investigada	5-HT	5-hidroxitriptamina
AML	anticuerpos contra el músculo liso	DPP	Programa de Prevención de Diabetes	HAA	hepatitis asociada al alcohol
ANA	anticuerpo antinuclear	DSRS	derivación esplenorenal distal selectiva	HAI	hepatitis autoinmune
anti-LKM1	anticuerpo tipo 1 contra los microsomas de hígado/riñón	EAE	esfínter anal externo	Hb	hemoglobina
APC	coagulación con argón plasma	EAE	ligadura endoscópica	HDCC	hidrato de carbono de cadena corta
AR	ascitis refractaria	EBL	enfermedad crónica	HGI	hemorragia gastrointestinal
AST	aspartato-aminotransferasa	Ec	enfermedad de Crohn; capítulo 8:	HID	hemorragia de intestino delgado
ATC	antidepresivo tricíclico	EC	estreñimiento crónico	HLA	antígeno leucocitario humano
ATP	adenosín trifosfato	ECA	ensayo clínico aleatorizado	HMB	β -hidroxi- β -metilbutirato
AZA	azatioprina	ECC	ensayos clínicos controlados	HOMA	modelo de evaluación de la homeostasis
BBNS	β -bloqueante no selectivo	ECCO	Organización Europea de Enfermedad de Crohn y CUCI	HP	<i>Helicobacter pylori</i>
BCAA	aminoácido de cadena ramificada	EEI	esfínter esofágico inferior	HPCS	hipertensión portal clínicamente significativa
BDA	<i>British Dietetic Association</i>	EEG	electroencefalograma	HPH	hipertensión portal hemorrágica
BH	biometría hemática	EF	estreñimiento funcional	HR	<i>hazard ratio</i>
BISAP	<i>Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis</i>	EGD	esofagogastroduodenoscopia	HTA	hipertensión arterial
BRA	biorretroalimentación	EHC	enfermedad hepática crónica	IA	intercambio de agua; capítulo 32:
BSG	Sociedad Británica de Gastroenterología	EHG	enfermedad por hígado graso		inteligencia artificial
Bx	biopsias	EHGNA	enfermedad por hígado graso no alcohólica	IBP	inhibidor de la bomba de protones
CA	colonoscopia con aire	EHM	encefalopatía hepática mínima	IC	intervalo de confianza
CADe	detección asistida por computadora	EHMet	enfermedad hepática metabólica	ID	intestino delgado
CADx	diagnóstico asistido por computadora	EICH	enfermedad de injerto contra huésped	IF	incontinencia fecal
CAG	Asociación Canadiense de Gastroenterología	EII	enfermedad inflamatoria intestinal	IFX	infleximab
CAM	cistoadenoma mucinoso	EIO	estreñimiento inducido por opioides	IGF-1	factor de crecimiento similar a la insulina 1
CAS	cistoadenoma seroso	ELAD	sistema de diálisis hepática extracorpórea	IgA	inmunoglobulina A
CE	cápsula endoscópica	EMDEII	equipo multidisciplinario de enfermedad inflamatoria intestinal	IgG	inmunoglobulina G
CFF	frecuencia crítica de parpadeo	ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición	IL	interleucina
CG	cáncer gástrico	EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica	IL-1R	receptor de interleucina 1
CHS	<i>Cardiovascular Health Study</i>	ER	etapa resecable	IM	técnica de inmersión
CI	colitis indeterminada	ERGE	enfermedad por reflujo gastroesofágico	IMC	índice de masa corporal
CMV	citomegalovirus	ERNE	enfermedad por reflujo no erosiva	IMM	immunomodulador
COE	centro de excelencia	ES	entre semana	IMT	entrenamiento muscular inspiratorio
CP	conducto pancreático	ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>	INR	cociente internacional normalizado
CPRE	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	ESGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología	IOIBD	Organización Internacional para el Estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
CPRM	colangiopancreatografía por resonancia magnética	EVA	escala visual análoga		imagen de resonancia magnética
		EVS	estilo de vida saludable	IRM	

IRP	presión de relajación integrada	PANCCO	Organización Panamericana de Crohn y Colitis	SNE	sistema nervioso entérico
ISAPP	Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos	PASS	<i>Pancreatitis Activity Scoring System</i>	SOFA	<i>sequential organ failure assessment</i>
ISRN	inhibidor selectivo de la recaptura de norepinefrina	PBE	peritonitis bacteriana espontánea	SP	Single-Port
ISRS	inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina	PC	pancreatitis crónica	SPH	síndrome de poliposis hereditario
JAK	Janus-cinasas	P-CAB	bloqueador competitivo de los canales de potasio	SPJ	síndrome de Peutz-Jeghers
JMAF	jarabe de maíz alto en fructosa	PCR	proteína C reactiva	SRIS	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
LOLA	L-ornitina L-aspartato	PD	pancreatoduodenectomía	TC	tomografía computarizada
LPS	lipopolisacárido	PE	potencial evocado de latencia larga	TCC	terapia cognitivo-conductual
LQP	lesión quística de páncreas	PEG	polietilenglicol	TE	trastorno de la evacuación
6-MP	6-mercaptopurina	PI	postinfección	TFDA	trastorno funcional de dolor abdominal
MA	migraña abdominal	PHES	puntaje psicométrico de encefalopatía hepática	TFGI	trastorno funcional gastrointestinal
MAFLD	<i>metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease</i>	PMAL	prótesis metálicas de aposición luminal	TH	trasplante hepático
MALT	<i>mucosa associated lymphoid tissue</i>	POEM	miotomía endoscópica peroral	Th	T helper
MAR	manometría esofágica de alta resolución	PP	prótesis plásticas	TIF	funduplicatura endoscópica transoral
MEI	manifestación extraintestinal	PRE	potencial relacionado a eventos	TIIC	trastorno de la interacción intestino-cerebro
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>	PTFE	politetrafluoroetileno	TIPS	derivación portosistémica intrahepática transyugular
MF	microbiota fecal	PTX	pentoxifilina	TMF	trasplante de microbiota fecal
MII	impedancia intraluminal multicanal	PUP	producto ultraprocesado	TNF	factor de necrosis tumoral
m-IMT	entrenamiento muscular inspiratorio modificado	RFA	ablación por radiofrecuencia	TNFi	inhibidor del factor de necrosis tumoral
MRS	tragos rápidos múltiples	RL	resecable-limitrofe	TOFA	tofacitinib
MTD	metadoxina	RLF	reflujo laringofaríngeo	TRPA1	receptor transitorio potenciado ankirina 1
mTOR	receptor de rapamicina en mamíferos	RM	razón de momios; capítulo 19 y 44: resonancia magnética	TRPV	receptor de potencial transitorio vaniloide
MTX	metotrexato	RMN	resonancia magnética nuclear	UBT-C¹³	prueba de aliento con urea marcada con carbono 13
NAC	N-acetilcisteína	RR	riesgo relativo	UCEIS	Índice de severidad endoscópica de la colitis ulcerativa
NAFLD	<i>non alcoholic fatty liver disease</i>	RT-PCR	reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa	UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
NASPGHAN	Sociedad Norteamericana de Gastroenterología	RUCAM	<i>Roussel-Uclaf Causality Assessment Method</i>	UEG	unión esofagagástrica
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	S1P	esfingosina-1-fosfato	UFC	unidad formadora de colonias
NMPI	neoplasia mucinosa papilar intraductal	SAGES	SARS-CoV-2	UPA	upacitinib
NNT	número necesario a tratar	SARS-CoV-2	coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave	US	ultrasonido
NSP	neoplasia sólida pseudopapilar	SDP	síndrome de distrés posprandial	USE	ultrasonido endoscópico
OLGA	vínculo operativo en atrofia gástrica	SIBO	sobrepoblación bacteriana del intestino delgado	UST	ustekinumab
OLGIM	vínculo operativo para metaplasia gástrica intestinal	SII	síndrome del intestino irritable	VA	vesícula biliar
OMS	Organización Mundial de la Salud	SII-D	SII con predominio de diarrea	VB	vedolizumab
OR	<i>odds ratio</i>	SII-E	SII con predominio de estreñimiento	VDZ	vedolizumab
ORL	otorrinolaringología	SII-M	SII mixto	VEDO	velocidad de sedimentación globular
OZA	ozanimod	SII-PI	SII postinfeccioso	VSN	valor superior normal
PAMH	antígenos monoclonales específicos para <i>H. pylori</i> en heces	SLA	anticuerpo contra antígenos solubles de hígado	WGO	Organización Mundial de Gastroenterología
		SMet	síndrome metabólico	WSES	Sociedad Internacional de la Cirugía de Emergencia
		SMI	índice del músculo esquelético		

Índice

Prefacio	XIII
Jesús Kazuo Yamamoto Furusho	
<i>Capítulo 1</i>	
Qué hay de nuevo en los trastornos motores esofágicos	1
Luis Raúl Valdovinos García	
<i>Capítulo 2</i>	
¿Qué hacer con el paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria?	7
Francisco Martín Huerta Iga	
<i>Capítulo 3</i>	
Manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: mito o realidad	11
Genaro Vázquez Elizondo	
<i>Capítulo 4</i>	
Conceptos actuales en dispepsia funcional	17
Mercedes Amieva Balmori	
<i>Capítulo 5</i>	
Náusea y vómito persistentes: ¿cómo abordarlos?	21
Mónica Rocío Zavala Solares y Federico Ulises Villegas García	
<i>Capítulo 6</i>	
Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano: todo lo que se debe saber	27
Mercedes Amieva Balmori	
<i>Capítulo 7</i>	
Incontinencia fecal de la A a la Z	31
Enrique Coss Adame	
<i>Capítulo 8</i>	
Estreñimiento crónico: una visión integral	37
José María Remes-Troche	
<i>Capítulo 9</i>	
Síndrome del intestino irritable: nuevas opciones terapéuticas	45
María Eugenia Icaza Chávez	
<i>Capítulo 10</i>	
Trastornos de la interacción intestino-cerebro y disbiosis poscovid-19	51
Max Julio Schmulson Wasserman y Danielle S. Miller	
<i>Capítulo 11</i>	
Dolor abdominal en el paciente pediátrico	57
Carmen Alicia Sánchez Ramírez	
<i>Capítulo 12</i>	
Dietas y trastornos funcionales digestivos	61
María Fernanda Huerta de la Torre	
<i>Capítulo 13</i>	
Síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea: todo un reto	67
Octavio Gómez Escudero	

<i>Capítulo 14</i>	
Probióticos: pros y contras.	75
Miguel Ángel Valdovinos Díaz	
<i>Capítulo 15</i>	
<i>Helicobacter pylori</i> en 2023: epidemiología	81
Alejandra Noble Lugo	
<i>Capítulo 16</i>	
<i>Helicobacter pylori</i> en 2023: nuevo consenso de Maastricht. Indicaciones para su erradicación en 2023.	87
Ricardo Humberto Raña Garibay	
<i>Capítulo 17</i>	
Infección por <i>Helicobacter pylori</i> en 2023: nuevo consenso de Maastricht. Diagnóstico.	91
Francisco Esquivel Ayanegui	
<i>Capítulo 18</i>	
<i>Helicobacter pylori</i> en 2023: nuevo consenso de Maastricht VI/Florenca. Esquemas de erradicación y resistencias.	95
José Luis Tamayo de la Cuesta	
<i>Capítulo 19</i>	
Importancia de los centros de excelencia en enfermedad inflamatoria intestinal en Latinoamérica	101
Guillermo Veitia	
<i>Capítulo 20</i>	
Tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática grave	109
Raquel Yazmin López Pérez y Jesús Kazuo Yamamoto Furusho	
<i>Capítulo 21</i>	
Estrategia <i>top-down</i> versus <i>step-up</i> en la enfermedad de Crohn.	117
Guillermo Veitia	
<i>Capítulo 22</i>	
COVID y enfermedad inflamatoria intestinal.	123
Jaqueline Paola Bran-Alvarado, Fernando García-Villarreal y Francisco Bosques-Padilla	
<i>Capítulo 23</i>	
Nuevas terapias en la colitis ulcerativa crónica idiopática.	129
Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Luisangela Meza López	
<i>Capítulo 24</i>	
Aspectos quirúrgicos de la gastroenterología. Lo más actual en cirugía de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	135
Carlos Arnaud Carreño	
<i>Capítulo 25</i>	
¿Cuándo enviar a tratamiento quirúrgico a un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal?	141
Jorge Pérez Manauta y Paulina Gálvez Castillejos	
<i>Capítulo 26</i>	
Tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular en la era laparoscópica.	145
Miguel Ángel Carrasco Arróniz y David Reyes Jiménez	
<i>Capítulo 27</i>	
Colecistectomía segura: ¿cómo prevenir la lesión de la vía biliar?	151
Alberto Manuel González Chávez	
<i>Capítulo 28</i>	
Tratamiento endoscópico de la acalasia	155
Juan Carlos Caramés Aranda	
<i>Capítulo 29</i>	
Técnicas para mejorar la detección de pólipos colónicos	157
Gretel Berenice Casillas Guzmán	
<i>Capítulo 30</i>	
Ectasia vascular antral gástrica: diagnóstico y tratamiento.	161
Sergio Zepeda-Gómez	

<i>Capítulo 31</i>	
Utilidad de la cápsula endoscópica en el intestino delgado	165
Margarita Fosado Gayosso	
<i>Capítulo 32</i>	
Los pros y los contras de la inteligencia artificial	171
Rafael Barreto Zúñiga	
<i>Capítulo 33</i>	
Abordaje de la vía biliar en pacientes con anatomía alterada	177
Sergio Zepeda-Gómez	
<i>Capítulo 34</i>	
Importancia de los cambios de estilo de vida en los niños ante la pandemia de adiposidad	181
Ana Lilia Rodríguez Ventura	
<i>Capítulo 35</i>	
MAFLD (<i>metabolic [dysfunction] associated fatty liver disease</i>) en el paciente mexicano, ¿somos iguales? ..	187
Raúl Bernal Reyes	
<i>Capítulo 36</i>	
Encefalopatía hepática mínima	193
José Luis Pérez Hernández, Fátima Higuera de la Tijera y Jorge Emilio Lira Vera	
<i>Capítulo 37</i>	
Toxicidad hepática por fármacos	197
José Antonio Velarde Ruiz Velasco y Lissa María Cruz Rodríguez	
<i>Capítulo 38</i>	
Hepatitis alcohólica	201
Fátima Higuera de la Tijera, José Luis Pérez Hernández y Jorge Emilio Lira Vera	
<i>Capítulo 39</i>	
Abordaje y tratamiento de la hepatitis autoinmune	205
Aldo J. Montano-Loza	
<i>Capítulo 40</i>	
Actualidades en el uso de β -bloqueantes en hipertensión portal	209
José Luis Pérez Hernández, Fátima Higuera de la Tijera y Jorge Emilio Lira Vera	
<i>Capítulo 41</i>	
Sarcopenia y cirrosis	213
Aldo J. Montano-Loza	
<i>Capítulo 42</i>	
Tratamiento de la pancreatitis aguda	217
Luis Federico Uscanga Domínguez	
<i>Capítulo 43</i>	
Abordaje endoscópico de las lesiones pancreáticas	221
Miguel Ángel Ramírez Luna	
<i>Capítulo 44</i>	
Conducta diagnóstica y terapéutica de las lesiones quísticas de páncreas	225
Mario Peláez Luna	
<i>Capítulo 45</i>	
Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas y la pancreatitis crónica	229
Luis Carlos Chan Núñez y Pablo Alejandro Ávila Sánchez	
<i>Capítulo 46</i>	
Perspectiva de la cirugía para la hipertensión portal en México	235
Aída Yolanda Pérez-Córdova Fernández, Eduardo García-Ochoa, María Alicia Ramírez-Figueroa y Miguel Ángel Mercado	
<i>Capítulo 47</i>	
Cómo influye la dieta en la microbiota: ¿somos lo que comemos?	239
José Ramón Nogueira de Rojas	

Prefacio

Es un placer compartir con todos los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología el libro de la reunión regional sur de temas selectos de gastroenterología (TESEGA-S), llevada a cabo en el Foro Boca (Boca del Río, Veracruz), cuyo tema central es acerca de tópicos emergentes de gastroenterología, el cual comprende diversos capítulos acerca de los trastornos de la interacción cerebro-intestino, *Helicobacter pylori*, enfermedad inflamatoria intestinal, aspectos quirúrgicos de la gastroenterología, aspectos diagnósticos y terapéuticos de la endoscopia, hígado y páncreas. 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.

Aprovecho la ocasión para comentarles que el eslogan de la Asociación Mexicana de Gastroenterología en el año 2023, el de mi presidencia, es «Academia y Ciencia», al ser la academia una institución que realiza colectivamente diversas actividades de educación médica

continua, y la ciencia, 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 con la verificación de hipótesis a través del uso de una metodología científica para la generación de nuevos conocimientos. Así pues, ambas –academia y ciencia– van de la mano en el progreso del avance científico y en la transmisión del conocimiento a futuras generaciones, debido a los importantes avances que se producen en la medicina.

Finalmente, agradezco a los directores de la reunión regional sur, así como a todos los profesores nacionales e internacionales, toda su dedicación, entusiasmo y esfuerzo puestos en la redacción de los capítulos, los cuales 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 y mejoren su calidad de vida.

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho
Presidente de la Asociación Mexicana de
Gastroenterología

CAPÍTULO 1

Qué hay de nuevo en los trastornos motores esofágicos

Luis Raúl Valdovinos García

INTRODUCCIÓN

Para poder hablar de manera adecuada de los trastornos motores del esófago comenzaremos por ofrecer un pequeño esbozo de anatomía y fisiología.

Anatomía

El esófago es un tubo con una capa mucosa muscular (músculo liso, en dos capas, una longitudinal y una circular) y serosa. Este tubo es la continuación de la faringe en el cuello, termina en la unión con el estómago en el abdomen y mide entre 19 y 25 cm¹. Anatómicamente se puede dividir en tres segmentos: cervical, torácico y abdominal¹.

Fisiología

El propósito principal del esófago es transportar el bolo alimentario de la faringe a la cámara gástrica, función que se logra a través de una serie de contracciones coordinadas que propulsan el bolo alimentario. Las contracciones se dividen en dos: peristalsis primaria (desencadenada por la deglución) y peristalsis secundaria (desencadenada por la distensión de la musculatura esofágica)². El esófago cuenta con dos esfínteres: el esfínter esofágico superior, formado por el músculo cricofaríngeo circular (este músculo se abre para permitir el paso del alimento de la faringe al esófago cervical), y el esfínter esofágico inferior, formado por la crura diafragmática y un engrosamiento del músculo circular del esófago llamado esfínter esofágico inferior; este último tiene la finalidad de evitar el reflujo del contenido hacia el esófago y es el responsable de los trastornos con obstrucción del tracto de salida de la unión esofagogástrica (UEG)².

El esófago tiene una inervación dual que es transmitida a través del vago y los nervios espinales. Ambos nervios se conectan directamente a los plexos mientéricos

(submucoso y muscular), lo cual permite una contracción coordinada. Cualquier alteración en esta inervación puede ocasionar trastornos motores en el esófago y, como consecuencia, puede aparecer sintomatología como la disfagia².

NOVEDADES EN LOS TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO

Los trastornos motores del esófago actualmente se estudian mediante la manometría esofágica de alta resolución (MAR). Al hablar de esta prueba diagnóstica invariablemente se debe mencionar la clasificación de Chicago, cuya última actualización, la versión número cuatro, es de 2020³.

Protocolo de la manometría esofágica de alta resolución

Tal vez una de las actualizaciones más importantes que propone esta clasificación respecto a los trastornos motores del esófago sea que finalmente se define un protocolo para realizar la MAR³.

Para realizarla de manera adecuada, la MAR debe hacerse en dos posiciones, una vez colocada la sonda, y en cada una de las posiciones se realizan cinco fases.

La primera posición es en decúbito (o posición primaria). En la primera fase (adaptación) se deja durante 60 s con la finalidad de dar tiempo para la adaptación del paciente a la sonda. En la segunda fase se realizan respiraciones profundas con el objetivo de corroborar la adecuada colocación de la sonda (se corrobora el paso del esfínter esofágico inferior y la cura diafragmática). La tercera fase, de reposo, sirve para medir las presiones basales en el esófago en reposo. En la cuarta fase se realizan 10 degluciones húmedas de 5 ml; esta es la fase principal de la manometría y con la cual se obtienen la mayoría de los diagnósticos. La quinta

Tabla 1. Clasificación de los trastornos motores según Chicago 4

Clasificación	Trastorno	Definición
Trastornos con obstrucción de la UEG	Acalasia tipo I	IRP anormal Peristalsis fallida 100%
	Acalasia tipo II	IRP anormal Peristalsis fallida 100%
	Acalasia tipo III	Panpresurización esofágica > 20% IRP anormal
	Obstrucción del flujo de salida de la UEG	Contracción prematura/espástica > 20% No evidencia de peristalsis
Trastornos de la peristalsis	Contractilidad ausente	IRP normal (acostado y sentado) Peristalsis fallida 100%
	Espasmo esofágico distal	IRP normal Contracción prematura/espástica > 20%
	Esófago hipercontráctil	IRP normal Contracción hipercontráctil > 20%
	Motilidad esofágica inefectiva	IRP normal Contracciones inefectivas > 70% Contracciones fallidas > 50%

fase (tragos rápidos múltiples [MRS]) se realiza con la deglución rápida de cinco tragos de 2 ml con el objetivo de medir la inhibición en las primeras cuatro degluciones y la reserva peristáltica en la última deglución.

Para la segunda posición se pide al paciente que se siente al terminar las cinco fases en la primera posición y, una vez sentado, se comienza con las cinco fases: la primera es sentado; la segunda y la tercera fases son idénticas a la posición en decúbito; la cuarta cambia y, en lugar de 10 degluciones húmedas, se realizan 5, y la quinta fase es un reto provocativo de 200 ml con la finalidad de evaluar la relajación del esfínter esofágico inferior³.

Clasificación de los trastornos motores

Antiguamente los trastornos motores se clasificaban en mayores y menores, pero en la actualidad, con Chicago 4, se dividen en dos grandes grupos: trastornos con obstrucción del tracto de salida de la UEG y trastornos de la peristalsis (Tabla 1). Los primeros se caracterizan por una presión de relajación integrada (IRP) elevada, retención de bario en el esofagograma o una distensibilidad de la UEG elevada por EndoFLIP. Incluir el esofagograma y el EndoFLIP es otro de los grandes cambios en la clasificación de Chicago, que incluye, además de la MAR, otros estudios paraclínicos, además de síntomas. Los trastornos de la peristalsis se caracterizan por una peristalsis alterada medida por la integral de la contractilidad distal (DCI) o espástica medida por la latencia distal (DL)³. Los

parámetros normales para la IRP elevada, DCI y la DL se encuentran en la tabla 2.

Maniobras provocativas

Otro de los cambios del protocolo son las maniobras provocativas: los MRS, el reto rápido de 200 ml y la prueba de alimentos sólidos.

En la maniobra de MRS se evalúa la inhibición del cuerpo del esófago, que es normal cuando es menor de 100 mmHg/cm/s; si es mayor se considera que la inhibición es inadecuada. En el último trago se valora la reserva peristáltica, que se calcula dividiendo la DCI sobre la DCI promedio de las degluciones húmedas acostado; si este índice es > 1, es normal⁴.

El reto de trago rápido de 200 ml se considera normal si hay una inhibición completa del cuerpo del esófago durante las degluciones, y una IRP < 12 mmHg en los primeros 30 s del reto, una IRP > 12 mmHg o la presurización del esófago apoyan el diagnóstico de acalasia cuando no se puede concluir el diagnóstico con los 10 tragos húmedos acostado⁵.

Finalmente, el reto con alimento sólido se interpreta como normal cuando > 20% de las degluciones se acompañan de una onda peristáltica con una DCI > 1.000 mmHg/cm/s, y la asociación temporal de síntomas con una peristalsis disminuida apoya el diagnóstico de disfagia secundaria a una disfunción esofágica⁶. La vigilancia al finalizar el reto con alimento sólido es diagnóstica de rumiación en presencia de la onda R⁷.

Tabla 2. Parámetros en la MAR según Chicago 4

Parámetro	Normal	Anormal
IRP	< 15 mmHg (acostado) < 12 mmHg (sentado)	> 15 mmHg (acostado) > 12 mmHg (sentado)
DCI	450 mmHg/cm/s y 8,000 mmHg/cm/s (normal)	< 100 mmHg/cm/s (fallida) 100-450 mmHg/cm/s (débil) > 8,000 mmHg/cm/s (hipercontráctil)
DL	> 4.5 s (normal)	< 4.5 s (espástica)

Diagnóstico de obstrucción del tracto de salida de la unión esofagogástrica

Como se puede observar en la figura 1, hablando del diagnóstico de los trastornos con obstrucción del tracto de salida la acalasia de tipo I, II y III no ha sufrido grandes cambios en Chicago 4 respecto a Chicago 3. Sin embargo, el diagnóstico de obstrucción del tracto de salida ha sufrido cambios: ahora, además de una IRP > 15 mmHg/cm/s en la posición de decúbito, se requiere que esta elevación de la IRP se mantenga en la posición sentado > 12 mmHg; si estos dos criterios se cumplen, hay que realizar un estudio complementario (EndoFLIP o esofagograma cronometrado) para corroborar³.

Esofagograma cronometrado

El esofagograma cronometrado con bario es una herramienta útil y ofrece evidencia complementaria para la obstrucción del tracto de salida de la UEG. Este estudio se realiza con sulfato de bario al 45%: se administran de 100 a 250 ml, que el paciente debe deglutir en 15-20 s, y se toman imágenes a los 0, 2 y 5 min. Se considera retención o evidencia de obstrucción si a los 5 min permanece una columna de bario mayor a 2 cm⁸ (Fig. 2).

EndoFLIP

La segunda herramienta que se recomienda es el EndoFLIP (sonda de imagen funcional luminal), que utiliza la planimetría por impedancia de alta resolución y mide el área de sección transversal en un plano axial del tubo digestivo (Fig. 3). Por ello permite evaluar las propiedades mecánicas de la pared muscular del tracto gastrointestinal y la dinámica de los esfínteres. Está indicado en el diagnóstico de la disfagia esofágica no obstructiva, en la evaluación preoperatoria y postoperatoria

de la cirugía antirreflujo y de la acalasia. La utilidad diagnóstica del EndoFLIP está aún en evaluación, pero evidencias recientes han mostrado que puede usarse como prueba de tamizaje para la detección de trastornos motores esofágicos en pacientes con disfagia no obstructiva durante la endoscopia⁹. La medida más importante de esta herramienta diagnóstica es la distensibilidad de la UEG; se considera anormal una distensibilidad < 2 mm²/Hg y normal una distensibilidad de la UEG > 3 mm²/Hg¹⁰.

La obstrucción del tracto de salida de la UEG se caracteriza, según la clasificación de Chicago (versión 4), por una peristalsis esofágica intacta con un incremento de la IRP (> 15 mm/Hg acostado y > 12 mm/Hg sentado; ambas deben ser positivas, como se ha comentado)¹¹. Se han descrito los siguientes escenarios en los que se puede encontrar esta alteración manométrica: obstrucción anatómica de la UEG como ocurre en casos de tumores, esofagitis eosinofílica, hernia hiatal o estenosis; acalasia temprana; uso de opiáceos, y artefacto manométrico relacionado con problemas técnicos o anomalías anatómicas. Actualmente la problemática de esta enfermedad radica en que el 40-70% de los pacientes con obstrucción del tracto de salida son tratados con terapias para la acalasia sin ser clasificados de manera adecuada¹². Para intentar resolver esta problemática se ha utilizado la topografía por EndoFLIP en la obstrucción del tracto de salida de la UEG para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de las terapias que reducen la presión en la UEG. Se estudiaron pacientes con obstrucción del tracto de salida, el 21% tenían un índice de distensibilidad de la UEG normal y ninguno de éstos tenía evidencia radiográfica de obstrucción (esofagograma cronometrado normal). Todos los pacientes con evidencia radiográfica de obstrucción del tracto de salida de la UEG tenían una distensibilidad de la unión menor de 2 mm²/mmHg (se considera obstrucción por EndoFLIP). El 78% de los pacientes con una distensibilidad de la unión anormal por EndoFLIP

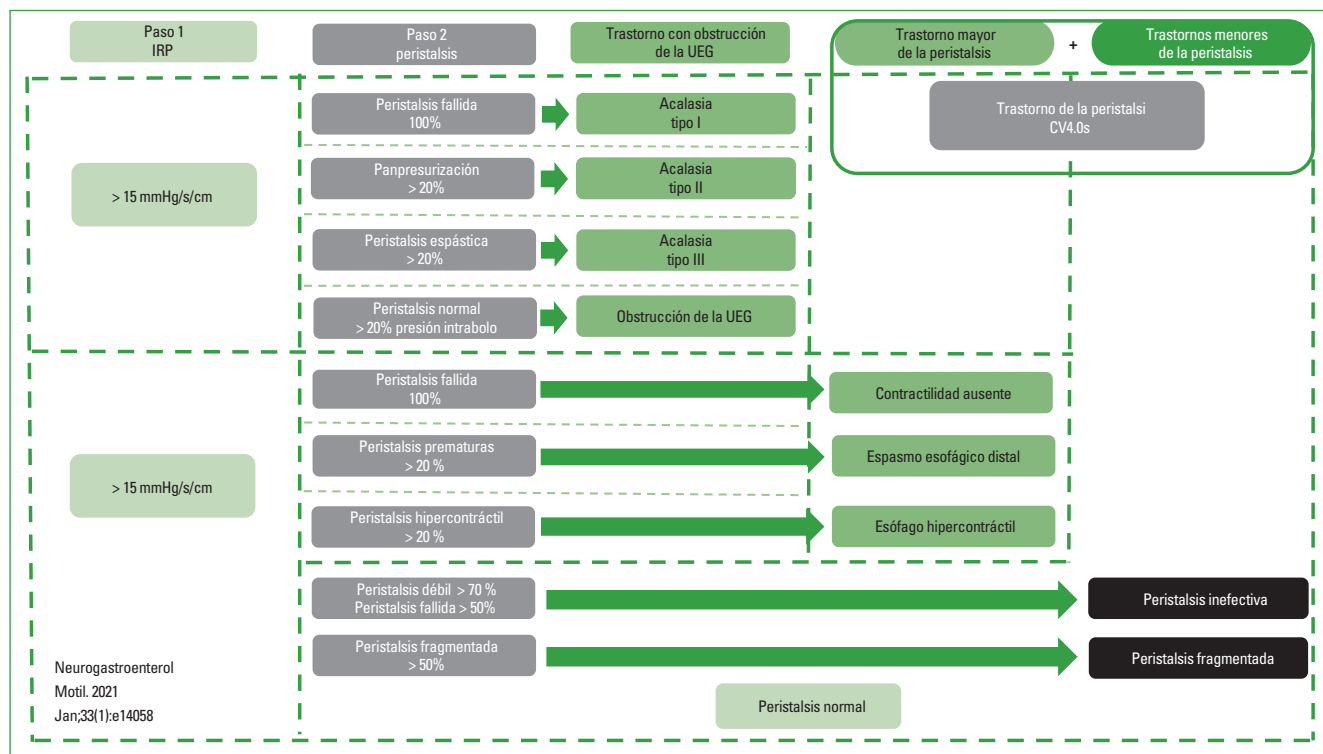


Figura 1. Criterios diagnósticos de los trastornos con obstrucción de la UEG y los trastornos de la peristalsis según Chicago 4.

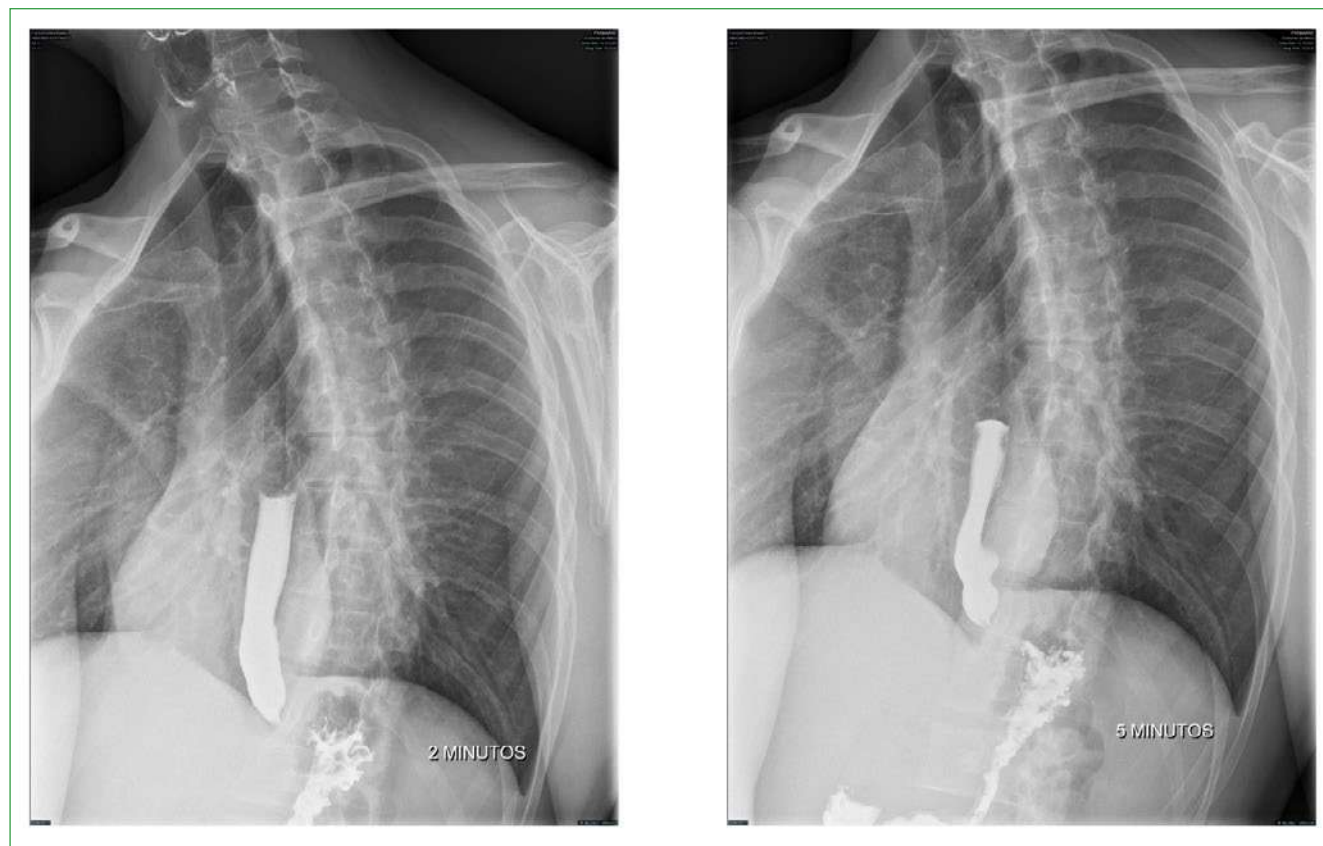


Figura 2. Esófagograma cronometrado de un paciente con obstrucción del tracto de salida de la UEG por MAR. En el esófagograma se observa una retención de la columna de bario mayor de 2 cm (cortesía de Luis Valdovinos).

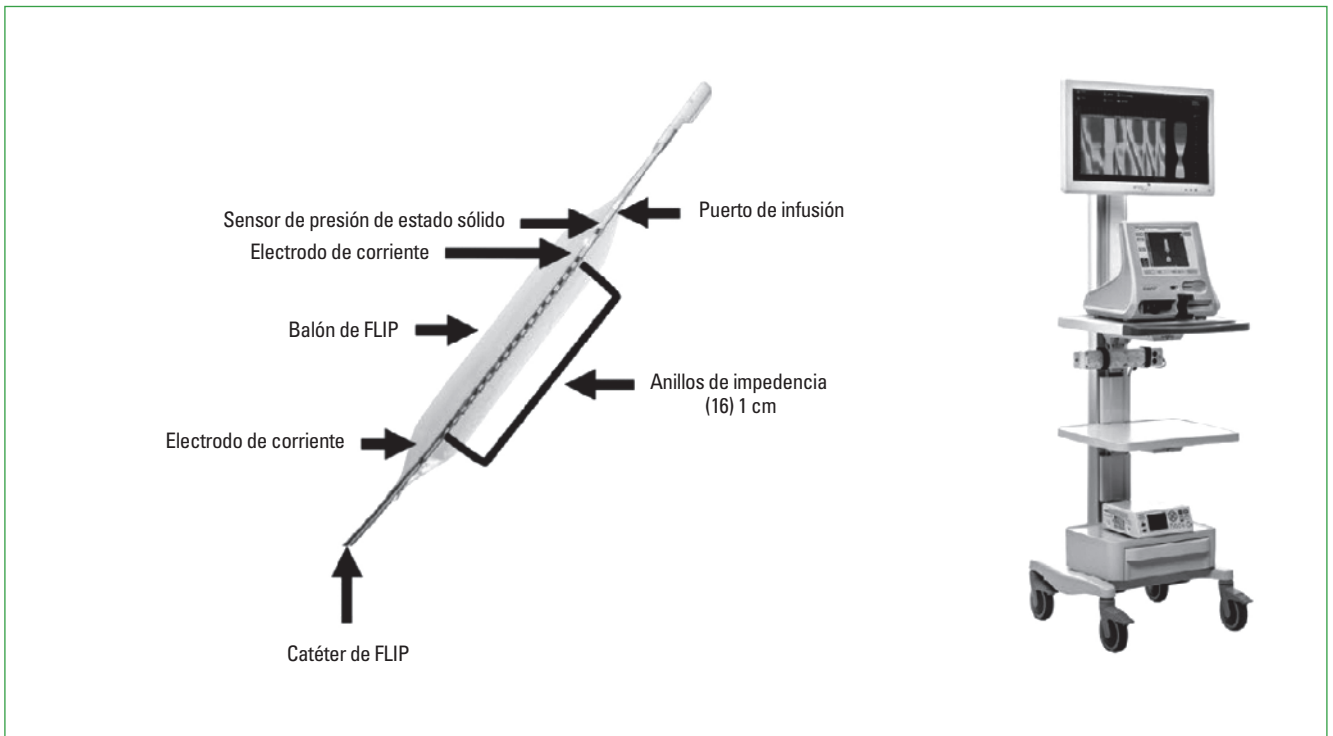


Figura 3. Sistema EndoFLIP (cortesía de Luis Valdovinos).

sometidos a un tratamiento de tipo acalasia tuvieron mejoras en la puntuación de Eckardt. El 100% de los pacientes con una distensibilidad de la unión normal (mayor de 3 mm²/mmHg) que fueron tratados de forma conservadora y seguidos tuvieron mejoras en los puntajes de Eckardt. Por lo tanto, el EndoFLIP es útil para identificar a los pacientes con una obstrucción del tracto de salida de la UEG verdadera que tienen mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia de tipo acalasia. Los pacientes con una distensibilidad anormal respondieron bien al tratamiento de tipo acalasia¹³.

CONCLUSIONES

La clasificación de Chicago 4 no ha entregado cambios sustanciales en la evaluación de los trastornos motores del esófago. Tal vez uno de los cambios más importantes sea la incorporación de un protocolo establecido que permitirá realizar mejores estudios y diagnósticos de mayor precisión. En esta nueva clasificación se da valor a los síntomas y se anexan maniobras de provocación (MRS, reto de 200 ml y reto de sólidos). Finalmente habla del esofagograma cronometrado y el EndoFLIP como herramientas adicionales para la evaluación de la función motora del esófago.

BIBLIOGRAFÍA

- Oezcelik A, DeMeester SR. General anatomy of the esophagus. *Thorac Surg Clin*. 2011;21(2):289-97, x.
- Lottrup C, Khan A, Rangan V, et al. Esophageal physiology-an overview of esophageal disorders from a pathophysiological point of view. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1481(1):182-97.
- Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0°. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(1):e14058.
- Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, et al. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(11):1706-12.
- Woodland P, Gabieta-Sonmez S, Arguero J, et al. 200 mL Rapid Drink Challenge During High-resolution Manometry Best Predicts Objective Esophagogastric Junction Obstruction and Correlates With Symptom Severity. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):410-4.
- Ang D, Misselwitz B, Hollenstein M, et al. Diagnostic yield of high-resolution manometry with a solid test meal for clinically relevant, symptomatic oesophageal motility disorders: serial diagnostic study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(9):654-61.
- Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Objective manometric criteria for the rumination syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(1):52-9.
- Neyaz Z, Gupta M, Ghoshal UC. How to perform and interpret timed barium esophagogram. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(2):251-6.
- Perretta S, McAnena O, Botha A, et al. Acta from the EndoFLIP(R) Symposium. *Surg Innov*. 2013;20(6):545-52.
- Carlson DA, Prescott JE, Baumann AJ, et al. Validation of Clinically Relevant Thresholds of Esophagogastric Junction Obstruction Using FLIP Panometry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):e1250-e62.
- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2): 160-74.
- Richter JE, Clayton SB. Diagnosis and Management of Esophagogastric Junction Outflow Obstruction. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):544-7.
- Triggs JR, Carlson DA, Beveridge C, et al. Functional Luminal Imaging Probe Panometry Identifies Achalasia-Type Esophagogastric Junction Outflow Obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2209-17.

CAPÍTULO 2

¿Qué hacer con el paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria?

Francisco Martín Huerta Iga

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se establece cuando el contenido del estómago, o del estómago y el duodeno, asciende de manera anormal por encima de la unión esofagogástrica (UEG), originando síntomas y/o lesiones en el revestimiento epitelial del esófago que afectan a la calidad de vida de quienes la padecen¹.

Los síntomas característicos son la pirosis y las regurgitaciones, que cuando se presentan dos o más veces por semana ayudan a establecer el diagnóstico clínico en más del 70% de los casos. Sin embargo, en ocasiones pueden presentarse otros síntomas, como dolor torácico, tos crónica, laringitis, asma de difícil control y erosiones dentales, que dificultan el diagnóstico en la medicina de primer contacto². Estos síntomas se consideran atípicos y se conocen también como manifestaciones extraesofágicas de la ERGE.

Es una enfermedad muy común, con una prevalencia que varía dependiendo de la frecuencia con la que se presentan sus síntomas típicos, de tal manera que se reporta en un 40% cuando la pirosis ocurre una vez al mes y en un 12% cuando la pirosis tiene una frecuencia diaria³.

Cuando los pacientes son menores de 45 años, tienen síntomas típicos, de inicio reciente, y no se acompañan de síntomas de alarma como disfagia, hemorragia o pérdida de peso no explicada, pueden ser sujetos de un tratamiento de prueba que consiste en la utilización de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) a dosis doble durante dos semanas; esta estrategia tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 54% para diagnosticar la ERGE⁴.

Los IBP son medicamentos muy útiles para tratar todas las presentaciones clínicas de la ERGE, son muy seguros y favorecen el apego del paciente al tratamiento. Sin embargo, la eficacia puede variar dependiendo del fenotipo de la enfermedad por reflujo que se esté tratando. Así, para la variante erosiva (ERGE) y el esófago de Barrett se reporta una efectividad por encima del 90%, mientras que para la variante no erosiva (ERNE) oscila entre el 60 y el 65%.

Aunque ya existe una nueva clase terapéutica de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido, denominados bloqueadores competitivos de los canales de potasio (P-CAB), que han demostrado lograr un pH intragástrico mayor de 4 en menor tiempo y una aparente ganancia terapéutica en aspectos como la erradicación de *Helicobacter pylori*, no han demostrado superioridad en el tratamiento de la ERGE a largo plazo.

En términos generales, se calcula que alrededor del 40% de los pacientes con ERGE no tienen un control completo de los síntomas y necesitan otros medicamentos complementarios. Las causas pueden ir desde la falta de cumplimiento por parte de los pacientes en la dosis y horario de la toma de los medicamentos, el uso de medicamentos de mala calidad y la presencia de polimorfismos genéticos en pacientes que tienen un metabolismo hepático acelerado de los IBP hasta el diagnóstico erróneo de una posible ERGE cuando en realidad se trata de otro trastorno como la pirosis funcional. En la práctica diaria, un número importante de pacientes que no responden al uso de IBP realmente no tienen ERGE cuando son estudiados en forma completa y objetiva.

Para fines de este capítulo, cuando mencionemos los síntomas de la ERGE, nos referiremos solamente a los típicos, como pirosis y regurgitaciones, y, en este contexto, se debe distinguir entre tres situaciones distintas:

- Síntomas refractarios parecidos a la ERGE que pueden o no estar relacionados con la verdadera enfermedad.
- Síntomas refractarios de ERGE en pacientes con persistencia de síntomas en presencia de una enfermedad confirmada previamente, ya sea por esofagitis erosiva, esófago de Barrett, estenosis esofágica o presencia de un tiempo anormal de exposición esofágica al ácido en la pH-metría.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria verdadera, cuando hay evidencia objetiva de ERGE y persistencia de síntomas a pesar de un manejo médico adecuado⁵.

Con respecto a los síntomas refractarios parecidos a la ERGE, se sabe que tienen un predominio nocturno y se presentan con más frecuencia en mujeres jóvenes, con alteraciones del sueño, con un índice de masa corporal normal o bajo y que cursan en forma concomitante con trastornos funcionales digestivos como dispepsia o síndrome del intestino irritable.

Los síntomas refractarios de ERGE, por su parte, se presentan en pacientes que, después de una dosis adecuada de IBP durante al menos ocho semanas, responden parcialmente o no responden al medicamento y continúan con sintomatología. Se debe tener en cuenta que muchos estudios que hacen referencia a estos grupos de pacientes reportan estos niveles de respuesta considerando también a pacientes con síntomas atípicos.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO REFRACTARIA

En una encuesta respondida por 71,812 personas en EE.UU. se encontró que 32,878 (44.1%) habían tenido antecedente de pirosis y/o regurgitaciones en el pasado, mientras que 23,039 (30.9%) los habían tenido la semana previa. De estas 32,878 personas, en 29,274 se logró obtener el dato del uso o no de medicamentos para controlar sus síntomas; de ellas, 9,234 (35.1%) estaban usando medicamentos en el momento de la encuesta, con 4,935 (55.2%) utilizando un IBP y 3,229 (68.1%) todos los días. De estas 3,229 personas, 1,858 (54.1%) reportaron pirosis y/o regurgitaciones dos o más veces por semana a pesar de estar tomando su medicamento en forma adecuada⁶. En este estudio, las personas que más reportaron la persistencia de síntomas fueron mujeres jóvenes de origen latino.

En contraparte, en una revisión sistemática de estudios aleatorizados y controlados se reporta que, a pesar del tratamiento adecuado con IBP, algunos pacientes con ERGE continúan presentando pirosis en un 32% (25-39%) y regurgitaciones en un 28% (26-30%)⁷. En resumen, se puede considerar que la ERGE refractaria puede ocurrir en el 30-50% de los pacientes que toman correctamente su IBP.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO REFRACTARIA

Con respecto a los factores anatómicos que pueden participar en la ERGE refractaria, se ha observado que, en los pacientes con síntomas persistentes, el reflujo puede originarse por un esfínter esofágico inferior (EEI)

hipotónico, sobre todo en presencia de una hernia hiatal y con la posibilidad de que el fenómeno de «bolsa ácida» pudiera tener participación, favoreciendo un reflujo más proximal, como en los pacientes con ERGE típica⁸, aunque en la ERGE refractaria esto no está demostrado. La ERGE refractaria también pudiera producirse por un aumento en el número de las relajaciones transitorias del EEI en una UEG normal, sobre todo en pacientes con obesidad central y en pacientes con aerofagia⁹.

Otro factor que puede contribuir a la persistencia de los síntomas es el control incompleto de la secreción de ácido. Se ha visto que en los pacientes que están tomando un IBP a dosis normal la persistencia de los síntomas es del 20-30%, y hasta del 5-10% cuando se duplica la dosis del medicamento¹⁰. Pero no sólo es el ácido, incluso la regurgitación de contenido gástrico débilmente ácido o débilmente alcalino puede originar síntomas, ya sea por la distensión o la hipersensibilidad en el esófago¹¹. Y, aunque no se ha logrado establecer un tipo de lesión epitelial del esófago en estos tipos de reflujo no ácido, sí se ha reportado que los espacios intercelulares se mantienen anormalmente dilatados en los pacientes que tienen ERGE, aun cuando toman adecuadamente su IBP pero persisten con síntomas, comparativamente con los pacientes que no tienen ERGE¹².

Con respecto a la hipersensibilidad esofágica, su mecanismo no está totalmente entendido, pero se infiere que la dilatación de los espacios intercelulares puede favorecer la interacción de las sustancias agresoras con las terminaciones nerviosas subepiteliales del esófago, incluso se ha reportado que los pacientes con ERNE tienen nervios mucosos más superficiales si se comparan con otros fenotipos de ERGE¹³, lo cual facilitaría dicha interacción. Este contacto favorece la sensibilización a nivel periférico a través de nervios aferentes y la sensibilización central mediante las neuronas de las astas posteriores a nivel medular; de esta manera se puede perpetuar el fenómeno sintomático aun cuando la estimulación periférica haya cesado¹⁴.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO REFRACTARIA

Los pacientes que continúan con síntomas de ERGE a pesar de un tratamiento médico adecuado son los mejores candidatos para un protocolo de diagnóstico sistemático y completo. Sin embargo, antes de solicitar pruebas que requieran tecnología avanzada o costosa, se debe profundizar en la historia clínica del paciente tratando de establecer si tiene un apego estricto a la hora de la toma

y a la dosis del IBP prescrito, si éste es de buena calidad, si ya se ha utilizado la estrategia de duplicar la dosis y de cambiar por otro IBP más potente o incluso por un P-CAB, todo ello sin dejar de considerar que el paciente pudiera ser un metabolizador rápido a nivel hepático, algo que resulta difícil y poco práctico de establecer en el día a día del consultorio.

Si ya se han revisado y descartado todas estas posibilidades y estrategias, existen diferentes protocolos de estudio para el paciente con síntomas persistentes. Recientemente las sociedades americana y europea de neurogastroenterología han publicado un consenso⁵ con información actualizada y valiosa con un algoritmo diagnóstico que integra las propuestas del consenso de Lyon¹⁵, en donde se han redefinido algunos conceptos tradicionales de la ERGE.

El documento de Lyon propone que la exposición esofágica anormal al ácido se debe establecer con la presencia de 80 o más eventos de reflujo en un tiempo igual o mayor al 6% del total del estudio. Valores menores deben considerarse como una exposición esofágica normal al ácido o, lo más difícil para confirmar el diagnóstico, cuando los valores obtenidos quedan en una zona llamada gris que requiere mayor esfuerzo diagnóstico por parte de los médicos.

El estudio inicial debe ser la endoscopia, que permite establecer la persistencia de lesiones epiteliales a pesar del uso adecuado de IBP (alrededor del 7% de los casos¹⁶), y, aunque el consenso de Lyon propone que sólo la presencia de esofagitis de grados C y D de Los Ángeles sea por sí misma diagnóstica de ERGE, el consenso de las sociedades de neurogastroenterología propone que en pacientes con síntomas y uso de IBP al menos por ocho semanas la presencia de esofagitis de grado B también sea considerada diagnóstica de ERGE. Además, la endoscopia permite tomar biopsias para descartar la presencia de alguna esofagitis oportunista o eosinofílica, así como establecer de forma objetiva la presencia de una hernia hiatal grande que pueda favorecer las regurgitaciones, y con ellas la distensión esofágica y la génesis de los síntomas.

Si la endoscopia es normal, el estándar de oro para el diagnóstico de ERGE y sus fenotipos es el monitoreo de pH esofágico con impedancia durante 24 h, que deberá realizarse sin IBP cuando aún no se ha documentado objetivamente la ERGE y con IBP si ya se cuenta con el diagnóstico confirmado previamente y que permitirá establecer la presencia de ERGE refractaria verdadera o algún trastorno funcional. El tiempo en que el esófago está en contacto con el ácido, representado por un pH menor de 4 en la pH-metría, es el parámetro más confiable y reproducible obtenido en este estudio. Por eso el consenso de Lyon le dio fuerza al colocar la verdadera positividad cuando este tiempo es

superior al 6% del total del tiempo del estudio. Junto con el número de reflujos y el análisis de asociación con los síntomas, se puede establecer la presencia de verdadera ERNE en el 32%, de esófago hipersensible en el 42% y de pirosis funcional en el 26% de los pacientes con síntomas de ERGE refractarios al uso de IBP¹⁷.

En los casos en donde a pesar de la pH-metría con impedancia no haya diagnóstico o éste sea aún ambiguo es necesario realizar una manometría esofágica de alta resolución, que, además de permitir descartar la presencia de trastornos motores primarios del esófago como origen de los síntomas (acalasia, rumiación), nos da otros parámetros, como la peristalsis inducida por deglución posreflujo y la media de la impedancia basal nocturna, que pueden ayudar a identificar a los pacientes con ERGE refractaria. Estos parámetros son indicadores independientes de síntomas mediados por reflujo que incrementan la capacidad diagnóstica de la impedancia realizada con IBP¹⁸.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO REFRACTARIA

Una vez confirmada la presencia de ERGE refractaria, se debe iniciar el tratamiento dirigido a esta condición. Aunque en estos pacientes prácticamente ya se ha intentado casi de todo, no está de más insistir en algunas modificaciones del estilo de vida como la pérdida de peso para intentar reducir la exposición ácida en el esófago y los posibles síntomas relacionados con las regurgitaciones, elevar 20 cm la cabecera de la cama, dormir en decúbito lateral izquierdo y evitar comer y acostarse⁵.

A pesar de que seguramente se ha tomado en cuenta el factor de la hora y la adherencia al tratamiento con IBP, además de confirmar la calidad de éste, e incluso el intento de duplicar la dosis 30-60 min antes del desayuno y de la cena, o cambiar de IBP aesomeprazol o dexlansoprazol, se debe volver a revisar y optimizar el uso de estos medicamentos, e incluso si está disponible intentar con un P-CAB, que mantienen el pH intragástrico por encima de 4 por más tiempo y disminuyen la posibilidad de que la refractariedad se deba a polimorfismos genéticos de metabolismo hepático acelerado¹⁹. Aunque la evidencia es limitada, en algunos casos podría haber beneficio agregando un antagonista de receptores H₂ de la histamina antes de acostarse o antiácidos con alginatos o con formulaciones que permitan su adherencia al epitelio esofágico²⁰. Añadir procinéticos no ha demostrado ganancia terapéutica en pacientes con ERGE refractaria. El baclofeno ha demostrado eficacia en la ERGE refractaria, pero sus efectos adversos limitan su uso.

Opciones no farmacológicas como la cirugía antirreflujo han demostrado utilidad una vez que se han descartado trastornos funcionales, sobre todo porque eliminan el factor de la regurgitación. Comparativamente con el uso de IBP, la cirugía antirreflujo mejora los síntomas refractarios en el 67% de los pacientes frente al 28% del grupo con medicamentos, sobre todo al disminuir el número de reflujos²¹. Una variante quirúrgica para el control de la ERGE es el aumento magnético del EEI, con resultados tan buenos a los cinco años como la reducción de la pirosis del 89 al 12%, de las regurgitaciones del 57 al 1% y del uso de IBP del 100 al 15.3%²². Cuando se aplica esta tecnología a los pacientes con ERGE refractaria dependiente de regurgitación se ha reportado una mejoría del 89% en este síntoma comparativamente con el 10% observado en el grupo de pacientes con IBP a dosis doble²³. El *bypass* gástrico con Y de Roux puede ser una opción adecuada en pacientes muy obesos con ERGE refractaria, no así la manga gástrica⁵. Las terapias endoscópicas no han demostrado utilidad en la ERGE refractaria.

CONCLUSIONES

No siempre la persistencia de los síntomas de ERGE corresponde a una ERGE refractaria. En aquellos pacientes que continúan con síntomas a pesar de un adecuado tratamiento farmacológico se debe seguir un protocolo de estudio de forma ordenada para poder diferenciar los diferentes fenotipos de la ERGE y ofrecer el tratamiento más adecuado para cada uno de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

- Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: Recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81(4):208-22.
- Vakil N, va Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-20.
- Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):267-76.
- Numans ME, Lau J, de Wit NJ, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140:518-27.
- Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14075.
- Delshad SD, Almario CV, Chey W, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology*. 2020;158:1250-61.2.
- El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: Persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:720-37.
- Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010;59:441-51.
- Bravi I, Woodland P, Gill RS, et al. Increased prandial air swallowing and post-prandial gas-liquid reflux among patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:784-9.
- Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:283-9.
- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1368-79.
- Vela MF, Craft BM, Sharma N, et al. Refractory heartburn: Comparison of inter-cellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:844-50.
- Woodland P, Shen Ooi JL, Grassi F, et al. Superficial esophageal mucosal afferent nerves may contribute to reflux hypersensitivity in nonerosive reflux disease. *Gastroenterology*. 2017;153:1230-9.
- Sarkar S, Thompson DG, Woolf CJ, et al. Patients with chest pain and occult gastroesophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1998-2006.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62.
- Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71:28-34.
- Ribolsi M, Cicala M, Zentilin P, et al. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:1074-81.
- Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. The added diagnostic value of post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(3).
- Graham DY, Dore MP. Update on the use of Vonoprazan: A competitive acid blocker. *Gastroenterology*. 2018;154:462-6.
- Savarino V, Pace F, Scarpignato C, et al. Randomised clinical trial: Mucosal protection combine with acid suppression in the treatment on non-erosive reflux disease- efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1524-33.
- Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomised trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381:1513-23.
- Ganz RA, Edmundowicz SA, Taiganides PA, et al. Long-term outcomes of patients receiving a magnetic sphincter augmentation device for gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:671-7.
- Bell R, Lipham J, Louie B, et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate to severe regurgitation in GERD: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2019;89:14-22.

CAPÍTULO 3

Manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: mito o realidad

Genaro Vázquez Elizondo

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define por la presencia de síntomas que afectan a la calidad de vida o complicaciones relacionadas con el daño tisular que se encuentran causados por el movimiento retrógrado del contenido gástrico^{1,2}. Estos síntomas pueden dividirse en manifestaciones de origen esofágico (pirosis, regurgitación y dolor torácico no cardíaco de origen esofágico) o manifestaciones extraesofágicas (como laringitis, faringitis, asma, tos crónica y erosiones dentales, entre otras)^{3,4}. Aunque se consideran parte del espectro de las manifestaciones de la ERGE, existe controversia sobre el papel preciso del fenómeno de reflujo en la aparición de éstos y, en general, se conoce relativamente poco acerca de su fisiopatología^{5,6}. En el presente capítulo se abordará esta controversia con el objetivo de intentar entender este escenario clínico.

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAESOFÁGICAS DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La ERGE es una de las condiciones gastrointestinales más frecuentes en todo el mundo. En un reciente metaanálisis se ha encontrado una prevalencia acumulada de entre el 7.4 y el 22.3%, con variabilidad entre continentes y regiones (Fig. 1)⁷. No obstante, estos datos solamente reflejan estudios en pacientes con síntomas típicos (pirosis/regurgitación) al menos una vez por semana y no ilustran la prevalencia del reflujo atípico (extraesofágico). En este sentido, un estudio multicéntrico europeo (ProGERD, n = 6,215) se demostró una prevalencia de manifestaciones atípicas en el 32.8% de los pacientes y, además, este grupo presentó complicaciones (erosiones) con

mayor frecuencia que aquéllos solamente con síntomas típicos⁸. De manera similar, en un estudio poblacional en Corea del Sur (n = 1,417) se encontró una frecuencia de síntomas típicos en el 19% de los pacientes con síntomas de reflujo⁹. Las manifestaciones atípicas (extraesofágicas) se listan en la tabla 1, y de particular interés son el denominado síndrome de reflujo laringofaríngeo (RLF) (manifestaciones laríngeas) y la tos crónica^{10,11}.

Por otra parte, se estima que las manifestaciones extraesofágicas tienen un gran impacto en los costos de atención médica de la población¹². Se calcula que en EE.UU. cada paciente con manifestaciones extraesofágicas gasta aproximadamente 5,438 dólares el primer año después del inicio de los síntomas y alrededor de 13,700 en los siguientes cinco años; la mayoría de este gasto deriva del uso de medicamentos, y significa aproximadamente 5.6 veces más que los pacientes con síntomas típicos de reflujo¹³.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A pesar de que, en general, no se han esclarecido completamente los mecanismos causales de estas manifestaciones, se han propuesto dos teorías:

- Aspiración directa del contenido gástrico: las enzimas pancreáticas, la pepsina y las sales biliares condicionan un daño directo al epitelio respiratorio.
- Mecanismos neurales (reflejo/hipersensibilidad): la presencia de ácido en el esófago distal puede condicionar la aparición de síntomas extraesofágicos (particularmente tos) en pacientes hipersensibles (mecanismos vagales, es decir, desregulación autonómica), e incluso se han descrito algunos receptores periféricos y centrales, como el receptor transitorio potenciado ankirina 1 (TRPA1), el receptor transitorio potenciado vanilloide 4 (TRPV4) y ankirina 1 (Fig. 2)^{11,14}.

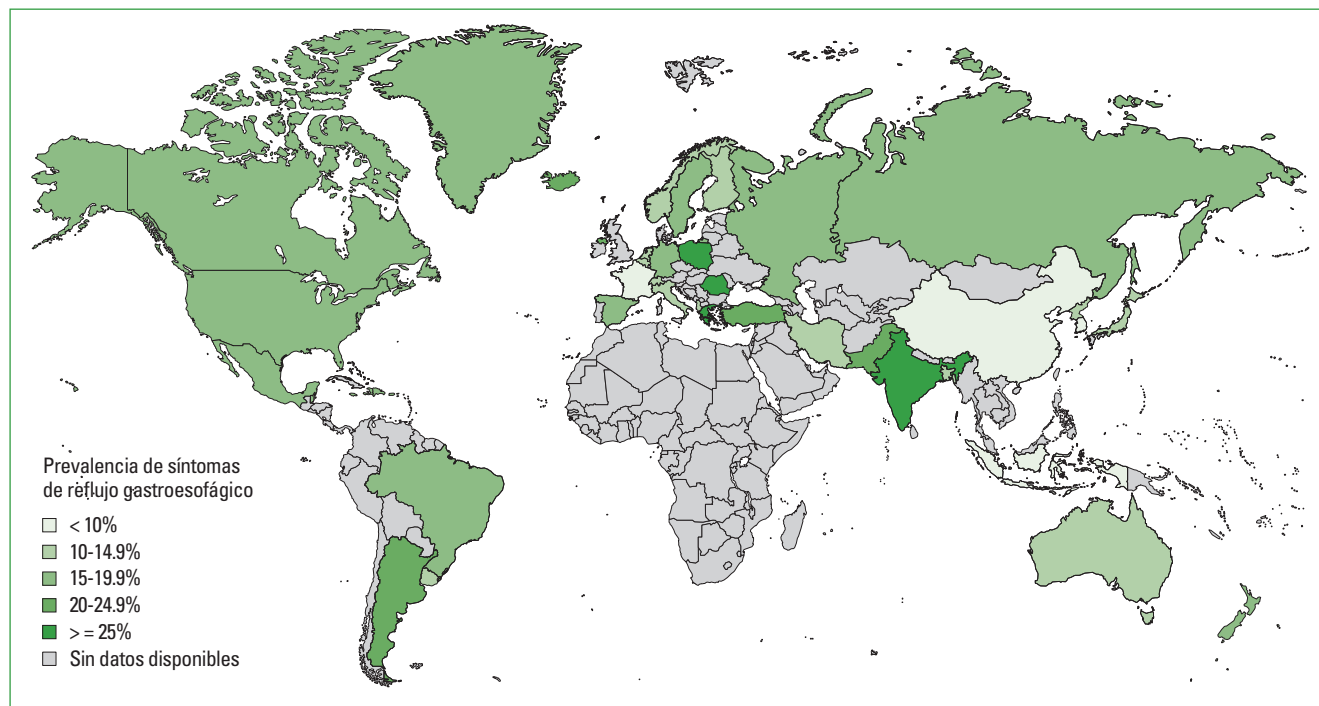


Figura 1. Prevalencia de la ERGE por países (adaptado de Eusebi, et al.⁷).

Tabla 1. Manifestaciones atípicas de la ERGE			
Otorrinolaringológicas	Pulmonares	Cardíacas	Otras
Faringitis	Asma	Dolor torácico	Erosiones dentales
Laringitis	Tos crónica	Arritmia sinusal	Halitosis
Laringoespasmos	Neumonía		
Sinusitis	Bronquitis crónica		
Otitis	Fibrosis intersticial		
Úlceras orales	Traqueobronquitis		
Granulomas	Bronquiectasias		
Pólipos laríngeos	Apnea del sueño		
Cáncer laríngeo			
Globus			
Otalgia			
Goteo retrorinal			
Ronquera			

Adaptado de Vaezi²¹ y Poelmans, et al.⁵.

PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Como se ha mencionado previamente, las manifestaciones extraesofágicas del reflujo son muy variadas y representan, en muchas ocasiones, síntomas inespecíficos no siempre atribuibles a la presencia de la ERGE. Los síndromes y síntomas más frecuentes son el denominado síndrome de RLF (manifestaciones laríngeas) y la tos crónica.

Reflujo laringofaríngeo

El RLF se considera una variante de la ERGE y se caracteriza por la presencia de disfonía, globus, carraspera y, en ocasiones, tos crónica. Se estima que el RLF comprende el 10% de las consultas de los departamentos de otorrinolaringología (ORL) y hasta el 50% de los pacientes con afectación vocal¹⁵. No obstante, dado lo inespecífico de los síntomas mencionados y la robusta lista de

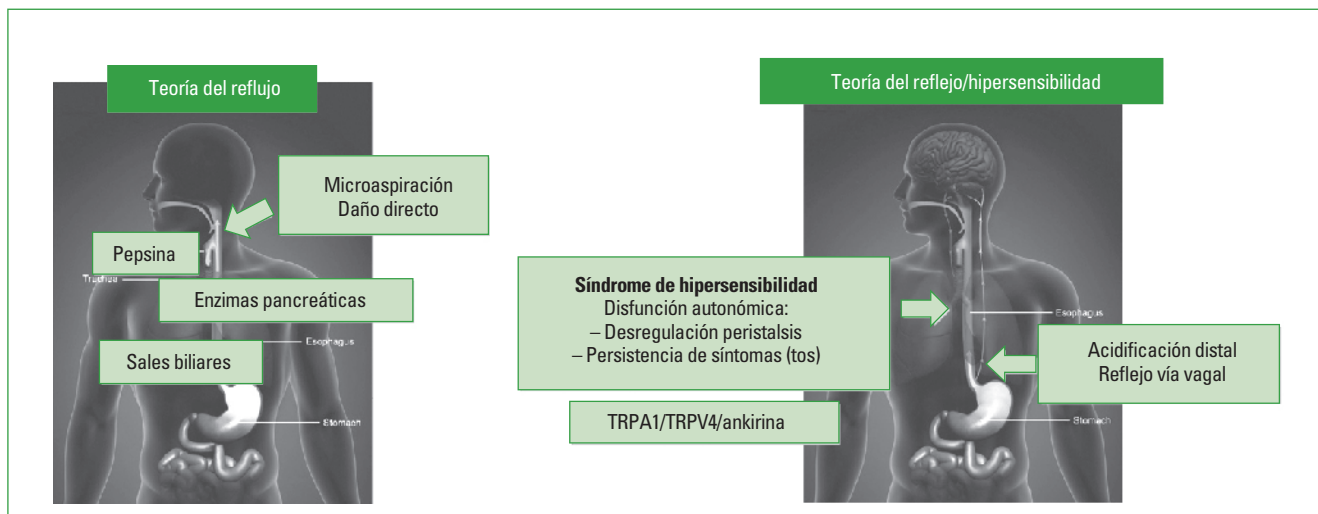


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos propuestos en la generación de síntomas atípicos de reflujo (adaptado de Barret, et al.¹¹ y Wang, et al.¹⁴).

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales del RLF		
Trastornos esofágicos	Trastornos de la vía aérea superior	Otros trastornos
Esofagitis eosinofílica	Infecciosas	Enfermedades pulmonares
Divertículo de Zenker	Rinosinusitis crónica	EPOC
Escleroderma	Micosis	Asma
Esofagitis micótica	Tuberculosis	Patología neuropsiquiátrica/psicológica
Mucosa gástrica ectópica (<i>inlet patch</i>)	Reumatológicas	Estrés y ansiedad
Espasmo del cricofaríngeo	Artritis reumatoide	Depresión
Neoplasias	Síndrome de Sjögren	Abuso de drogas
Espasmo del EEI	Fibromialgia	Misceláneas
Acalasia		Disfonía espástica
Peristaltismo ausente		Neuropatía laríngea

EEI: esfínter esofágico inferior; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Adaptado de Francis, et al.²².

diagnósticos diferenciales (Tabla 2), además de no existir una prueba diagnóstica estándar de oro, esta condición es un reto para su apropiado diagnóstico¹⁶. El diagnóstico se integra por medio de la realización de una laringoscopia, una pH-metría con impedancia y una endoscopia superior (véase el algoritmo en la figura 3). El tratamiento está basado en una prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP) por ocho semanas y, en el caso de los pacientes que no responden, considerar el uso de neuromoduladores (antidepresivos tricíclicos), especialmente en aquéllos en los que se sospecha un trastorno funcional faríngeo; en casos muy seleccionados se puede considerar el tratamiento quirúrgico antirreflujo^{15,17}.

Tos crónica

La tos crónica (tos que dura por más de ocho semanas) es uno de los síntomas más frecuentes por el que los pacientes buscan atención médica¹⁸. En el contexto de la ERGE, no existe un criterio estándar para relacionar estas dos condiciones y se han empleado diferentes estrategias para su diagnóstico. La mayoría de los estudios incluyen un tratamiento empírico con antiseoretos por 8-16 semanas, y cuando existe recurrencia de la tos tras la suspensión del tratamiento se concluye el diagnóstico de tos crónica asociada con ERGE¹². Este abordaje tiene la desventaja del efecto placebo de las medicaciones antisecretoras, el cual es reportado, en general, hasta en el 40% de

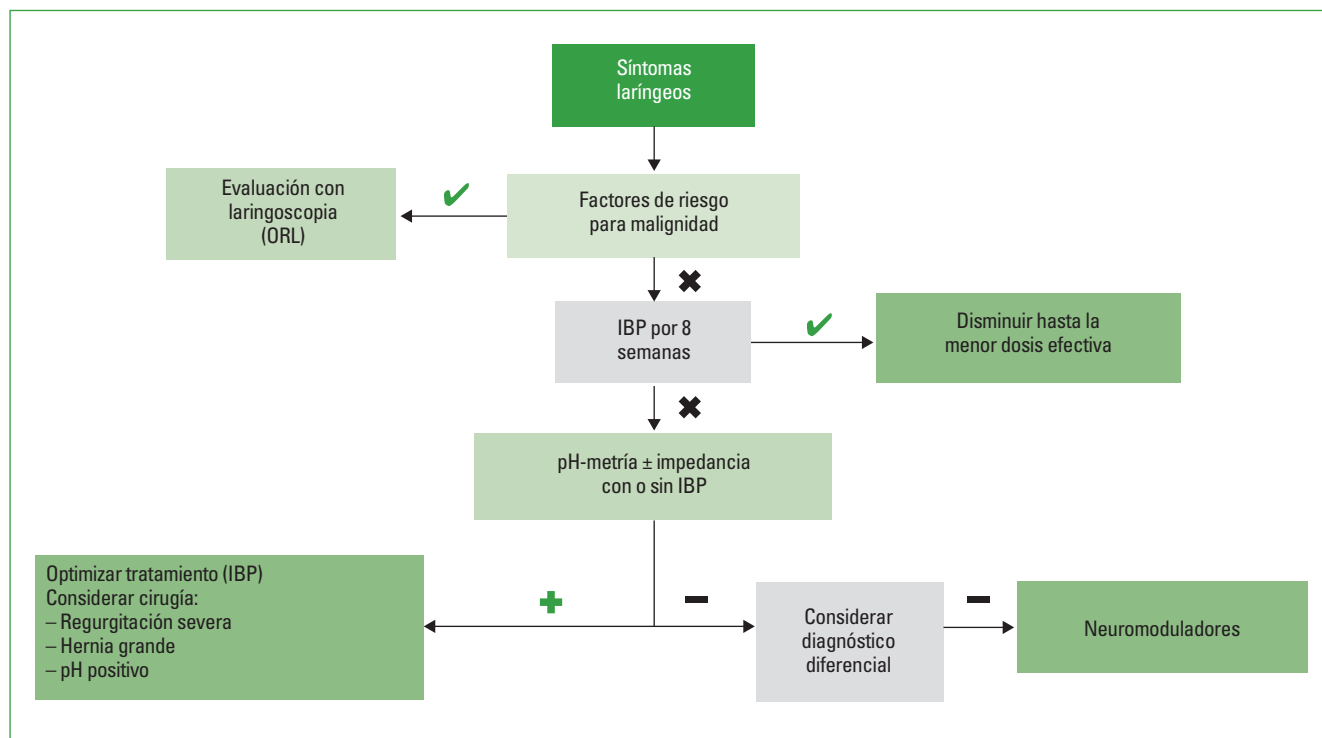


Figura 3. Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento del RLF (adaptado de Barrett, et al.¹¹).

los estudios controlados con placebo¹⁹. Otras modalidades de estudio que pueden apoyar al diagnóstico son las mismas herramientas que en otros síntomas atípicos, como la endoscopia superior y la pH-metría con impedancia de 24 h, pero los hallazgos anormales en estos estudios no se correlacionan necesariamente de forma causal con la tos crónica. Ante este escenario, un grupo de expertos concluyeron, tras un análisis de la literatura médica, las siguientes recomendaciones generales para el diagnóstico y tratamiento de la tos crónica presumiblemente causada por la ERGE: pérdida de peso y modificación del estilo de vida; no utilizar el IBP como monoterapia, y reservar la evaluación fisiológica para aquellos pacientes refractarios o en quienes se esté considerando el tratamiento quirúrgico²⁰.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones atípicas de la ERGE son un conjunto de síntomas problemáticos que con frecuencia acompañan a síntomas típicos de reflujo. Su prevalencia exacta no se conoce con exactitud, pero suelen ser un motivo frecuente de envío para evaluación en los servicios de gastroenterología. Los mecanismos fisiopatológicos postulados incluyen el daño directo de la mucosa, así como

mecanismos de desregulación neural autonómica mediado por las vías vagal y central. El diagnóstico de las manifestaciones extraesofágicas con frecuencia es retador, suele requerir múltiples estudios y a menudo es costoso. El tratamiento generalmente implica la administración de IBP cuando se sospecha que existe ERGE como causa de los síntomas, pero debe considerarse el efecto placebo de las intervenciones empíricas farmacológicas, así como la evaluación diagnóstica en pacientes refractarios o que se consideran para el tratamiento quirúrgico. El uso de neuromoduladores para casos refractarios puede ser una alternativa con evidencia limitada en pacientes en los que se sospeche un trastorno funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-20; quiz 1943.
2. Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19 Suppl 3:S33-43.
3. Patel DA, Harb AH, Vaezi MF. Oropharyngeal Reflux Monitoring and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(3):12.
4. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):277-88.
5. Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 2005;54(10):1492-9.
6. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of GERD: who responds to GERD therapy? *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(4):318.

7. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-40.
8. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(12):1515-20.
9. Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastro-oesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):747-53.
10. Moore JM, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(4):389-94.
11. Barrett CM, Patel D, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):361-76.
12. Sidhwa F, Moore A, Alligood E, et al. Diagnosis and Treatment of the Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann Surg*. 2017;265(1):63-7.
13. Francis DO, Rymer JA, Slaughter JC, et al. High economic burden of caring for patients with suspected extraesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):905-11.
14. Wang AM, Wang G, Huang N, et al. Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(8):2283-7.
15. Patel DA, Blanco M, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux and Functional Laryngeal Disorder: Perspective and Common Practice of the General Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(9):512-20.
16. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(5):762-82.
17. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1018-29.
18. Smith JA, Woodcock A. Chronic Cough. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1544-51.
19. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(2):225-34.
20. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(6):1341-60.
21. Vaezi MF. Atypical manifestations of gastroesophageal reflux disease. *MedGenMed* 2005;7(4):25.
22. Francis DO, Vaezi MF. Should the Reflex Be Reflux? Throat Symptoms and Alternative Explanations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1560-6.

CAPÍTULO 4

Conceptos actuales en dispepsia funcional

Mercedes Amieva Balmori

GENERALIDADES

La dispepsia funcional (DF), uno de los trastornos funcionales o trastornos del eje cerebro-intestino más prevalentes, es un síndrome que se define como la presencia de malestar en el epigastrio crónico, recurrente, que integra diversos síntomas, como dolor, ardor, distensión, saciedad temprana, plenitud posprandial, eructos y náuseas. Se considera que los síntomas se originan en la región gastroduodenal y sobre todo en el duodeno. Para poder catalogarla como funcional, hay que descartar alteraciones estructurales, incluyendo alteraciones en la endoscopia. El consenso de Roma IV la subdivide en dos subgrupos: síndrome de distrés posprandial, caracterizado por saciedad temprana y plenitud posprandial, y síndrome de dolor epigástrico, con presencia de dolor epigástrico y pirosis, síntomas que afectan a la calidad de vida, así como a las actividades cotidianas¹.

Se ha reportado una prevalencia a nivel mundial de dispepsia no investigada de hasta el 21%, y es mayor en las mujeres, los fumadores, los usuarios de antiinflamatorios no esteroideos y aquéllos con infección por *Helicobacter pylori*. En cuanto a los subgrupos, es más frecuente en un 61% el distrés posprandial, seguido del dolor epigástrico en un 18%, y el 21% de los pacientes tienen sobreposición². En México, el estudio poblacional más grande realizado hasta la fecha incluyó a más de 3,000 sujetos en población abierta de ocho regiones diferentes de México e informó de que la prevalencia de dispepsia no investigada fue del 12%³.

La dispepsia, aunque están descritas dos variedades clínicas, se puede acompañar de otros síntomas como distensión, eructos, pirosis, náusea y vómito; sin embargo, en los trastornos del eje cerebro-intestino hay una clasificación especial de distensión abdominal funcional, la cual también puede coexistir con la DF. Así como existe una sobreposición entre los dos subgrupos de dispepsia, también la hay con otros trastornos, principalmente el

síndrome del intestino irritable (SII) hasta en un 32% y la pirosis funcional en un 12%.

Actualmente el duodeno se considera el órgano clave en la fisiopatología de la dispepsia, ya que tiene un rol importante en el control y la coordinación de la función gastroduodenal. Las alteraciones en la integridad de la mucosa y la inflamación de bajo grado se han asociado con alteraciones en la señalización neuronal y la activación del sistema inmune, lo cual genera los síntomas. Otros factores luminales en el duodeno, como el ácido, la bilis, la microbiota y el contacto con antígenos de los alimentos, han demostrado su rol en la etiopatogénesis⁴, por lo que una sola causa no explica completamente la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

Interacciones cerebro-intestino

El consenso de Roma IV que cataloga los trastornos funcionales digestivos ha hecho un cambio en su terminología, y ahora se llaman trastornos del eje cerebro-intestino, debido a los avances en el descubrimiento de la alteración de las vías de señalización a nivel cerebral, asociadas a los múltiples cambios luminales. La mayoría de los pacientes con dispepsia no investigada asocian el estrés con la generación de síntomas en un 52% de los casos y actualmente existe evidencia de que el estrés incrementa la permeabilidad, activa el sistema inmune y genera disbiosis, lo que a su vez lleva a una alteración en la función del sistema nervioso central, por lo que este eje tiene vías bidireccionales. En una revisión sistemática de estudios de neuroimagen se concluye que varias regiones cerebrales, incluyendo la corteza somatosensorial y frontal, presentan anomalías en los pacientes con DF⁵, las cuales también pueden modular o activar la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Otro punto importante son

las comorbilidades psiquiátricas. En un estudio longitudinal australiano se reportó que los pacientes con depresión, sin síntomas gastrointestinales de manera basal, desarrollaron dispepsia, mientras que la ansiedad y la depresión se desarrollaron en pacientes con dispepsia en el seguimiento a un año, cuando estos pacientes no tenían comorbilidad psicológica al inicio del seguimiento⁶; esto es relevante, ya que nos da una oportunidad de prevención y detección oportuna de estas comorbilidades, que, como bien sabemos, cuando se manifiestan juntas, generan mayor deterioro de la calidad de vida.

Anormalidades en la función sensitivomotora

Se han descrito anomalías en la función gástrica como retraso en el vaciamiento gástrico, alteración en la acomodación del fondo gástrico, en especial después de la ingestión de alimentos, e hipersensibilidad a la distensión, pero estos cambios se correlacionan muy poco con los síntomas. En una revisión sistemática y metaanálisis se asoció la presencia de síntomas gastrointestinales altos con el vaciamiento gástrico⁷. Cabe resaltar que en los últimos años hay evidencia que muestra un subgrupo de pacientes con dispepsia que puede evolucionar a gastroparesia y viceversa, por lo que en pacientes donde la náusea y el vómito vayan incrementando de intensidad es pertinente valorar el vaciamiento gástrico, ya que es posible que estos pacientes hayan modificado o evolucionado a otra enfermedad.

En cuanto a la acomodación gástrica, el grupo del Dr. Camilleri estudió a 1,267 pacientes con DF, y encontraron que el 43% tenían alteraciones en el vaciamiento gástrico y el 40%, alteraciones en la acomodación gástrica⁸.

La información más reciente señala al duodeno como el generador de los síntomas de dispepsia y se ha propuesto que la disfunción motora del estómago se atribuye a desórdenes de la retroalimentación duodenogástrica. A su vez, la inflamación de bajo grado de la mucosa duodenal y el aumento de las células T, como marcadores de inflamación intestinal, se han correlacionado con el retraso en el vaciamiento gástrico y los síntomas dispépticos⁹. Existe nueva evidencia en cuanto al papel de la inflamación duodenal en la señalización neural en la dispepsia, donde la correlación entre mastocitos y eosinófilos duodenales aumenta la estimulación eléctrica¹⁰; sin embargo, el mecanismo exacto por el cual la mucosa duodenal induce hiperexcitabilidad no se entiende completamente.

Aunque es importante reconocer estas alteraciones motoras, correlacionan poco con la sintomatología.

Barrera duodenal y activación inmune

Hay mecanismos autocrinos y paracrinos en el duodeno que están involucrados en la defensa contra el ácido, la digestión luminal de nutrientes como la bilis y el jugo pancreático, la activación de mecanismos de retroalimentación duodenogástricos por desencadenantes químicos o mecánicos que influyen en el vaciamiento y, a nivel intestinal, la secreción de hormonas, que también envían señales al cerebro, a manera de retroalimentación. Además de la detección de nutrientes, el paso a través de la mucosa del contenido luminal varía en cada región del intestino. Con el uso de cámaras especiales, se ha detectado un incremento en la permeabilidad duodenal, con una disminución en la resistencia eléctrica transepitelial y un aumento en el paso paracelular, así como una disminución en las proteínas de unión (zonulina, β -catetina, E-cadherina), es decir, una alteración en la permeabilidad en los pacientes con dispepsia.

La información acerca de la inflamación local y sistémica que se ha documentado a la fecha es la infiltración duodenal de eosinófilos, que se asocia al subtipo de distrés posprandial, en específico a la saciedad temprana, así como la infiltración de mastocitos y macrófagos del tipo receptor de quimiocina 2 y cluster de diferenciación. Con estos hallazgos, la hipótesis más atractiva formulada es que, al ocurrir una pérdida en la integridad de la mucosa, se genera una activación del sistema inmune a través de la presentación de antígenos por parte de las células T *helper* de tipo 2, responsables del reclutamiento y degranulación de los eosinófilos, que generará alteraciones en la hipersensibilidad visceral y alteraciones motoras.

Ácido, bilis y disbiosis

Aunque no se conocen las causas que generan la alteración en la barrera y la activación inmune en la dispepsia, se ha propuesto que el ácido duodenal, la bilis, el estrés, la comida y los componentes microbianos pudieran ser los causantes. En un estudio donde se ha perfundido ácido a nivel duodenal se ha observado que genera un retraso en el vaciamiento gástrico, alteraciones en la acomodación e hipersensibilidad a la distensión, así como un aumento en la permeabilidad y la activación de mastocitos en controles sanos¹¹.

Las sales biliares y las bacterias tienen una relación bidireccional, ya que las sales biliares tienen efectos antimicrobianos sobre bacterias específicas y las bacterias son responsables de la transformación de la bilis, sobre todo a nivel colónico, con la reabsorción y rejugación de las sales biliares primarias y secundarias, por lo que la

abundancia de las sales biliares primarias versus las secundarias afecta a la función de la barrera, pero falta más evidencia al respecto.

En cuanto a la disbiosis, la evidencia de la dispepsia postinfecciosa (prevalencia del 15%) con la continuación de los síntomas después de una infección, junto con los cambios persistentes en las células inmunes de las mucosas con la inhabilidad del sistema inmune de recuperarse y la disrupción de la configuración microbiana, es decir, la disbiosis, apoyan la teoría acerca de la disbiosis como causante de dispepsia. Sin embargo, el microbioma duodenal ha sido difícil de estudiar, debido a que la combinación de ácido, bilis, enzimas y tránsito rápido contribuye a menor densidad y mucha diversidad.

Alimentos

Existe poca información al respecto, a pesar de que en la práctica clínica es frecuente la asociación de síntomas con la ingesta de alimentos. En una revisión sistemática se identificó a los fructanos, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP), el alcohol, la grasa y la cafeína como generadores de síntomas.

Genética

Existen algunos estudios familiares que identifican un mayor riesgo de desarrollar dispepsia; se han asociado genes individuales, incluida la proteína de unión a nucleótidos de guanina, subunidad beta 3, así como receptores serotoninérgicos y adrenérgicos (ADR β 2). Es poco probable que el desarrollo de la DF se deba a un solo factor genético, sino que seguramente se deba también a interacciones gen-gen e influencias ambientales en aquellos pacientes con genotipos susceptibles¹².

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de Roma IV, basados en síntomas, permiten establecer el diagnóstico positivo de DF en la mayoría de los enfermos sin datos de alarma y sin factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades orgánicas con una sensibilidad del 54% y una especificidad del 93.3%¹. No obstante, estos criterios requieren la realización de una endoscopia para descartar la presencia de dispepsia orgánica o secundaria y poder catalogar al paciente como funcional¹³.

En una revisión sistemática y metaanálisis se ha reportado que en los pacientes con dispepsia no investigada a los

que se les realiza una endoscopia ésta se encontrará normal en un 70% de los casos¹⁴, seguido de esofagitis erosiva (20%), úlcera péptica (6%) y cáncer gastroesofágico (0.4%).

TRATAMIENTO

Debido a la diversidad de factores etiopatogénicos se han descrito múltiples tratamientos, pero a la fecha no existe ninguno aprobado por la *Food and Drug Administration*.

Debido a la evidencia en la alteración del eje cerebro-intestino, los neuromoduladores son cada vez más utilizados en esta enfermedad, sobre todo los antipsicóticos y los antidepresivos tricíclicos con un número necesario a tratar (NNT) de 6. En una revisión sistemática y metaanálisis de 13 estudios con 1,241 pacientes, se determinó la eficacia del uso de la amitriptilina en el tratamiento de la DF, sobre todo en el subgrupo de dolor epigástrico. Sin embargo, poco sabemos de la eficacia a largo plazo, ya que la mayoría de los tratamientos donde se utilizan neuromoduladores han sido a 12 semanas. La mirtazapina, un antidepresivo tetracíclico, ha mostrado una mejoría significativa en el grupo de distrés posprandial en cuanto a los síntomas, la calidad de vida y la tolerancia a los alimentos; además, ayuda en los trastornos del sueño y la depresión. La buspirona, un agonista de los receptores de serotonina A1, relaja la parte proximal del estómago en sujetos sanos y mejora de manera significativa el subtipo de distrés posprandial y la ansiedad.

Sabemos que los procinéticos mejoran el vaciamiento gástrico, y las alteraciones en el vaciamiento y en la acomodación gástrica son parte de la fisiopatología del distrés posprandial, por lo que se han utilizado estos fármacos. En un metaanálisis se reporta un NNT de 7; sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios, no se puede recomendar un procinético en específico.

Inhibición del ácido

Los inhibidores de la bomba de protones se consideran la terapia de primera línea en la DF, con un NNT de 6-10, sin que exista diferencia entre el tipo de IBP y la dosis, en el subtipo de dolor epigástrico y en aquellos con superposición con enfermedad por reflujo. Y se considera que pueden mejorar también la eosinofilia duodenal y la función de la barrera, pero falta más investigación al respecto.

Disbiosis

En cuanto al uso de probióticos, existe poca evidencia para emitir una recomendación. La rifaximina, un

antibiótico no absorbible, se ha utilizado ampliamente en el SII; en la DF, hay reportes de que es superior al placebo en la mejoría de los síntomas globales: a 12 semanas de tratamiento, en la plenitud posprandial, la distensión y los eructos (78 vs. 52%), aunque aún no se conoce su mecanismo de acción exacto en la dispepsia.

Terapias psicológicas y conductuales

La terapia cognitivo-conductual, la psicodinámica y la hipnoterapia se han utilizado en particular en aquéllos que correlacionan la gravedad de la DF con el estrés o que tienen comorbilidad psiquiátrica; en una revisión de 12 estudios se reporta un NNT de 3, con una mejoría global de los síntomas y la calidad de vida.

CONCLUSIONES

La DF es uno de los trastornos funcionales o del eje cerebro-intestino más prevalentes, cuya etiología hasta la fecha no se encuentra completamente elucidada. Los síntomas característicos son dolor epigástrico y saciedad temprana. La nueva evidencia señala el duodeno como el órgano clave en la generación de síntomas. Hasta ahora se considera que la permeabilidad de la mucosa duodenal y la inflamación de bajo grado se asocian con una alteración en la señalización neuronal y la activación del sistema inmune; las comorbilidades psiquiátricas, en especial la ansiedad y la depresión, se asocian también como causa y/o efecto en esta enfermedad. Con el nuevo conocimiento de la fisiopatología se podrán desarrollar

biomarcadores para su diagnóstico, pero sobre todo se podrán mejorar los blancos terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00180-3.
2. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252-62.
3. Velarde-Ruiz VJA, Morales-Arambúla M, Coss-Adame E, et al. Prevalencia de sobreposición de trastornos funcionales digestivos: resultados de un estudio nacional (SIGAME 2). *Rev Med MD*. 2018;9.10(2):106-12.
4. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69(3):591-600.
5. Lee IS, Wang H, Chae Y, et al. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(6):793-805.
6. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012;61(9):1284-90.
7. Vijayvargiya P, Jameie-Oskooei S, Camilleri M, et al. Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(5):804-13.
8. Park SY, Acosta A, Camilleri M, et al. Gastric Motor Dysfunction in Patients With Functional Gastrointestinal Symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(11):1689-99.
9. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1089-98.
10. Cirillo C, Bessissow T, Desmet AS, et al. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1205-15.
11. Vanheel H, Vicario M, Beeckmans D, et al. Duodenal acidification induces gastric relaxation and alters epithelial barrier function by a mast cell independent mechanism. *Sci Rep*. 2020;10(1):17448.
12. Sayuk GS, Gyawali CP. Functional Dyspepsia: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Drugs*. 2020;80(13):1319-36.
13. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, et al. Mexican consensus on dyspepsia. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(4):309-27.
14. Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):830-7, 837.e1-2.

CAPÍTULO 5

Náusea y vómito persistentes: ¿cómo abordarlos?

Mónica Rocío Zavala Solares y Federico Ulises Villegas García

INTRODUCCIÓN

La náusea y el vómito están representados por una cantidad significativa de trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales, cuestiones anatómicas o metabólicas, que pueden o no coexistir entre ellos, y los mecanismos fisiopatológicos que los provocan suelen ser diversos.

La náusea, palabra que proviene del griego *nautia* («mal de mar»), es un síntoma que consiste en una sensación desagradable y de continuo malestar durante el cual la persona siente que el vómito ocurrirá en cualquier momento y se acompaña de síntomas vagales como palidez, hipersalivación, diaforesis y taquicardia. Por otro lado, el vómito, que proviene del latín *vomere* («descargar»), se caracteriza por una expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca¹.

Al abordar un paciente, lo primero que debemos saber es si realmente se trata de vómito o de una regurgitación o rumiación, lo cual es fundamental para corregir el mecanismo fisiopatológico que lo provoca y, por ende, su tratamiento. La regurgitación es un movimiento involuntario y espontáneo del contenido gástrico a la boca sin la existencia de la contracción de la pared abdominal². La rumiación es un proceso voluntario en donde el paciente de forma espontánea asciende contenido alimentario recientemente ingerido del estómago a la boca, masticado nuevamente en el proceso y deglutido³.

En la tabla 1 se desglosan las principales características demográficas y clínicas y las comorbilidades más frecuentes asociadas entre las tres entidades que son de utilidad para el abordaje diagnóstico⁴.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la náusea es el resultado de una interacción compleja entre el sistema nervioso central y

el sistema nervioso autónomo, que, a través de múltiples vías aferentes, principalmente compuestas por el nervio vago en la orofaringe, el peritoneo, el mesenterio, los ductos biliares y los intestinos delgado y grueso, que son ricos en quimiorreceptores (ácidos, irritantes, toxinas) y mecanorreceptores (distensión), liberan neurotransmisores generados principalmente por las células enterocromafines, que segregan serotonina, sustancia P y encefalinas. Los mediadores químicos principales son los receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT), que facilitan su liberación principalmente a través del calcio y en respuesta a quimiorreceptores como la acetilcolina (receptores M3), norepinefrina (receptores B), histamina (receptores H3) que funcionan como agonistas o como antagonistas como el ácido γ -aminobutírico, péptido intestinal vasoactivo y la somostatatina⁵, a través de una respuesta aferente compleja procedente de la medula llegan a la corteza cerebral y el piso del cuarto ventrículo para finalmente hacer sinapsis en el núcleo del tracto solitario del haz reticular dorsolateral de la médula espinal conocido como centro emético, que coordina todos los eventos relacionados con el reflejo del vómito^{6,7}.

En consecuencia, se produce una respuesta eferente simultánea: relajación del esfínter esofágico inferior, alteraciones de la neuroplasticidad, motilidad y sensibilidad gástrica, aumento del tono del píloro y contracción simultánea de los músculos abdominales y del diafragma, que aumentan súbitamente la presión intraabdominal provocando la salida abrupta del contenido gástrico.

Sistema endocannabinoide

Los cannabinoides endógenos como la anandamida y el 2-araquidonilglicerol, mediante la estimulación de los receptores cannabinoides (CB) tipo 1 y CB₂, inhiben la liberación de dopamina, acetilcolina y glutamato. Por

Tabla 1. Generalidades del vómito, la regurgitación y la rumiación

	Vómito	Regurgitación	Rumiación
Epidemiología	20-30% de la población general	10-15% de la población general	< 1% de la población
Género (relación mujer:hombre)	Mujer = hombre	Mujer = hombre	Mujer = hombre
Comorbilidades frecuentes	Causas infecciosas, metabólicas o anatómicas	Ninguna	Trastornos de la conducta alimentaria (anorexia, bulimia) y ansiedad
Sabor del contenido	Ácido	Ácido	Sabor a comida
Cantidad	Variable	Poca cantidad	Poca cantidad
Duración de los episodios	Episodios intermitentes, pueden durar días, semanas o meses	Episodios puntuales	De minutos a 2 h
Arcadas	Sí	No	No
Pérdida de peso	Secundaria a deshidratación	No	Frecuente

Adaptado de Quigley, et al.⁴

ende, su descubrimiento se ha visto implicado con el uso de agonistas y antagonistas farmacológicos a nivel del centro emético⁸.

Eje intestino-cerebro

También se ha documentado una alteración de la motilidad del tracto gastrointestinal superior en sujetos sanos en ausencia de patología estructural demostrable y el desarrollo de estimulación subemética de forma periférica a nivel de la corteza cerebral y la médula espinal.

Napadow, et al. demostraron, en sujetos sanos, una actividad aumentada en la amígdala, el putamen y el *locus coeruleus* a los estímulos nasogénicos en respuesta a un mayor condicionamiento al miedo y a la respuesta emocional al dolor, por lo que se considera plausible que ambas vías pueden estar interconectadas⁹.

ETIOLOGÍA

Como se ha mencionado antes, históricamente, la náusea y el vómito se han evaluado como un mecanismo fisiopatológico contiguo que obedece en ese momento a un mismo estímulo y las mismas redes neurales; sin embargo, los dos pueden ocurrir independiente uno del otro. En la tabla 2 se enlistan las causas más comunes a nivel gastrointestinal y no gastrointestinal¹⁰.

DIAGNÓSTICO

El uso de pruebas diagnósticas debe ser independiente de cada presentación clínica. Cuando el vómito es de

naturaleza biliar o existe rigidez de la pared abdominal, alteraciones neurológicas concomitantes o un patrón de síntomas rápidamente progresivo, se debe hacer un abordaje más metódico¹¹.

Se debe realizar un test bioquímico que descarte anomalías de la glicemia, de la relación ácido-base mediante una gasometría arterial, endocrinas que repercutan en el metabolismo del calcio, la función tiroidea o el eje adrenal. En poblaciones jóvenes es importante interrogar sobre el uso de drogas, principalmente sobre el consumo de cannabinoides; encontrar una remisión parcial de los síntomas con baños de agua caliente puede ayudar a considerar dicha etiología. Una vez descartadas las alteraciones metabólicas, el siguiente paso es considerar las obstrucciones mecánicas mediante una panendoscopia diagnóstica, así como un estudio de gabinete principalmente a nivel encefálico y de la cavidad abdominal de forma completa.

Si los estudios son normales, el siguiente paso será evaluar el vaciamiento gástrico. Si no se encuentran hallazgos compatibles con gastroparesia y el paciente persiste con síntomas graves, hay que complementar con una manometría antroduodenal, no disponible en la clínica en México, para descartar la miopatía o enteropatía primaria. El complemento con un estudio de pH-metría con impedancia puede ser de utilidad en caso de síntomas típicos de regurgitación o eructos relacionados de forma anormal.

Náusea y vómito crónico

Una vez descartada una etiología orgánica, el siguiente y último paso sería categorizar al paciente en el perfil de cronicidad acorde a la Fundación de Roma en su

Tabla 2. Etiología de la náusea y vómito

Gastrointestinales	No gastrointestinales
Gastroparesia	Diabetes <i>mellitus</i>
Dispepsia funcional	Insuficiencia renal crónica
Síndrome del vómito cíclico	Trastornos vestibulares (laberintitis, enfermedad de Ménière)
Trastornos motores esofágicos (acalasia)	Medicamentos (opioides, antibióticos, antiarrítmicos, anticomiciales)
Causas anatómicas (obstrucción del tracto de salida gástrica, compresión extrínseca gástrica, estenosis, enfermedad de Crohn)	Trastornos psiquiátricos y de la alimentación
Pancreatitis crónica	Complicaciones posradioterapia

Adaptado de Camilleri, et al.¹⁰

versión IV. Para definir un síndrome de náusea y vómito crónico se deben cumplir cuatro fases características: periodo preemético caracterizado por palidez, diaforesis y náusea; intensa emesis de hasta 30 episodios al día en conjunto con un intenso dolor epigástrico, dolor abdominal y/o diarrea; fase de recuperación con una resolución gradual de los síntomas, y periodo interepisódico sin vómitos¹².

Acorde a los criterios de Roma IV, los criterios diagnósticos utilizados en la actualidad para los trastornos de la náusea y vómito son los siguientes:

- Náusea funcional: deben estar presentes todos los criterios:
 - Náusea predominante como síntoma molesto que ocurre al menos dos veces por semana y no está en general relacionada con las comidas.
 - Que no se asocia consistentemente con la presencia de vómito.
 - Posterior a una correcta evaluación, no se puede explicar la náusea por ninguna otra condición médica.
- Vómito funcional: deben estar presentes todos los criterios:
 - En promedio uno o más episodios semanales de vómito por semana.
 - Que no se asocia consistentemente con vómito.
 - Posterior a una correcta evaluación, no se puede explicar la náusea por ninguna otra condición médica.
- Síndrome de vómito cíclico: deben estar presentes todos los criterios:
 - Dos o más periodos de intensa náusea y vómito que no remiten, que duran de horas a días, durante un periodo de seis meses.
 - Los episodios son estereotipados en cada paciente.
 - Los episodios están separados por semanas o meses con un periodo de estabilidad entre cada episodio.

- Después de una completa evaluación, no se pueden atribuir los síntomas a alguna otra condición médica.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Se deben suspender los medicamentos que contribuyan directamente a la disminución de la motilidad gastrointestinal como opioides, calcioantagonistas, agonistas α_2 -adrenérgicos y antagonistas muscarínicos. En los pacientes diabéticos es de suma importancia realizar un adecuado control glicémico, sobre todo en los pacientes con gastroparesia, en los cuales cifras superiores a 140 mg/dl en ayunas pueden retrasar el vaciamiento gástrico, así como los análogos de los péptidos similares a glucagón-1 (exatinida y luraglutida)¹³.

Los pacientes con gastroparesia también deben consumir pequeñas porciones, frecuentes, ricas en proteínas, bajas en fibra y grasa, ya que estas últimas también impactan en el vaciamiento gástrico. Se debe realizar siempre una evaluación completa nutricional de estos pacientes, que frecuentemente presentan un déficit de vitaminas y minerales, para su adecuada sustitución. Asimismo, se deben suspender el tabaco y el alcohol¹⁴.

Manejo farmacológico

En la actualidad, el manejo farmacológico satisfactorio en el control de la náusea y el vómito se obtiene por dos mecanismos principales: fármacos que suprimen la náusea y evitan el vómito de forma central (antieméticos), los más comunes de los cuales son los antagonistas de la serotonina 5-HT₃, los antihistamínicos y las fenotiazinas, y los que lo hacen de forma periférica a través de la modulación en la motilidad gastrointestinal (procinéticos).

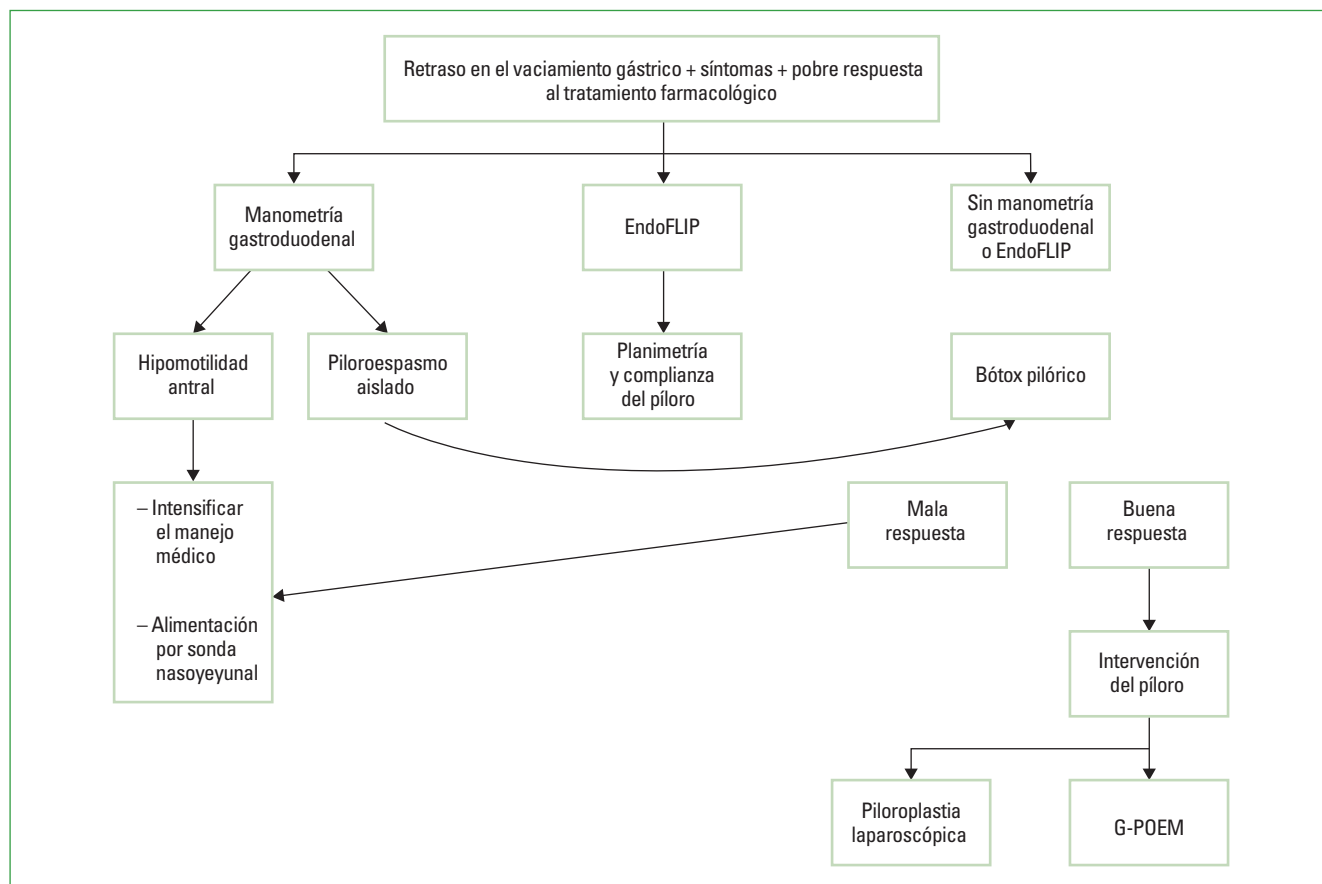


Figura 1. Criterios de selección de la terapia endoscópica G-POEM: miotomía endoscópica peroral gástrica. (adaptado de Lacy, et al.²⁴).

Los antagonistas de la serotonina 5-HT₃ como el ondansetrón y el alosetrón actúan principalmente en el piso del cuarto ventrículo en la zona de quimiorrecepción como antagonistas de los receptores de serotonina y también de forma periférica en las vías aferentes de la médula espinal y del nervio vago¹⁵.

Los antihistamínicos como la prometazina y la meclizina ejercen un efecto anticolinérgico a través de los receptores M1 y antihistamínico H1. Su uso es particularmente eficaz cuando el origen es de tipo vestibular.

La dopamina es un neurotransmisor que tiene mucha importancia en la conformación del núcleo del tracto solitario y el área postrema. La inhibición de los receptores D2 dopaminérgicos inhibe de forma satisfactoria el vómito. Los antagonistas de los receptores de la dopamina disponibles no son selectivos, lo que hace que atraviesen de forma total la barrera hematoencefálica, bloqueando otras vías y generando efectos secundarios importantes, los más destacado de los cuales son síntomas extrapiramidales como la acatisia, temblores, la discinesia y el parkinsonismo. Los principales medicamentos de este grupo incluyen la metoclopramida y la domperidona^{16,17}.

Otras terapias emergentes

El aprepitant, un antagonista de los receptores de neuroquinina-1 utilizado previamente para el manejo de la náusea y vómito retardados posquimioterapia, funciona inhibiendo los efectos eméticos de la sustancia P¹⁸. Los agonistas de los receptores de ghrelina actúan aumentando el tono, la actividad del complejo motor migratorio en ayunas y el vaciamiento del fondo y cuerpo gástrico. En un estudio de Lembo, et al. se demostró que la relamorelina disminuyó significativamente los síntomas en pacientes con gastroparesia diabética en comparación con placebo; sin embargo, su uso para la náusea y vómito crónicos aún continúa en estudio¹⁹.

Neuromoduladores

Se ha demostrado la eficacia de la modulación de las vías neuronales tanto aferentes como eferentes para el control de la náusea y el vómito. Los agentes más

estudiados son la gabapentina, los antidepresivos tricíclicos, la olanzapina, la mirtazapina y las benzodiazepinas.

Los antidepresivos tricíclicos han demostrado un adecuado control de la náusea y el vómito y de los trastornos funcionales en general. La dosis promedio reportada que ha mostrado reducir los síntomas es de 50 mg/día. Prakash, et al. han demostrado que los antidepresivos tricíclicos se asocian a una remisión completa en el 17.6% de los pacientes y parcial en el 58.8%^{20,21}. El uso de gabapentina en dosis bajas mejora el dolor visceral y la náusea en algunos pacientes. Su mecanismo de acción es a través de los canales de calcio en la subunidad α/β_2 de voltaje de canales de alta amplitud en el área postrema, la estimulación en la producción de enlaces de proteínas y la mitigación en el dolor neuropático²². Los efectos secundarios de somnolencia pueden ser mitigados al principio administrando la primera toma por las noches y empezando con dosis de 25 mg/día. La mirtazapina, un antidepresivo que antagoniza receptores adrenérgicos, histamínicos y serotoninérgicos 5-HT₃, ha demostrado ser muy útil en comparación con el placebo en pacientes con etiología de dispepsia funcional con pérdida de peso de causa no orgánica por su efecto orenxigénico²³; también se han encontrado resultados prometedores en pacientes con gastroparesia idiopática y diabética.

Intervenciones pilóricas y quirúrgicas

El piloroespasmo es otro mecanismo fisiopatológico observado en pacientes con vómito, principalmente en pacientes con gastroparesia²⁴. La inyección de toxina botulínica, la miotomía endoscópica peroral y la piloroplastia han demostrado ser técnicas efectivas. Sin embargo, los pacientes candidatos a dichas intervenciones siempre deben contar con un retraso en el vaciamiento gástrico de 4 h confirmado, síntomas de náusea y vómito persistente y refractariedad a terapias farmacológicas, incluida la neuromodulación, así como una evaluación de la motilidad gastroduodenal previa, para conocer el mecanismo fisiopatológico predominante y decidir la mejor terapéutica para el paciente.

En la figura 1 se muestra un diagrama que evalúa los criterios de selección para pacientes candidatos a terapia

endoscópica con base en un mecanismo fisiopatológico demostrado²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Hasler WL, Chey WD. Nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2003;125:1860-7.
- Lacy BE, Weiser K, Chertof J, et al. Te diagnosis of gastroesophagel reflux disease. *Am J Med*. 2010;123:583-92.
- Absah I, Rishi A, Talley NJ, et al. Rumination syndrome: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e12954.
- Quigley EMM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2001;120:263-86.
- Racké K, Reimann A, Schwörer H, et al. Regulation of 5-HT release from enterochromaffin cells. *Behav Brain Res*. 1996;73(1-2):83-7.
- Andrews PL, Hawthorn J. Te neurophysiology of vomiting. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1988;2:141-68.
- Singh P, Yoon S, Kuo B. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:98-12.
- Pertwee RG. Endocannabinoids and their pharmacological actions. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;231:1-37.
- Napadow V, Sheehan JD, Kim J, et al. The brain circuitry underlying the temporal evolution of nausea in humans. *Cereb Cortex*. 2013;23:806-13.
- Camilleri M, Parkman HP, Shaf MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:18.
- Li BU, Lefevre F, Chelmsky GG, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:379-93.
- Lee LY, Abbott L, Moodie S, et al. Cyclic vomiting syndrome in 28 patients: demographics, features and outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:939-43.
- Vella A, Lee JS, Camilleri M, et al. Effects of pramlintide, an amylin analogue, on gastric emptying in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil*. 2002;14:123-31.
- Scott AM, Kellow JE, Eckersley GM, et al. Cigarette smoking and nicotine delay postprandial mouth-cecum transit time. *Dig Dis Sci*. 1992;37:1544-7.
- Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2001;120:263-86.
- Hyde TM, Knable MB, Murray AM. Distribution of dopamine D1-D4 receptor subtypes in human dorsal vagal complex. *Synapse*. 1996;24(3):224-32.
- Mitchelson F. Pharmacological Agents Affecting Emesis: A Review (Part I). *Drugs*. 1992;43(3):295-315.
- Pasricha PJ, Yates KP, Sarosiek I, et al. Aprepitant has mixed effects on nausea and reduces other symptoms in patients with gastroparesis and related disorders. *Gastroenterology*. 2018;154:65-76.
- Lembo A, Camilleri M, McCallum R, et al. Relamorelin reduces vomiting frequency and severity and accelerates gastric emptying in adults with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2016;151:87-96.
- Prakash C, Lustman PJ, Freedland KE, et al. Tricyclic antidepressants for functional nausea and vomiting: clinical outcome in 37 patients. *Dig Dis Sci*. 1998;43:1951-6.
- Prakash C, Clouse RE. Cyclic vomiting syndrome in adults: clinical features and response to tricyclic antidepressants. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2855-60.
- Guttuso T Jr. Gabapentin's anti-nausea and anti-emetic effects: a review. *Exp Brain Res*. 2014;232:2535-9.
- Tack J, Ly HG, Carbone F, et al. Mirtazapine in patients with functional dyspepsia patients and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:385-92.
- Lacy BE, Parkman HP, Camilleri M. Chronic nausea and vomiting: evaluation and treatment *Am J Gastroenterol*. 2018;113:647-59.

Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano: todo lo que se debe saber

Mercedes Amieva Balmori

INTRODUCCIÓN

El síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) es una enfermedad común, pero poco reconocida, que se define por la colonización del intestino delgado (ID) por parte de microorganismos anormales o un incremento en el número de las bacterias anaeróbicas que normalmente residen en el colon que generan síntomas gastrointestinales¹.

Este concepto fue utilizado por primera vez en 1939 y ha ido evolucionando de acuerdo a los avances médicos, sobre todo en la actualidad con el conocimiento de la microbiota y del microbioma intestinal, aunque aún falta mucho por conocer.

Se desconoce su prevalencia, debido a que para realizar el diagnóstico se necesitan pruebas diagnósticas, pero parece ser más prevalente en mujeres y en adultos mayores.

FISIOPATOLOGÍA

La microbiota se empieza a generar desde el nacimiento y es diferente en cada parte del cuerpo. En el tracto gastrointestinal se encuentra la mayor población microbiana, y el sitio predominante es el colon, con 38 trillones de bacterias; en personas sanas, el número de bacterias considerado normal no debe exceder las 10^3 UFC/ml en el ID y las 10^{11} UFC/ml en el colon². Las bacterias en el ID son de tipo aeróbico, grampositivas o anaeróbicas facultativas, siendo éste el sitio principal de absorción de nutrientes. La microbiota intestinal no permite que exista una competencia en la absorción después de la ingestión de alimentos, y en el colon utilizamos las bacterias para la desconjugación de ácidos biliares y la producción de ácidos grasos de cadena corta, entre otras acciones. En condiciones normales, el ID cuenta con diferentes mecanismos de protección para evitar la colonización y mantener un adecuado recuento bacteriano, como el ácido gástrico, la bilis,

las secreciones pancreáticas, el complejo motor, la válvula ileocecal y la inmunidad innata.

Debido a que existen diferentes mecanismos para prevenir la colonización del ID, existen varios factores de riesgo para que se desarrolle el SIBO, entre ellos la hipoclorhidria, lo cual puede incluir el consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP), el consumo de opioides, afecciones pancreatobiliares, trastornos de la motilidad, alteraciones anatómicas (divertículos, *bypass* gástrico, estenosis etc.), y enfermedades de tipo autoinmune¹.

En aquéllos con predisposición a SIBO secundario a alteraciones anatómicas, farmacológicas u otros cambios que favorezcan la estasis, la recirculación del contenido colónico o el deterioro en la resistencia bacteriana, el SIBO puede generar diarrea y progresar a un síndrome de malabsorción intestinal³.

Cuando existe daño directo a la mucosa, puede ocurrir una malabsorción y enteropatía perdedora de proteínas, que es la presentación más severa; en casos de maldigestión de carbohidratos, se presentan los síntomas más comunes, como distensión, flatulencia, diarrea y malestar abdominal, pero no son predictores de un diagnóstico positivo.

En el SIBO varios factores pueden causar deficiencia de vitamina B₁₂, como el consumo de cobalamina por bacterias anaerobias, una malabsorción de vitaminas secundaria a la unión competitiva de cobalamina, y en el sobrecrecimiento más severo, daño a la mucosa en el sitio de unión. El uso bacteriano de vitaminas lleva también a la deficiencia de tiamina (B₁) y nicotinamida (B₃).

La desconjugación de los ácidos biliares puede llevar a la alteración en la digestión de grasa y de las vitaminas liposolubles, generando deficiencias y estatorrea⁴.

DIAGNÓSTICO

Debido a que no existen síntomas patognomónicos y la clínica se puede asociar a otros trastornos intestinales,

el diagnóstico recae en la evidencia objetiva de la enfermedad. Actualmente no hay un estándar de oro para el diagnóstico, pero existen dos métodos, que son los más validados. El primero es el cultivo de aspirado yeyunal, en el cual una cuenta mayor de 10^3 UFC/ml confirma el diagnóstico, pero es una prueba invasiva, costosa y conlleva el riesgo de la endoscopia, la sedación y la radiación, así como el riesgo de contaminación con microbiota oral que limitaría la especificidad del cultivo. El segundo método son las pruebas de aliento, bajo el principio de que los sustratos utilizados, glucosa o lactulosa, son metabolizados por los microorganismos produciendo hidrógeno o metano, los cuales son absorbidos y exhalados en el aliento; las ventajas de estas pruebas son el costo y que no son invasivas, pero en nuestro país no se encuentran fácilmente disponibles. Para considerar una prueba positiva debe existir un incremento de 20 partículas por millón de la basal de hidrógeno y de 10 para el metano antes de los 90 min⁵. Las pruebas de glucosa tienen una sensibilidad del 20-93% y una especificidad del 30-86% y las de lactulosa, una sensibilidad del 31-68% y una especificidad del 44-100%⁶. Las pruebas de aliento también se han utilizado en pacientes con síntomas gastrointestinales; los estudios de rutina no detectan alteración (ultrasonido y endoscopia), encontrando una causa objetiva de los síntomas en el 45% de los casos⁷.

Existe una nueva cápsula, que se encuentra en desarrollo, que se ingiere después de una comida alta en carbohidratos y que mide *in vivo* el hidrógeno y el dióxido de carbono, pero hay que esperar a su validación como otra herramienta diagnóstica.

TRATAMIENTO

Debe enfocarse en la identificación y corrección de las causas, y en caso de no ser posible (por ejemplo, cirrosis, esclerodermia), se debe dar el tratamiento. Se recomienda valorar los niveles de vitamina B₁₂ y vitaminas liposolubles A, D, E y K, y los niveles séricos de hierro. El objetivo del tratamiento debe ser la mejoría de los síntomas, tratando de modular la microbiota de manera que lleve a una mejoría sintomática. Hasta el momento no existe un tratamiento aprobado por la *Food and Drug Administration*. Los antibióticos que se han utilizado son, entre otros, ciprofloxacino, norfloxacino, metronidazol y neomicina, pero el más estudiado es la rifaximina, un antibiótico no absorbible y bien tolerado con pocos efectos adversos. En una revisión sistemática y metaanálisis, que incluye dosis de 600 a 1,600 mg al día, con duraciones que van de 5 a 28 días, se han demostrado tasas de erradicación del

70.8%⁸. En el caso del sobrecrecimiento bacteriano de tipo metanogénico, que algunos autores llaman IMO, se han utilizado ciclos de neomicina 500 mg dos veces al día y la combinación de rifaximina 400 mg tres veces al día en conjunto con neomicina.

Otras modalidades de tratamiento que en teoría pueden dar un beneficio, junto con el tratamiento con rifaximina, son modificaciones en la dieta, prebióticos, probióticos y procinéticos, pero no existe la evidencia suficiente para recomendar su uso.

Las tasas de recurrencia son altas: se han descrito tasas de hasta el 44% a los nueve meses del tratamiento, y es más común en adultos mayores y en aquellos con consumo de IBP. En caso de recurrencia, algunos autores recomiendan un nuevo ciclo de antibiótico o ciclos continuos⁹.

Aproximadamente el 30-40% de los pacientes pueden tener falla al tratamiento y no mejorar los síntomas; en estos casos se deberá reconsiderar el diagnóstico o sospechar la superposición con otra enfermedad como una intolerancia alimentaria o la deficiencia de disacáridos.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Es importante tener en cuenta que el síndrome del intestino irritable (SII) cursa con síntomas similares al SIBO y, hasta ahora, es controversial si el SIBO puede ser parte de la fisiopatología del SII. En la revisión sistemática y metaanálisis de Ford, et al.¹⁰ se encontró una prevalencia del 31-54% (intervalo de confianza del 95%: 32-76%) de SIBO en pruebas de aliento con glucosa y lactulosa, comparados con los controles, por lo que en pacientes con SII que no responden al tratamiento convencional se recomienda descartar el SIBO, sobre todo en aquellos del tipo diarrea.

CONCLUSIONES

El SIBO se define como la presencia de síntomas asociada al incremento anormal de microorganismos en el ID. Estos síntomas son poco específicos y se asocian con otras condiciones intestinales y no intestinales. Se han descrito diferentes factores de riesgo, los cuales se deben valorar y corregir en la medida de lo posible. Hasta ahora, no contamos con una prueba validada, pero se recomienda realizar estudios para el diagnóstico. Tampoco existe un tratamiento validado, pero la rifaximina ha probado ser una buena opción de tratamiento. El mayor entendimiento de la población microbiana del ID mejorará nuestro entendimiento sobre esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bushyhead D, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(2):463-74.
2. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology.* 2016;14(8):e1002533.
3. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1526-32.
4. Oliveira RB, Martinelli ALC, Troncon LEA, et al. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and vitamin K-responsive coagulopathy: a previously unrecorded association. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017223531.
5. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):775-84.
6. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(10):e00078.
7. Amieva-Balmori M, Coss-Adame E, Rao NS, et al. Diagnostic Utility of Carbohydrate Breath Tests for SIBO, Fructose, and Lactose Intolerance. *Dig Dis Sci.* 2020;65(5):1405-13.
8. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:604-16.
9. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):2031-5.
10. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(12):1279-86.

CAPÍTULO 7

Incontinencia fecal de la A a la Z

Enrique Coss Adame

INTRODUCCIÓN

La continencia fecal depende de múltiples factores, que incluyen una anatomía conservada y una inervación intacta, mecanismos que favorecen la percepción del contenido rectal, que a su vez indica la necesidad de vaciar el ámpula rectal mediante el acto de la defecación. Este acto es una conducta aprendida, que se integra en centros corticales superiores a través de la repetición tras el estímulo de defecar.

El fallo del aparato esfinteriano, bien sea mediante la pérdida de volumen muscular, bien sea el resultado de la pérdida de inervación, da como consecuencia la incontinencia fecal (IF), que es una condición que altera la calidad de vida de quien la padece, ocasionando aislamiento, incapacidad laboral y afectación de la esfera psicológica del paciente.

Esta condición es más frecuente en mujeres y más prevalente en edades avanzadas. Se estima que afecta al 2-5% de los sujetos menores de 65 años, al 10-18% de los mayores de esa edad y hasta al 50% de los pacientes ancianos que viven en asilos.

Su etiología es compleja y generalmente se debe a la sumatoria de múltiples factores; se acepta que existen los siguientes: alteraciones orgánicas (lesión esfinteriana, nerviosa), alteraciones funcionales (sensibilidad rectal), tránsito intestinal (diarrea) y misceláneas (Tabla 1).

La IF se puede clasificar en tres tipos: pasiva (incapacidad de retener materia fecal sólida), de urgencia (incapacidad de contener la evacuación) y escape o fuga fecal (se caracteriza por el manchado debido al escape de pequeñas cantidades de heces).

Evaluación clínica

En la evaluación de los pacientes con IF, es indispensable considerar factores como la edad, el género y el historial quirúrgico (sobre todo del piso pélvico), además de la

historia obstétrica y los tratamientos realizados para problemas inflamatorios o tumorales de la región del ano-recto.

La IF se presenta con mayor frecuencia en personas de mayor edad, situación que es favorecida por la presencia de una pérdida de masa muscular debido a procesos degenerativos. Hay un adelgazamiento de las estructuras musculares, fenómeno reconocido como sarcopenia, que sucede en otros grupos musculares.

Es importante enfatizar que muchos pacientes no reportan los episodios de incontinencia por la pena que genera exponer este caso al médico y, de manera inversa, en el interrogatorio, el médico en pocas ocasiones pregunta a los pacientes acerca de la existencia de este problema.

Se debe establecer el inicio del síntoma, la duración, la frecuencia y las características de los episodios de incontinencia, así como la coexistencia con incontinencia urinaria. El trauma obstétrico es un factor frecuente de lesión de la musculatura anal presente en el 35% de las primigestas y el 44% de las multíparas, pero no presentan episodios de IF hasta etapas posteriores, después de la quinta década de la vida. La radiculopatía ocasionada por el trauma a nivel lumbosacro o enfermedades que predisponen a neuropatía se encuentran frecuentemente en estos pacientes.

La historia clínica es fundamental para un buen diagnóstico. En la exploración física se pueden apreciar cambios en la anatomía del ano y se observa la presencia de apertura (ano patuloso), cicatrices de cirugías previas, lesiones exofíticas que alteran la anatomía y protrusiones de tejido a través del ano. Se debe realizar una inspección dinámica, que incluya una contracción para evaluar la capacidad contráctil aparente. Además, se le pide al paciente que realice una maniobra defecatoria para observar si existen prolapsos (hemorroidal, rectal), descenso excesivo del piso pélvico. La búsqueda de reflejos anocutáneos tiene como objetivo evaluar si existe una lesión nerviosa, comúnmente a nivel de la *cauda equina*, en caso de estar alterados o ausentes.

El tacto rectal es fundamental, pues esta exploración ayuda a evaluar si existen masas o alteraciones

anatómicas y la presencia de heces y sus características, además de establecer si el tono del esfínter anal en estado de reposo es bueno o disminuido. En un estudio de correlación del tacto rectal y la manometría anorrectal se ha establecido que el primero tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 11% para determinar si existe una hipotonía del esfínter anal. Se deben realizar maniobras dinámicas durante el tacto rectal, solicitando que el paciente realice una maniobra de contracción de manera prolongada, para establecer el grado de incremento del tono del esfínter anal, además de su duración. Finalmente se solicita al paciente que efectúe una maniobra defecatoria, para evaluar si es capaz de relajar el esfínter anal y el músculo puborrectal. Los pacientes con disinergia del piso pélvico presentan una evacuación incompleta y retención de heces que posteriormente predisponen a la fuga o escape fecal en condiciones propicias (hipotonía del esfínter anal y/o lesión estructural).

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO EN LA INCONTINENCIA FECAL

Manometría anorrectal

Este método cuantifica en términos de presión la función anorrectal, además de evaluar reflejos (rectoanal inhibitorio, rectoanal contráctil) y, por último, la sensibilidad y la capacitancia rectales.

Es posible encontrar alteraciones mixtas en los pacientes, por ejemplo problemas de la coordinación y sensoriales rectales u otras combinaciones.

La manometría anorrectal tiene diferentes tecnologías, como por ejemplo aquéllas con catéteres de perfusión y estado sólido que contienen 3-6 sensores unidireccionales y requieren de una técnica de *pull-through*, lo cual consume tiempo y altera la fisiología del esfínter cada vez que se realiza el movimiento de la sonda (se evoca el reflejo rectoanal inhibitorio).

Recientemente se ha incorporado una tecnología que incluye más sensores en la sonda de manometría para evaluar trazos de alta resolución. Mediante un *software* especializado, se lleva a cabo la transpolación de los sensores de presión para la construcción de un mapa de la topografía anorrectal.

La información derivada de la manometría ayuda a confirmar la debilidad del esfínter anal (presión disminuida), y, además, durante la maniobra de Valsalva (tos) se puede evaluar si no hay un incremento de la presión en el esfínter anal que indique un problema a nivel del plexo sacro y/o la *cauda equina*.

Sensibilidad rectal

Mediante la insuflación de un balón introducido a nivel rectal de forma fásica y separando cada insuflación por espacio de 1 min es posible evocar sensaciones que incluyen primera sensación, que es transitoria; sensación constante, que es la percepción de un gas, constante; deseo de defecar, y urgencia por defecar. Los diferentes umbrales y valores normales dependerán del tipo de balón que se utilice, por lo que cabe remarcar que es necesario tener valores de referencia para cada tipo de sonda.

Estudios de imagen

Ultrasonido endoanal

Se considera el estudio de elección para la evaluación estructural del ano-recto. Hay diferentes tipos de sondas con rangos de penetración (Hz) diferentes y algunas tienen la capacidad de realizar un barrido de 360 grados, lo que ayuda a la construcción de imágenes en 3D. Son capaces de discriminar entre el esfínter anal interno y el externo, además del músculo puborrectal. Se ha determinado que hasta un 35% de las mujeres con un solo parto vaginal presentan una lesión de uno o ambos esfínteres.

Resonancia magnética nuclear

La ventaja de este método es la capacidad de definición espacial, además de la relación de otros órganos de la anatomía pélvica que pueden estar implicados en la disfunción del piso pélvico.

El protocolo se establece en reposo, pero también puede realizarse dinámicamente, pidiendo al paciente que haga maniobras como contracción, pujo y Valsalva, para realizar mejor el diagnóstico y establecer los cambios de los órganos vecinos durante las maniobras estudiadas (rectocele, cistocele, etc.).

Se puede realizar una resonancia de manera convencional, contrastando la región rectal con gel con gadolinio, que a su vez puede ser relevante para la realización de una defecografía por resonancia magnética.

Para mayor precisión es posible utilizar un *endocoil* anorrectal, con lo que se puede obtener una mejor calidad de imagen de la región anal.

Por último, es importante mencionar que existen diferentes tipos de resonadores, pero el más frecuente es el convencional en el que el paciente se encuentra en posición de decúbito dorsal, y es un sistema que está disponible en forma generalizada. El problema es que la

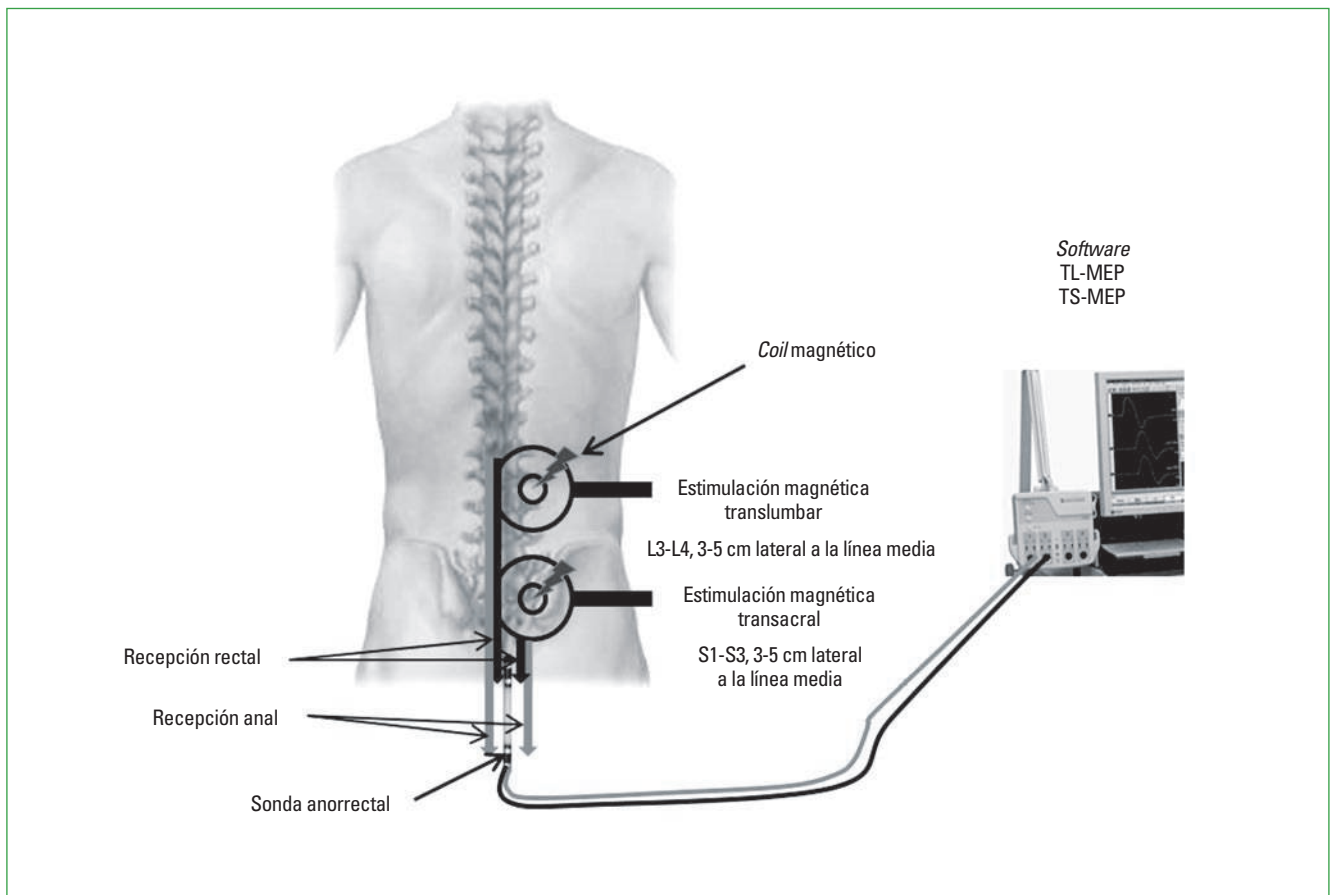


Figura 1. Potenciales motores evocados. TL-MEP: potencial motor evocado translumbar; TS-MEP: potencial motor evocado derecho transacro.

defecografía y los estudios dinámicos pueden no ser óptimos debido a la posición del paciente. Existen resonadores que permiten tener al paciente en posición sentada, lo que hace más reproducibles las maniobras realizadas; sin embargo, dichos sistemas no se encuentran disponibles en la mayoría de los centros.

Estudios de neurofisiología

Su utilidad es la evaluación de la inervación del aparato esfinteriano. Los pacientes con IF presentan en proporciones variables neuropatía o condiciones proclives para su desarrollo (diabetes *mellitus*, trauma espinal, radioterapia, etc.).

La medición de la latencia de la terminal motora de los nervios pudendos tiene una amplia difusión. Sin embargo, hay estudios que han analizado este método para la evaluación preoperatoria de los pacientes con IF y han mostrado resultados contradictorios, sin mostrar una predicción de la respuesta en la gran mayoría de los casos, mientras que otros han demostrado que las latencias

normales fomentan un buen factor para la respuesta, aunque los estudios que reportan estas asociaciones son de baja calidad metodológica. La *American Gastroenterological Association* no recomienda la realización de este estudio para la toma de decisiones de tratamiento en los pacientes con IF.

Recientemente, se ha utilizado la evaluación de la integridad de la inervación en los pacientes con IF usando potenciales motores evocados, mediante la estimulación eléctrica o magnética de las raíces nerviosas lumbosacras y la captación de la actividad muscular con electrodos colocados en una sonda anorrectal. La estimulación se realiza bilateralmente, lumbar y sacra, y los potenciales evocados se observan a nivel rectal y anal. En total, es posible medir ocho sitios de estimulación (por ejemplo, lumbar rectal derecho, sacro anal izquierdo, etc.) (Fig. 1). En un estudio en que se comparó la capacidad para detectar neuropatía utilizando la latencia de nervios pudendos en comparación con los potenciales motores evocados se observó que, en general, la latencia de nervios pudendos detectó un 63% de neuropatía versus 87% con potenciales evocados. Por otra parte, los potenciales

evocados sólo identificaron neuropatía en el 11%, mientras que la latencia de pudendos la identificó en el 37% (falsos positivos).

La evaluación neurológica está en evolución y se requieren nuevos estudios para categorizar adecuadamente a los pacientes con neuropatía.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El objetivo del tratamiento de la IF es el control de los síntomas y mejorar la calidad de vida de quien la padece. Inicialmente, los pacientes deben intervenir para modificar su estilo de vida, en relación con la dieta primordialmente. En especial, deben evitar alimentos que fomenten la presencia de heces disminuidas en consistencia. Perder peso está asociado a una mejoría de los índices de IF, así como evitar fumar y establecer una rutina de ejercicio aeróbico.

MANEJO MÉDICO

Los estudios han demostrado que la fibra (agente formador de bolo) es efectiva en los pacientes con IF. En un estudio aleatorizado se mostró que el suplemento de fibra ayudaba a mejorar la frecuencia y consistencia de las evacuaciones durante el primer mes de consumo.

Los medicamentos útiles en la IF son aquéllos que fomentan el estreñimiento, como la loperamida y el difenoxilato, entre otros. La posología es muy variable y depende del caso particular y del tipo de IF de que se trate (urgencia, pasiva, etc.). La loperamida actúa, además, a nivel del músculo del esfínter anal, incrementando su tono, razón que la hace útil.

Los pacientes colecistectomizados que presentan diarrea e IF pueden beneficiarse de secuestradores de sales biliares como la loperamida, aunque la evidencia a favor es muy baja. Se han utilizado otros tratamientos como la amitriptilina, el valproato de sodio y la fenilefrina tópica, pero los reportes son de cohortes muy pequeñas.

Biorretroalimentación

Esta terapia consiste en el uso de herramientas visuales, auditivas y sensoriales para mejorar la fuerza del aparato esfinteriano. Mediante la biorretroalimentación (BRA), el paciente adquiere un reentrenamiento acerca de cómo utilizar los músculos de la pelvis a favor de la continencia fecal. En particular, la BRA está dirigida a mejorar el esfínter anal externo (músculo estriado voluntario). Además, los pacientes

pueden presentar hipersensibilidad o hiposensibilidad rectal, mecanismos que pueden estar involucrados en la fisiopatología de la IF, y la BRA sensorial busca mejorar este aspecto.

Los protocolos de BRA son muy heterogéneos y varían según el centro donde se apliquen, pero los objetivos siempre son incrementar la fuerza del esfínter externo, mejorar la coordinación (evitar el uso de la musculatura abdominal durante la maniobra de apretar) y, en caso necesario, mejorar la sensibilidad rectal.

Parece ser que, independientemente del protocolo utilizado, los síntomas de los pacientes mejoran de forma posterior a esta terapia. Se han buscado factores predictores para la respuesta, pero ni los estudios de imagen (defecografía, resonancia magnética nuclear [RMN]) ni los fisiológicos han mostrado capacidad de determinar qué paciente responderá a la BRA. Lo que sí parece ser un factor que ayuda al éxito del tratamiento es el uso de la manometría para dirigir las sesiones de ejercicios, en comparación con hacer la terapia sin manometría, probablemente porque ayuda al paciente a comprender mejor cómo realizar los ejercicios. Se ha probado la estimulación eléctrica del esfínter como adyuvante del tratamiento, con una aparente mejoría.

En estudios controlados se ha mostrado una respuesta de los pacientes con IF del 40-85%, y un 70% reportan una mejoría de los índices de calidad de vida. La mejoría se observa alrededor de la cuarta sesión (el protocolo es de 6-8 sesiones cada 15 días) y el factor más importante para su éxito es la constancia del paciente, que debe estar altamente motivado para continuar con esta rehabilitación. Se ha observado en varias series que sólo el 44% del total de pacientes que inician la BRA la concluyen, situación que impacta mucho en su desenlace.

Tratamiento quirúrgico

Reparación

La esfinteroplastia se considera el tratamiento quirúrgico estándar en los pacientes con IF. La gran mayoría de los pacientes tienen una historia de trauma obstétrico importante o lesiones quirúrgicas del esfínter. Los factores asociados a la lesión estructural del esfínter se enumeran en la tabla 1.

La técnica consiste en la disección para exponer los cabos terminales del esfínter (generalmente, lesiones anteriores) y sobreponerlos para unirlos mediante sutura. La reparación posterior es infrecuente, a menos que se deba a alguna lesión iatrogénica.

A largo plazo se reporta una efectividad del 70%, que a largo plazo baja al 15-60%.

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la IF

Estructura	Mecanismo
Debilidad de la musculatura	Esfínter anal interno, presión en reposo baja y externa, incapacidad de mantener la contracción voluntaria
Debilidad del músculo puborrectal	Ángulo anorrectal alterado
Sensibilidad alterada anal o rectal	Alteración de la percepción de contenido rectal
Diarrea	Incapacidad de contención (urgencia)
Disminución de la capacitancia rectal	Fallo de la acomodación

Se desconoce si la BRA previa a la esfinteroplastia o posterior a esta incrementa la efectividad de ambas estrategias de tratamiento.

Se han descrito otros procedimientos quirúrgicos mayores, como la trasposición de músculo *gracilis*, que generalmente se usa en casos de trauma local importante o posterior a iatrogenia en el esfínter. Consiste en la trasposición del paquete neurovascular del músculo a trasponer. Puede utilizarse la estimulación eléctrica de forma posterior al tratamiento quirúrgico.

El esfínter artificial es una alternativa para problemas con una pérdida muy importante de la masa muscular e IF grave. Requiere seguimiento a largo plazo y que el paciente esté motivado. Los esfínteres artificiales son manuales y consisten en tres estructuras: un sistema de tubos, una bomba (contiene usualmente 40 ml de líquido) y un sistema de anillos (esfínter artificial). Estos dispositivos son de diferentes materiales, como silicona y látex, entre otros. Son efectivos en la IF grave y comparativamente equivalentes a la trasposición muscular.

Radiofrecuencia

Conocido como procedimiento SECCA, se basa en la aplicación de energía en el esfínter anal interno, lo que hace que se remodele la presencia de colágeno en la región. Es una alternativa a la cirugía en quienes no son candidatos o no la desean. Se aplica con sedación consciente, se utiliza un kit comercial similar a una anoscopia y se inicia la estimulación desde la zona pectínea y hacia distal. Se ha reportado un éxito a los cinco años de hasta el 50% y la mejoría de los *scores* de incontinencia pero sin demostrar mejoría de los parámetros de la manometría anorrectal.

Materiales inyectables

Se trata de derivados de ácido hialurónico y silicona, entre otros. La inyección es simple, generalmente de 1 ml en cada uno de los cuadrantes. No se conoce el mecanismo

de acción, pues manométricamente no se ha visto una mejoría de los parámetros de presión, pero sí en los parámetros de calidad de vida y hasta una reducción del 50% de los episodios de incontinencia. Los efectos adversos más frecuentes incluyen proctalgia y fiebre, mientras que el sangrado y los abscesos son infrecuentes. Estos materiales parecen ser útiles en los pacientes con IF de leve a moderada y en los pacientes con el subtipo fuga (*seepage*).

CONCLUSIONES

La IF es una condición frecuente en la población femenina y de edad avanzada, un problema que, aunque deteriora de forma importante la calidad de vida de quien la padece y restringe sus actividades, es poco reportado entre los pacientes por la pena que ocasiona. El tratamiento óptimo puede requerir múltiples intervenciones o la combinación de estrategias con el objetivo de aliviar la frecuencia de episodios de IF.

La evaluación del paciente con IF es compleja y requiere partir de una adecuada evaluación clínica que comprenda la identificación de los factores de riesgo y los factores precipitantes y la clasificación de la IF (de urgencia, escape o pasiva). La sospecha clínica se debe complementar con estudios paraclínicos y se recomienda la evaluación morfológica (ultrasonido y RMN) y funcional (manometría anorrectal) para establecer un plan de tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- El-Tawil AM. Current management of fecal incontinence: Choosing amongst treatment options to optimize outcomes. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9216-30.
- Johanson JF, Lafferty J. Epidemiology of fecal incontinence: the silent affliction. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:33-6.
- Mellgren A. Fecal Incontinence. *Surgical Clin North Am.* 2010;90(1):185-94.
- Rao SSC. Advances in Diagnostic Assessment of Fecal Incontinence and Dyssynergic Defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:910-9.
- Rao SSC. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology.* 2004;126:S14-S22.
- Remes-Troche JM, Rao SC. Novedades en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la incontinencia fecal. *Rev Mex Gastroenterol.* 2006;71(4):496-507.

CAPÍTULO 8

Estreñimiento crónico: una visión integral

José María Remes-Troche

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento crónico (EC) es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes a nivel mundial que impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes¹. La prevalencia del EC puede variar de acuerdo con la etnia, el estilo de vida, la dieta, el uso de fármacos y factores genéticos. La prevalencia media en adultos mayores en la población general es del 16-33.5%. Una revisión sistemática y metaanálisis más reciente, que incorpora 45 estudios de la población general, ha informado de una prevalencia global del 14%². De acuerdo con el reciente estudio epidemiológico global de la Fundación de Roma (realizado en 33 países de los seis continentes), la prevalencia global del EC funcional (véase más adelante) varía entre el 6.6% (encuesta cara a cara) y el 11.7% (encuesta por Internet), lo que lo posiciona como el trastorno funcional digestivo más frecuente a nivel mundial³. Algunos otros estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo bajo de fibra y el de agua (< 1,882 ml al día) son factores asociados a estreñimiento. Si bien la evidencia es más limitada e incluso existen resultados controversiales, algunos estudios han mostrado que el estreñimiento se asocia al sedentarismo (razón de momios [RM]: 1.25; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.17-1.34) y la actividad física insuficiente (RM: 1.26; IC 95%: 1.16-1.36)⁴.

CLASIFICACIÓN

El estreñimiento se define como la defecación no satisfactoria (sensación de evacuación incompleta) resultante de evacuaciones poco frecuentes, difíciles de expulsar (sensación de obstrucción anorrectal y necesidad de maniobras manuales para facilitar la evacuación) o ambas⁵. Sin embargo, este término también se utiliza para describir una variedad de síntomas, que incluyen heces duras, esfuerzo excesivo, evacuaciones poco frecuentes, distensión y dolor abdominal⁶.

De acuerdo con su tiempo de presentación, el estreñimiento puede considerarse de inicio agudo, cuando tiene una evolución menor a una semana, y crónico, cuando los síntomas persisten por más de cuatro semanas. De acuerdo con su origen, el EC puede ser primario o secundario. El estreñimiento primario es consecuencia de múltiples alteraciones fisiopatológicas (véase la siguiente sección), las más importantes de las cuales son la alteración de la regulación colónica del movimiento de las heces junto con la falta de coordinación del aparato neuromuscular anorrectal y la disfunción del eje cerebro-intestino⁷. El estreñimiento secundario es causado por múltiples causas, como fármacos (opioides, bloqueantes de los canales de calcio), trastornos neurológicos (enfermedad de Parkinson), enfermedades metabólicas (diabetes, hipotiroidismo) e incluso problemas anatómicos (enfermedades anorrectales y colónicas).

En la tabla 1 se enlistan una serie de enfermedades y medicamentos que pueden ocasionar EC secundario. Mención especial merece el estreñimiento inducido por opioides (EIO), una entidad descrita recientemente que hace alusión a la causalidad que existe entre el uso de estos fármacos y la aparición o exacerbación del EC⁸. En la actualidad se estima que en EE.UU. el 5% de los adultos están siendo tratados con opiáceos por más de tres meses por causas no relacionadas con el cáncer, y de este grupo el 40-90% experimentan síntomas de EC. El EIO, de acuerdo con los criterios de Roma IV, es un término que se utiliza para describir a aquellos pacientes cuyos síntomas de estreñimiento aparecen o empeoran cuando inician, cambian o aumentan el consumo de opioides⁸. Es muy importante mencionar que esta entidad es susceptible de ser tratada con medicamentos específicos como el alvimopan, el naloxegol y la metilnaltrexona.

FISIOPATOLOGÍA

El EC debe considerarse una enfermedad compleja y multifactorial. Es importante recordar que el acto de la

Tabla 1. Causas secundarias de estreñimiento

Medicamentos	Trastornos metabólicos
<ul style="list-style-type: none"> - Analgésicos (opiáceos) - Anticolinérgicos - Antiespasmódicos - Antipsicóticos - Antiparkinsonianos - Antidepresivos tricíclicos - Anticonvulsivos - Antiácidos que contienen aluminio - Antihipertensivos: <ul style="list-style-type: none"> • Calcioantagonistas • α-metildopa - Suplementos de hierro y calcio - Diuréticos 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes <i>mellitus</i> - Hipotiroidismo - Hipercalcemia - Hipocalcemia - Hipomagnesemia - Uremia - Porfiria - Intoxicación por metales pesados - Panhipopituitarismo
Trastornos anorrectales y colónicos	Trastornos psiquiátricos
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad hemorroidal - Fisura anal - Diverticulitis - Proctitis posradiación - Neoplasias malignas 	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos de la alimentación (bulimia-anorexia) - Depresión - Trastornos de somatización
Trastornos neurológicos	Otras
<ul style="list-style-type: none"> - Esclerosis múltiple - Lesiones medulares - Enfermedad de Parkinson - Enfermedad vascular cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> - Miopatías - Amiloidosis - Escleroderma - Trastornos cognitivos - Inmovilidad prolongada

defecación es complejo y que involucra estructuras neuromusculares que deben coordinarse, además de que está influenciado por el contenido de agua y volumen de las heces, la ingesta calórica, la microbiota intestinal y trastornos psicológicos y conductuales^{1,9}. En la figura 1 se ilustran los principales mecanismos fisiopatológicos asociados al EC. De todos estos mecanismos, hay que destacar los trastornos de la evacuación (TE). La evacuación de las heces requiere de la coordinación entre el esfuerzo y la relajación de los músculos del piso pélvico y los esfínteres anales (Fig. 2). Los TE constituyen el segundo tipo más común de EC y es un término utilizado para describir las características clínicas y/o de laboratorio relacionadas con la incapacidad para expulsar las heces de manera satisfactoria^{1,9}. Otros términos utilizados para describir estas alteraciones son anismo, disinergia defecatoria y obstrucción defecatoria funcional. Los pacientes con TE presentan incapacidad para coordinar los músculos del piso abdominal, rectoanal y pélvico durante la defecación debido a la alteración de la fuerza de propulsión rectal (propulsión inadecuada) y/o abdominal, la alteración en la relajación anal o el aumento de la resistencia de salida anal a causa de la contracción del esfínter anal externo (EAE) o puborrectal (defecación disinérgica)¹⁰. Clínicamente, la mayoría de los pacientes con EC se quejan de síntomas sugestivos de TE, y el esfuerzo excesivo es el síntoma más reportado.

DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico primario debe enfocarse en los síntomas específicos de EC y evaluar medicamentos que pudieran ser la causa, así como excluir enfermedad orgánica y síntomas de alarma. Uno de los pilares más importantes en la valoración del estreñimiento es el examen físico detallado, en particular el tacto rectal, el cual tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 87% para detectar TE. La inspección perineal puede revelar hemorroides externas o internas prolapsadas, fisuras, cicatrices o excoriaciones cutáneas, así como mostrar la presencia de anomalías estructurales como estenosis o espasmos, dolor a la palpación, masa o impactación de heces. Los cuestionarios de síntomas intestinales son una herramienta rápida y eficaz para evaluar los síntomas del estreñimiento, mientras que un diario intestinal de dos semanas proporciona una evaluación más refinada de las variaciones del día a día y la relación entre la forma de las heces y otros síntomas¹. También es importante recopilar información sobre los hábitos intestinales previos, cuándo cambiaron y lo que los pacientes consideran normal, porque las percepciones, influenciadas por las normas sociales y culturales, influyen en la notificación de los síntomas.

El EC funcional es un síndrome clínico que presenta diferentes síntomas, los cuales se expresan de manera

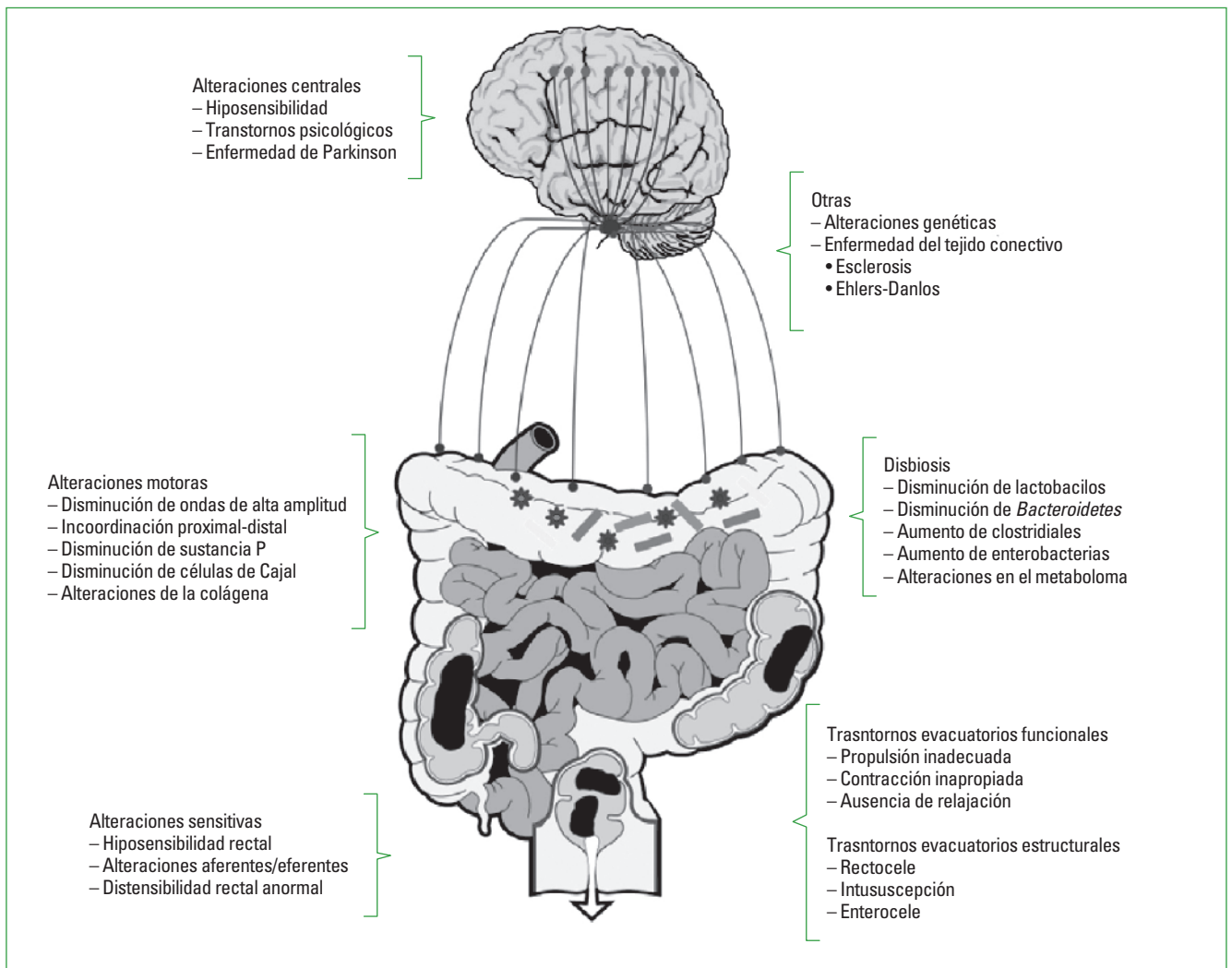


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos relacionados con el EC primario.

variable en los individuos, de acuerdo con diversos factores, como la localización geográfica, la dieta y la actividad física, entre otros. Los criterios de Roma, actualmente en su versión IV, son los más utilizados para el diagnóstico de EC funcional.

Pruebas diagnósticas

Ninguna prueba proporciona una descripción completa de la defecación, por lo que, generalmente, se emplea una combinación de éstas (Tabla 2) para evaluar la estructura y la función motora y sensorial¹¹. Los estudios diagnósticos avanzados de la función del colon, el recto y el ano se recomiendan en pacientes con EC y que han fallado al tratamiento de primera línea, como la optimización de la consistencia de las heces, el entrenamiento del

hábito intestinal, el asesoramiento sobre el estilo de vida y el tratamiento farmacológico estándar¹.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es corregir las alteraciones intestinales y mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Se debe plantear un manejo integral incluyendo medidas higiénico-dietéticas que incluyen la realización de ejercicio (mejora el tránsito intestinal y los síntomas de estreñimiento)^{12,13}, adoptar una postura correcta (favoreciendo la apertura del ángulo recto anal) y realizar una maniobra de pujo sin esfuerzo excesivo, aprovechar los momentos de mayor actividad motora del colon (por ejemplo, al despertar o después de la ingesta de alimentos) y consumir 1.5-2 l de agua al día.

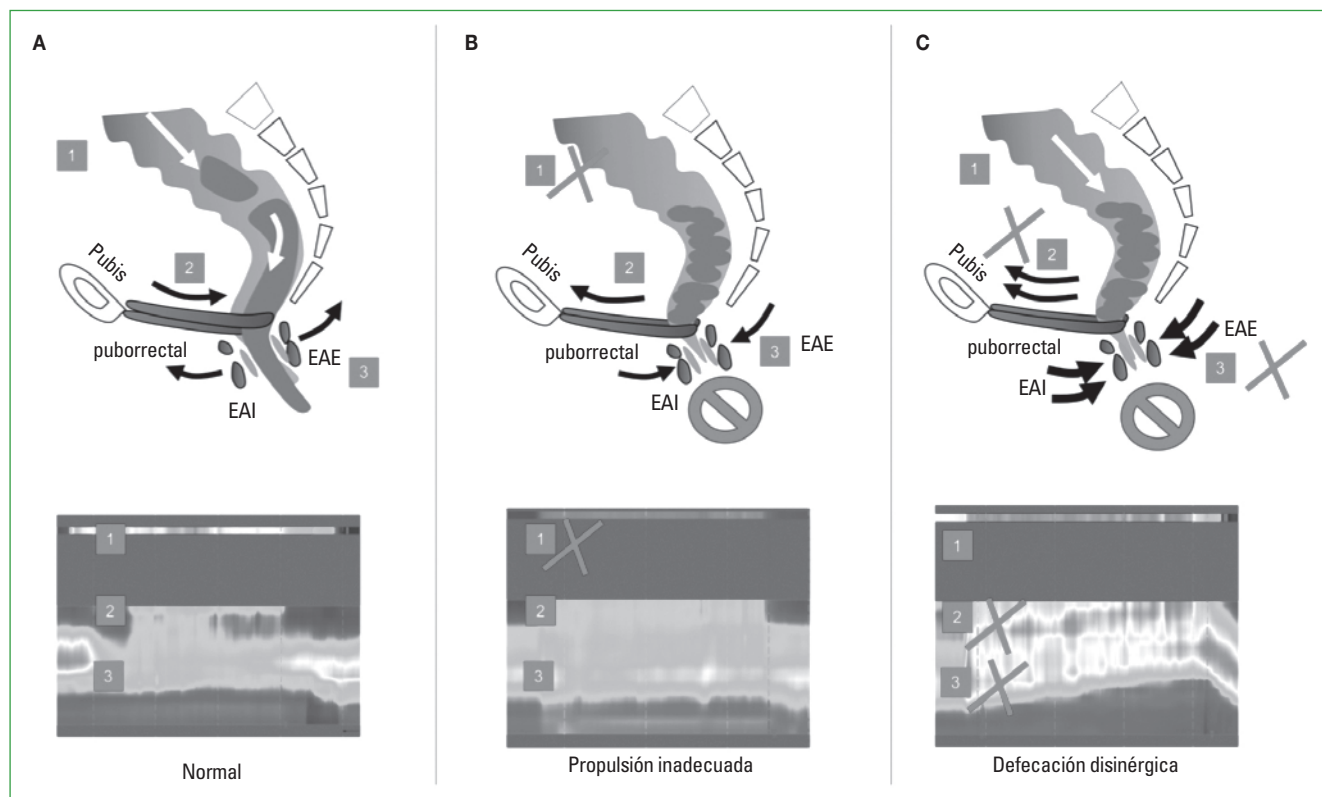


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos relacionados con los trastornos evacuatorios y su representación topográfica mediante manometría de alta resolución. **A:** sincronía o sinergia entre el aumento de la presión intrarrectal (1) y la relajación de forma simultánea de la cintilla puborrectal (2) y los esfínteres anales interno y externo (3) facilitando así la expulsión de las heces. **B:** se muestra cómo la ausencia de un pujo inapropiado (1) no es capaz de generar un gradiente de presión suficiente para que la cintilla puborrectal y los esfínteres se relajen apropiadamente (2 y 3) condicionando así un trastorno evacuatorio. **C:** a pesar de que existe un pujo adecuado (1), la ausencia de relajación o la contracción inapropiada del puborrectal y los esfínteres (2 y 3) impide la evacuación de las heces (defecación disinérgica).

Fibra

El consumo de fibra, mediante alimentos ricos en ésta (ciruela, kiwi, nopal, linaza) o suplementos, puede acelerar el tránsito intestinal, ya que se sabe que el aumento en la formación de bolo estimula la peristalsis colónica. Además, la retención de líquido que provoca la fibra es útil para disminuir la consistencia de las heces y favorecer su evacuación. Los efectos terapéuticos potenciales, el bajo costo, el perfil de seguridad y otros posibles beneficios para la salud de la fibra dietética justifican su aumento en la ingesta como tratamiento inicial. La mayoría de las guías disponibles recomiendan una dieta rica en fibra con una ingesta recomendada de al menos 25-30 g por día¹⁴. Las revisiones sistemáticas respaldan la recomendación de aumentar la ingesta de fibra dietética y, en particular, de fibra soluble (como *psyllium* o *ispaghula*) porque mejora los síntomas en pacientes con EC o síndrome del intestino irritable (SII) con constipación. El metaanálisis más reciente, que evaluó siete ensayos clínicos controlados, demostró que el 77% de

los que recibieron suplementos de fibra respondieron en comparación con el 44% de los que recibieron placebo (riesgo relativo [RR] de éxito: 1.71; $p = 0.003$) y se estima un número necesario a tratar (NNT) de 3 (IC 95%: 2.6-3.4)¹⁵. Sin embargo, es muy importante mencionar que en algunos pacientes la fibra dietética o los suplementos pueden agravar los síntomas asociados al estreñimiento, como distensión abdominal y flatulencias, por lo que la dosis recomendada dependerá de la tolerancia de cada paciente.

Tratamiento farmacológico

Debido a los efectos del EC sobre la calidad de vida de los individuos que lo padecen, es recomendable utilizar el tratamiento farmacológico en aquellos pacientes que han fallado a las medidas higiénico-dietéticas iniciales. Existen múltiples fármacos que han demostrado ser más eficaces que el placebo y su elección debe individualizarse con base en la evidencia y la disponibilidad.

Tabla 2. Pruebas para el diagnóstico del estreñimiento

Investigación	Escrutinio, avanzado o experimental	Principal información fisiopatológica que proporciona	Otra información fisiopatológica que proporciona
Pruebas de tránsito intestinal			
Marcadores radioopacos	Escrutinio	Retraso en el tránsito intestinal	
Cintigrafía	Avanzado	Retraso en el tránsito intestinal	Retraso en el tránsito gastrointestinal e intestinal regional (extensión de la técnica)
Cápsula de motilidad inalámbrica	Avanzado	Retraso en el tránsito gastrointestinal e intestinal regional	Dismotilidad gastrointestinal regional, disbiosis/ alteración en la fermentación colónica
Cápsula de tránsito 3D	Experimental	Retraso en el tránsito gastrointestinal e intestinal regional	Dismotilidad gastrointestinal regional
Pruebas de contractilidad intestinal			
Manometría colónica	Avanzado	Dismotilidad gastrointestinal regional	
Baróstato colónico	Avanzado	Alteración del tono colónico	Dismotilidad colónica
IRM en tiempo real	Experimental	Dismotilidad colónica (alteración del movimiento de la pared)	Alteraciones en el volumen luminal colónico
Pruebas de evacuación			
Manometría anorrectal	Escrutinio	Dismotilidad colónica	
Prueba de expulsión de balón	Escrutinio	Coordinación rectoanal anormal, propulsión rectal pobre, disinerxia anal	Disfunción del esfínter anal
Ultrasonido transperineal	Escrutinio	Alteración de la defecación	
Defecografía con bario	Avanzado	Características obstructivas funcionales y/o estructurales	
Defecografía con IRM	Avanzado	Alteración de la defecación, características obstructivas funcionales y/o estructurales	Anomalías multicompartimentales (cuando se opacifican adecuadamente)
Fecobiónicos	Experimental	Alteración de la defecación	Alteración de la defecación en los patrones de presión
Pruebas de sensibilidad			
Distensión con balón	Escrutinio	Hiposensibilidad e hipersensibilidad rectales	
Baróstato	Avanzado	Hiposensibilidad e hipersensibilidad rectales	Alteración en la complianza rectal y en la capacidad

IRM: imagen de resonancia magnética.

Laxantes osmóticos

Los laxantes son fármacos que alteran la composición de las heces o la motilidad gastrointestinal para aumentar la frecuencia de las heces o facilitar la defecación¹. Los agentes osmóticos incluyen soluciones a base de polietilenglicol (PEG), productos a base de citrato de magnesio, de fosfato de sodio y carbohidratos no absorbibles como la lactulosa. A través de la ósmosis, estos productos hipertónicos extraen líquido al lumen intestinal para ablandar las heces y acelerar el tránsito del colon. De acuerdo con la revisión de Cochrane de 2010⁶, el PEG es mejor que la lactulosa para aumentar la frecuencia de las evacuaciones, disminuir su consistencia y reducir la necesidad de

laxantes de rescate. Se ha estimado un NNT de 3. Los efectos secundarios reportados son poco frecuentes y los más comunes son dolor abdominal y cefalea. El NNT estimado para la lactulosa es de 4. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el PEG es superior a lactulosa. Debido a que la lactulosa no se absorbe sistémicamente, se considera un fármaco muy seguro en niños y en mujeres embarazadas, grupo de pacientes en el que se considera el tratamiento de primera línea. Es importante destacar que esta capacidad de fermentarse en la luz colónica es la responsable de efectos adversos como cólicos, flatulencias, dolor y distensión abdominal, que a veces son poco tolerables en algunos pacientes, lo cual limita su uso.

Laxantes estimulantes

Los agentes como el bisacodilo y el picosulfato de sodio inducen contracciones colónicas propagadas. El bisacodilo y el picosulfato de sodio tienen efectos secretorios y antiabsorbentes. Pueden usarse como agentes de rescate (por ejemplo, si los pacientes no tienen una evacuación intestinal durante 2-3 días). Estudios recientes han mostrado que el picosulfato de sodio mejora la consistencia y frecuencia de las heces, así como la facilidad de evacuación y la calidad de vida, en comparación con el placebo. El NNT estimado con el uso de bisacodilo y picosulfato es de 3. Los efectos secundarios más comunes de los difenilmetanos son dolor cólico, meteorismo y desequilibrio hidroelectrolítico, aunque también se ha informado de erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones parecidas al lupus y enteropatía con pérdida de proteínas. No existe evidencia para recomendar el uso de otros laxantes estimulantes como las antraquinonas (por ejemplo, sena, cáscara sagrada, hojas de sen) en pacientes con estreñimiento funcional (EF). Este grupo de medicamentos puede ser útil para el estreñimiento ocasional y en periodos cortos. Los efectos secundarios establecidos de este grupo de medicamentos son reacciones alérgicas, desequilibrio hidroelectrolítico y melanosis *coli*. La melanosis *coli* o pseudomelanosis *coli* se debe al depósito de lipofuscina y otros pigmentos en los macrófagos. La mayor parte de los pacientes desarrollan tolerancia, por lo que requieren aumentar la dosis de manera progresiva.

Secretagogos

Estos medicamentos estimulan la salida neta de iones y agua hacia la luz intestinal, mediante la activación de canales de cloro (lubiproston) o de la guanilato ciclasa (linaclotida y plecanatida), lo que acelera el tránsito facilitando la defecación^{1,17}. Al activar los canales en la superficie del enterocito apical, estos secretagogos aumentan la secreción intestinal de cloruro. Otros canales de iones y transportadores secretan sodio en el intestino para mantener la electroneutralidad, lo cual va seguido de la secreción de agua. La lubiproston es un ácido graso bicíclico derivado de la prostaglandina E1 que activa los canales de cloruro tipo 2 en la membrana apical de las células epiteliales. En el estudio pivote de Johanson, et al.¹⁸ se demostró que, a dosis de 24 µg dos veces al día por cuatro semanas, lubiproston incrementa el número de evacuaciones espontáneas a la semana 1 en comparación con placebo (5.69 vs. 3.46; p = 0.0001). Se estima que el NNT con lubiproston es de 4. Los efectos adversos

reportados como náuseas, vómito y diarrea son comunes (incidencia variable del 2 al 75%), pero la presencia de efectos adversos serios que obliguen a la suspensión del fármaco es menor del 5%. Se desconoce cuál es el mecanismo por el cual el fármaco produce náuseas y vómito.

La linaclotida y la plecanatida son activadores de la guanilato ciclasa C que inducen la secreción de líquido hacia el tracto gastrointestinal a través de un aumento del monofosfato de guanosina cíclico y la activación posterior del regulador transmembrana de la fibrosis quística. Linaclotida en dosis de 145 µg al día ha demostrado ser eficaz para alcanzar más de tres evacuaciones espontáneas completas por semana, con una RR de fue de 3.80¹⁹. Además, se ha demostrado que mejora la consistencia de las evacuaciones, el esfuerzo para evacuar y otros síntomas asociados al estreñimiento, así como la calidad de vida. El NNT se estima en 6. El evento adverso más común es la diarrea, que se presenta en el 14-16% de los casos, frente al 5% con el placebo, pero la diarrea grave que lleve a la suspensión del tratamiento se presenta en el 4.8%⁸.

Al igual que en el caso de la linaclotida, se ha descrito que la plecanatida tiene efectos antinociceptivos. Existe un ensayo en fase III multicéntrico donde se ha evaluado el efecto de 3 o 6 mg de plecanatida durante 12 semanas comparado con placebo en 1,394 pacientes con EF²⁰. En este estudio se encontró que los pacientes que recibieron plecanatida (3 o 6 mg) tuvieron una mejor respuesta (> 3 evacuaciones espontáneas completas durante las 12 semanas de tratamiento) que los que recibieron placebo (21, 19.5 y 10.2%; p = 0.001). El efecto adverso más común fue la diarrea, que ocurrió en el 5.9% de los pacientes que recibieron 3 mg, en el 5.7% de los que recibieron 6 mg y en el 1.3% del grupo placebo.

Agonistas del receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina₄

Al estimular los receptores de serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT)₄, distribuidos en las neuronas entéricas, los agonistas de 5-HT₄ liberan acetilcolina e inducen la secreción mucosa. El tegaserod es un agonista selectivo de los receptores de 5-HT₄ sin actividad sobre los receptores 5-HT₃ que en múltiples ensayos clínicos ha demostrado su eficacia en EF y SII con predominio de estreñimiento. De acuerdo con la revisión de Cochrane en EF²¹, el RR de ser respondedor considerando el número de evacuaciones por semana con 12 mg de tegaserod es de 1.54 comparado con 0.6 con el placebo. Aunque en marzo de 2007 la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. restringió la comercialización del tegaserod por el incremento de

la incidencia de eventos cardiovasculares, recientemente se ha reconsiderado su uso y sólo restringirlo a pacientes sin riesgo cardiovascular (mujeres, menores de 55 años, sin hipertensión y sin hipercolesterolemia). La prucaloprida es un agonista del receptor 5-HT₄ altamente selectivo que activa la señalización de las neuronas aferentes y aumenta la motilidad intestinal; fue aprobada en Europa para el tratamiento del EC en mujeres en las que los laxantes no proporcionan un alivio adecuado¹. La prucaloprida es segura y no tiene efectos secundarios cardiovasculares; se estima que el NNT es de 5.

Prebióticos y probióticos

Algunas cepas específicas de probióticos (*Bifidobacterium lactis* DN-173 010, *Lactobacillus casei* Shirota y *Escherichia coli* Nissle 1917) y algunos simbióticos (múltiples cepas en combinación con fructooligosacáridos) parecen ser benéficas en EF ya que aumentan la frecuencia de las evacuaciones y mejoran la consistencia de las heces²². Aunque en los metaanálisis se muestra el beneficio de los probióticos y simbióticos en el EC, todos enfatizan el hecho del alto riesgo de sesgo y la heterogeneidad, por lo que son cautelosos en sus recomendaciones.

Inhibidores del transportador de ácidos biliares

El elobixibat es un inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares que tiene efectos secretores y motores a nivel colónico²³. Existen tres estudios que han evaluado el elobixibat en EF y han demostrado que es capaz de acelerar el tránsito intestinal, aumentar la frecuencia y disminuir la consistencia de las evacuaciones. El efecto adverso más común reportado es la diarrea (2-13%).

Terapia de biorretroalimentación

Se considera la terapia de elección para el tratamiento a corto y largo plazo de pacientes con estreñimiento y disinerxia defecatoria¹. El número de sesiones varía, pero la mayoría de los centros incluyen los siguientes pasos en su protocolo: educación del paciente sobre la fuerza adecuada para la defecación; entrenamiento para mejorar la fuerza de empuje abdominal; entrenamiento para relajar los músculos del piso pélvico; y práctica de defecación simulada mediante el uso de la prueba de expulsión del balón. La terapia se lleva a cabo en 5-6 sesiones de entrenamiento durante 30-60 min a intervalos de dos semanas.

La habilidad y experiencia del terapeuta y la motivación del paciente influyen en la respuesta a la terapia de biorretroalimentación.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico debe limitarse a los pacientes en quienes ha fallado a la respuesta con tratamiento médico y biorretroalimentación y en quienes se ha confirmado la neuropatía colónica¹. La colectomía abdominal y la anastomosis ileorrectal son una opción en estos pacientes. Las posibles complicaciones incluyen íleo, obstrucción del intestino delgado, fuga anastomótica e infecciones de la herida. Otro enfoque quirúrgico o mínimamente invasivo para el estreñimiento con tránsito lento son los enemas colónicos anterógrados, que se administran mediante la infusión de agua en el colon, ya sea a través de un conducto apendicular (procedimiento de Malone) o un catéter de cecostomía permanente (cecostomía endoscópica percutánea).

Otras terapias

Recientemente se ha investigado el trasplante de microbiota fecal como una posible estrategia para el manejo del EC. En un ensayo de 60 individuos con estreñimiento de tránsito lento se mostró que el 37% de los sujetos lograron tener tres o más deposiciones espontáneas completas comparados con el 13% de los pacientes que recibieron placebo²⁴. No obstante, el mecanismo de acción, los riesgos y la disponibilidad de esta terapia hacen que aún se considere una terapia experimental.

La cápsula vibrante es una nueva opción de tratamiento no farmacológico para el estreñimiento. La ingesta de este dispositivo dos veces por semana en dos estudios ha mostraron que durante y dentro de las 3 h posteriores al inicio de las vibraciones ocurre un porcentaje significativamente mayor de evacuaciones intestinales espontáneas completas²⁵. Al parecer, esta terapia puede mejorar el estreñimiento al aumentar los efectos fisiológicos del despertar y las comidas sobre las deposiciones y el ritmo circadiano. Igual que el trasplante, se considera una terapia experimental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, López-Colombo A, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83(2):168-89.
2. Soares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1582-91.

3. Sperber AD, Bangdiwala SJ, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3.
4. García-Zermeño KR, Remes-Troche JM. Constipación crónica. conceptos actuales desde la fisiopatología hasta el tratamiento. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(1):14-28.
5. Scott SM, Simrén M, Farmer AD, et al. Chronic constipation in adults: Contemporary perspectives and clinical challenges. 1: Epidemiology, diagnosis, clinical associations, pathophysiology and investigation. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;33(6):e14050.
6. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13762.
7. Rao SS, Rattanakit K, Patcharatrakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):295-305.
8. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-407.
9. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095.
10. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1232-49.
11. Carrington EV, Scott SM, Bharucha A, et al. Expert consensus document: advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:309-23.
12. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:4229.
13. Koffler KH, Menkes A, Redmond RA, et al. Strength training accelerates gastrointestinal transit in middle-aged and older men. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24:415-9.
14. García-Zermeño KR, Remes-Troche J. Fibra en los trastornos de la interacción cerebro-intestino. *Neuro Gastro Latam Rev*. 2021;5:154-69.
15. Christodoulides S, Dimidi E, Fragkos KC, et al. Systematic review with meta-analysis: effect of fibre supplementation on chronic idiopathic constipation in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:103-16.
16. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus polyethyleneglycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD007570.
17. Black CJ, Burr NE, Quigley EMM, et al. Efficacy of Secretagogues in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1753-63.
18. Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:170-7.
19. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011;365:527-36.
20. Miner Jr PB, Koltun WD, Wiener GJ, et al. A randomized phase iii clinical trial of plecanatide, a uroguanylin analog, in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(4):613-21.
21. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003960.
22. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(4):1075-84.
23. Gillberg PG, Dahlstr M, Starke I, et al. The IBAT inhibition by A3309 — apotential mechanism for the treatment of constipation. *Gastroenterology*. 2010;5(Suppl 1):224.
24. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020;69:859-67.
25. Rao SSC, Lembo A, Chey WD, et al. Effects of the vibrating capsule on colonic circadian rhythm and bowel symptoms in chronic idiopathic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13890.

CAPÍTULO 9

Síndrome del intestino irritable: nuevas opciones terapéuticas

María Eugenia Icaza Chávez

CAMBIOS EN LA DIETA COMO TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) frecuentemente están preocupados por la ingestión de ciertos alimentos o grupos de alimentos y sus síntomas. A pesar de la frecuencia con que los pacientes refieren que sus síntomas se inician con uno u otro alimento, el conocimiento científico sobre la relación de los síntomas con la dieta es incompleto. En un estudio de 197 pacientes con SII que completaron un cuestionario sobre intolerancia o alergia a una lista de alimentos, el 84% de los individuos reportaron síntomas asociados con por lo menos uno de los alimentos evaluados. Se reportaron síntomas principalmente con carbohidratos no absorbibles (70%), lácteos (49%), leguminosas (36%) y alimentos fritos o grasosos (52%). Los pacientes con mayor gravedad de síntomas reportaban sensibilidad a un mayor número de alimentos¹.

El acto de comer y el inicio de la digestión son disparadores de los síntomas en el SII². Los pacientes evitan los alimentos aunque les produzcan síntomas de manera inconstante o simplemente porque en la población en general se les atribuyen efectos deletéreos. La mayoría de las recomendaciones dietéticas que los médicos dan a sus pacientes con SII se basan en opiniones, y no en medicina basada en evidencia. Hay un subgrupo de pacientes con SII que desarrollan una limitación o evitación grave de ciertos alimentos. En un estudio con 955 pacientes con SII se aplicaron cuestionarios de calidad de vida y preguntas sobre restricción de alimentos. El 13.2% de los individuos reportaron evitación y restricción graves en la alimentación, en asociación a peor calidad de vida, más síntomas somáticos, psicológicos y gastrointestinales, menor consumo de energía, de proteínas y de carbohidratos³.

En una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de múltiples países se ha demostrado que la

prevalencia del SII de acuerdo con los criterios de Roma III es muy variable, desde el 0.4% en Ghana y la India hasta del 29.2% en Croacia, y con los criterios de Roma IV, desde el 0.2% en la India hasta el 21.2% en EE.UU.⁴. Sin olvidar que la mayoría de los estudios se realizan en países desarrollados, los investigadores se preguntan el efecto de los aditivos en los alimentos procesados como promotores del SII, en vista de las menores incidencias de SII en países con menor desarrollo. La sal y múltiples sustancias añadidas a los alimentos procesados pueden modificar la microbiota intestinal⁵. La exposición a ciertos aditivos de los alimentos procesados como los emulsificantes y los endulzantes no calóricos ha demostrado cambios en la microbiota intestinal en estudios en animales. Por supuesto, hacen falta estudios en humanos, pero se especula que el incremento del uso de aditivos en los alimentos ultraprocesados puede estar asociado con el aumento del SII en los países occidentales⁶. En un estudio con 33,343 individuos se determinó un riesgo de padecer SII de 1.25 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1.12-1.39; tendencia $p < 0.0001$) con el mayor consumo de alimentos ultraprocesados⁷. Disminuir los productos ultraprocesados de la dieta es una nueva opción terapéutica de la que tendremos más información en el futuro.

Una de las dietas que ha demostrado diferencias significativas en los estudios es la dieta baja en fructanos, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP). Estos carbohidratos no se absorben bien y al ser fermentados por las bacterias colónicas pueden producir gas y malestar abdominal⁸. En una revisión sistemática y metaanálisis sobre la dieta baja en FODMAP en el SII, se concluyó que era superior en todos los objetivos estudiados, incluyendo los síntomas globales y la distensión subjetiva y objetiva, en comparación con otras dietas, incluida la de la Asociación Dietética Británica/Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Cuidados⁹. La dieta baja en FODMAP debe ser administrada por un nutriólogo experto y empleada por tiempo

limitado, pues no está exenta de efectos secundarios, incluidos cambios en la microbiota intestinal¹⁰.

Por las dificultades que pueden presentarse para establecer la dieta en el SII en individuos de la consulta de primer contacto, se aleatorizaron 459 pacientes de este nivel de atención a utilizar una aplicación en el teléfono inteligente para el autocontrol de los FODMAP o bien al tratamiento estándar con bromuro de otilinio 40 mg por vía oral cada 8 h por ocho semanas. A las cuatro semanas ya existía una ventaja significativa a favor de la dieta y a las ocho semanas, la respuesta fue del 71 versus 61% en pacientes asignados a la aplicación en el teléfono móvil y medicamentos, respectivamente ($p = 0.03$).

PSICOTERAPIAS DIRIGIDAS AL TRACTO GASTROINTESTINAL

Incluyen la terapia cognitivo-conductual y la hipnoterapia dirigida al tubo digestivo. La terapia cognitivo-conductual es un tratamiento no farmacológico con demostrada efectividad para los síntomas del SII, particularmente empleada en la enfermedad refractaria a los tratamientos convencionales¹¹.

Estos tratamientos disminuyen la intensidad de los síntomas del SII modificando los aspectos cognitivo y afectivo del padecimiento. Los estados cognitivo y afectivo determinan la experiencia de los síntomas y se interpretan en los centros emocionales del cerebro. Los síntomas provenientes del tubo digestivo son percibidos, interpretados y regulados en estos centros. Los ejemplos de estados emocionales que afectan a la intensidad de los síntomas incluyen: miedo a los síntomas, ideas catastróficas, hipervigilancia, somatización y sensibilidad al estrés. Los estudios más grandes se han realizado con terapia cognitivo-conductual y tienen evidencia de buena calidad. En un estudio aleatorizado con 436 pacientes con SII por Roma III, asignados a 4 sesiones de terapia cognitivo-conductual en casa (mínimo contacto), a 10 sesiones de terapia cognitivo-conductual en la clínica o a 4 sesiones de educación en SII, se siguió a los pacientes hasta por 12 meses. En ambas formas de terapia cognitivo-conductual, pero sobre todo en la de mínimo contacto, hubo una mejoría significativa en comparación con la educación en SII (61 vs. 43% de mejoría global)¹². Este tratamiento es eficaz y muy seguro, con la desventaja de la baja disponibilidad en la mayor parte de los centros. No se puede dejar de enfatizar la importancia de la relación entre médicos, psiquiatras y psicólogos en una clínica dedicada al tratamiento de los trastornos funcionales.

LA MICROBIOTA COMO TRATAMIENTO EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

En las últimas décadas múltiples estudios han demostrado los cambios de la microbiota asociados con la edad, los diferentes tipos de dieta, el uso de medicamentos y un sinúmero de enfermedades. Hay extensa evidencia de que existen modificaciones en la microbiota asociada con el SII; sin embargo, aún queda pendiente la modificación permanente de la misma para lograr un alivio de los síntomas a largo plazo¹³.

Probióticos

Existen múltiples estudios sobre probióticos, prebióticos y simbióticos para el tratamiento del SII y de múltiples trastornos funcionales digestivos. Afirmar que los probióticos son seguros y «buenos para la salud» en general es relativamente sencillo, pero evaluar su eficacia para algún padecimiento en particular es mucho más complicado. Los estudios son sumamente heterogéneos, pues utilizan cepas diferentes, combinaciones variadas de ellas y dosis diferentes. Así pues, sacar conclusiones sobre la eficacia de un probiótico en particular en un trastorno digestivo ha resultado complejo. En el metaanálisis realizado por Ford, et al.¹⁴ se reunieron 37 estudios con 4,403 individuos. Los resultados mostraron un beneficio del tratamiento con combinaciones de probióticos, pero con heterogeneidad significativa y sesgo de publicación. Los estudios con cepas únicas tuvieron menor impacto en los resultados. Ese metaanálisis incluyó una serie de estudios de diferente tamaño (de 16 a 391 sujetos por estudio) y probióticos con distintas cepas y cantidad de microorganismos¹⁴. En un estudio aleatorizado de 362 pacientes con SII se administró *Bifidobacterium infantis* 35624 a dosis de 1×10^6 , 1×10^8 o 1×10^{10} UFC/ml o placebo por cuatro semanas. Aunque la dosis de 1×10^8 produjo una mejoría significativa en comparación con las otras dosis o el placebo, es algo desconcertante la falta de relación dosis-respuesta en el estudio¹⁵. Utilizando *Saccharomyces cerevisiae* I-3856 en un ensayo aleatorizado con una buena muestra de pacientes, con objetivos rigurosos, no se encontraron diferencias significativas en comparación con el placebo¹⁶. En un estudio en fase II aleatorizado multicéntrico comparado con placebo se empleó un producto bioterapéutico vivo denominado MRx1234 que contiene *Blautia hydrogenotrophica*. Los autores consideran que es un agente terapéutico prometedor; sin embargo, no alcanzó diferencias estadísticamente significativas

en comparación con el placebo en los criterios de mejora¹⁷. Las guías del *American Journal of Gastroenterology* de 2020 consideran que el área de la microbiota es sumamente importante para el SII, pero que aún no hay claridad en cuanto al papel de los probióticos, y no se recomienda su uso en el tratamiento de los síntomas globales del SII¹².

Trasplante de microbiota fecal

La transferencia de materia fecal (se denomina trasplante de microbiota fecal [TMF]) o sus derivados de un humano a otro ha sido exitosa para el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*. Fuera de esta indicación, aún no se reconoce como un tratamiento estándar para otras condiciones. La posibilidad, siempre presente aunque baja, de una infección transmitida entre dos personas nunca debe perderse de vista en este contexto y se han reportado casos incluso fatales.

El tratamiento del SII con TMF se evaluó en un metaanálisis que escogió únicamente estudios aleatorizados. De 1,720 estudios encontrados en la literatura médica, sólo ocho cumplieron los criterios de revisión y fueron aleatorizados. No se encontraron diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo de control en relación con la calificación de síntomas al mes o a los tres o cuatro meses del tratamiento. Tampoco se encontraron diferencias en el número de pacientes que alcanzaron por lo menos 50 puntos de disminución en la escala de síntomas del SII. Sólo se detectaron diferencias positivas y significativas con el TMF en la calidad de vida. Sin embargo, el TMF incrementó los efectos secundarios de dolor abdominal, cólicos, sensibilidad abdominal y estreñimiento¹⁸.

NEUROMODULADORES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Las manifestaciones clínicas de los trastornos funcionales digestivos muestran diferencias entre unos pacientes y otros. Aunque la distensión abdominal es uno de los síntomas más frecuentemente reportados, el dolor es uno de los más disruptivos para la calidad de vida de los pacientes¹⁹. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o de opioides no es una buena opción en el SII, padecimiento habitualmente crónico. Los AINE tienen efectos secundarios, como sangrado gastrointestinal o daño renal. Los opioides tienen riesgo de adicción²⁰. Recientemente se ha acuñado el término dolor nocioplástico²¹, que es importante porque explica, por lo menos en

teoría, el tipo de dolor que cotidianamente vemos en algunos pacientes con SII. El dolor nociceptivo se debe a la lesión de un órgano y el neuropático, a la lesión de un nervio. El dolor nocioplástico no se entiende completamente, pero probablemente se debe a una alteración en la regulación del dolor y del procesamiento del dolor en el sistema nervioso central²¹. Este tipo de dolor no responde bien al uso de AINE o de opioides; la experiencia clínica ha mostrado en repetidas ocasiones esta mala respuesta a los analgésicos en pacientes que ingresan al servicio de urgencias con un dolor intenso que se cree relacionado con el SII. Múltiples estudios de neuroimagen dan sustento científico a estos conceptos que incluyen la alteración de la percepción en la corteza somatosensorial y cingular anterior, así como una activación anormal de otras áreas implicadas en los procesos cognitivos y las emociones²². La investigación de la utilidad del tratamiento con agentes moduladores del dolor tiene el problema de la alta heterogeneidad en los estudios y, en algunos casos, la ausencia de un grupo comparativo con placebo. En un análisis en que se pudo realizar sólo un metaanálisis parcial de la evidencia por falta de estudios que cumplieran con los requisitos, se incluyeron 13 estudios de 939 analizados: seis con amitriptilina, tres con duloxetina, tres con pregabalina y uno con gabapentina. La amitriptilina es la más estudiada. Se encontraron beneficios terapéuticos con todos los grupos de medicamentos, pero los estudios de duloxetina carecían de grupo de control. El metaanálisis de tres estudios reveló que hubo un riesgo de 0.50 (IC 95%: 0.38-0.66) de no mejorar con el tratamiento con neuromoduladores. La amitriptilina sobre todo se ha estudiado en pacientes con diarrea²².

FÁRMACOS DE ACCIÓN INTESTINAL Y NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Mesalazina

Aunque no es un medicamento nuevo, la mesalazina aún se considera de utilidad en el tratamiento debido a que la activación inmune de bajo grado demostrada en el SII, sobre todo en el SII postinfeccioso, sigue siendo un posible objetivo del tratamiento²³. En un metaanálisis de seis estudios con mesalazina comparada con placebo en pacientes con SII, no se pudo demostrar una diferencia a favor del tratamiento con mesalazina en el dolor, la distensión o las características de las evacuaciones²⁴. Los mismos autores del metaanálisis especularon si la falta de resultados podía deberse a la selección o no de pacientes

con marcadores inflamatorios en el colon, por lo cual, mediante una técnica de muestreo de la mucosa sigmoidea para detectar marcadores inflamatorios, compararon los resultados del tratamiento a la luz de la presencia de estos marcadores. Aleatorizaron a 181 pacientes a tratamiento con placebo o con mesalazina y después de ocho semanas de tratamiento no hubo diferencias en los síntomas y no se pudo predecir quiénes responderían por medio de los marcadores inflamatorios¹¹.

Tegaserod

Es un indol de carbazimidamida, agonista con alta afinidad para los receptores 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT₄), pero también un antagonista 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} y agonista 5-HT₁²⁵. Este fármaco no es nuevo, pero estuvo fuera del mercado de EE.UU. varios años por dudas sobre su seguridad cardiovascular. En 2007 dejó de venderse por probables efectos adversos cardiovasculares asociados con la prolongación del segmento QT. Se reintrodujo en 2019, pues en un estudio de cohortes no se demostró un incremento en el riesgo cardiovascular con el medicamento²⁶. En México nunca se canceló su venta, pero sí su comercialización. En un metaanálisis de 11 estudios aleatorizados con 9,242 pacientes con SII subtipo estreñimiento tratados con tegaserod 6 mg cada 12 h, se demostró que la posibilidad de síntomas persistentes de SII con estreñimiento fue menor en el grupo tratado con tegaserod que en el grupo de placebo²⁷. De hecho, en las recientes guías del *American College of Gastroenterology* es un fármaco recomendado en el tratamiento de las mujeres con SII con estreñimiento menores de 65 años con uno o menos factores de riesgo cardiovascular que no han respondido adecuadamente a los secretagogos¹².

Lubiprostona

Es una prostona activa que estimula la secreción intestinal de cloro por medio de la activación de los canales de cloro tipo 2. En dos estudios en fase III aleatorizados, doble ciego y comparados con placebo, se incluyeron 1,154 pacientes. En el análisis combinado de los dos estudios, el porcentaje de individuos con respuesta global fue del 17.9%, significativamente superior al placebo (10.1%) ($p = 0.001$). Los eventos adversos fueron similares en el grupo de lubiprostona y en el de placebo. En apariencia, los resultados positivos son relativamente bajos, pero emplean criterios de respuesta muy estrictos desarrollados en conjunto con la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU.²⁸.

Linaclotida

Es un agonista de la guanilato-ciclasa C en formulación de liberación inmediata empleado en el tratamiento del estreñimiento y del SII con estreñimiento. Actúa incrementando la secreción de líquido y el contenido de agua intestinal. Además, se sugiere que disminuye la actividad de las neuronas sensitivas mediante la liberación de monofosfato cíclico de guanosina en las membranas basolaterales de las células intestinales. Por estas razones ha demostrado una mejoría de las evacuaciones y del dolor abdominal en pacientes con SII con estreñimiento²⁹. Uno de los principales efectos adversos de la linaclotida es la diarrea. Se han diseñado dos formulaciones con la intención de que se liberen en el íleon terminal (DR1) o en la válvula ileocecal/ciego (MD7246). Estas formulaciones se han utilizado en un estudio con 532 individuos, en el que se ha demostrado que si el fármaco se libera en la válvula ileocecal/ciego, no hay cambios en el número de evacuaciones, pero sí una disminución significativa del dolor abdominal en comparación con el placebo³⁰.

Plecanatida

Es un péptido de 16 aminoácidos análogo de la uroguanilina, la cual es un agonista endógeno que activa a la guanilato-ciclasa C. Plecanatida se une y activa la guanilato-ciclasa. Como ya se ha dicho en el caso de la linaclotida, la activación del receptor de guanilato-ciclasa incrementa la secreción de bicarbonato y cloro a la luz intestinal. Además, la activación de la guanilato-ciclasa disminuye la actividad del intercambiador de sodio-hidrógeno, disminuyendo la absorción de sodio³¹. En dos estudios en fase III aleatorizados, controlados con placebo, 1,879 individuos completaron el tratamiento. En el estudio 1, la respuesta a las dosis de 3 y 6 mg de plecanatida fue del 30.2 y el 29.5%, respectivamente, y del 17.8% para el placebo ($p < 0.001$). En el estudio 2 la respuesta a las dosis de 3 y 6 mg de plecanatida fue del 21.5 ($p = 0.009$) y del 24.0% ($p < 0.001$), respectivamente, y del 14.2% para el placebo³². No está disponible en México.

Tenapanor

Este fármaco es un inhibidor del NHE3, un intercambiador de sodio/hidrógeno en el intestino. En un estudio doble ciego multicéntrico 620 pacientes con SII con

estreñimiento fueron aleatorizados a tenapanor 50 mg dos veces al día o placebo por 26 semanas. Los individuos que alcanzaron la respuesta combinada por 6/12 semanas fueron significativamente más en el grupo de tratamiento que en el de placebo (36.5 vs. 23.7%; $p < 0.001$). El efecto secundario más frecuente fue la diarrea, que llevó a la suspensión del fármaco en el 6.5% de los individuos con tenapanor³³. No está disponible en México.

Eluxadolina

Hay pocas opciones terapéuticas para los individuos con SII y diarrea. Se ha empleado por mucho tiempo la loperamida, un agonista de receptores mu opioides que disminuye la motilidad intestinal y aumenta la reabsorción de líquido, pero no mejora la distensión o el dolor abdominal³⁴. Eluxadolina es un fármaco de acción periférica, agonista de receptores opioides mu y kappa y antagonista de receptores opioides delta. Tiene muy baja biodisponibilidad en su administración oral y mejora el dolor abdominal. Está indicado para el tratamiento del SII con diarrea en hombres y mujeres a una dosis de 100 mg dos veces al día. En un estudio en fase IV en pacientes con SII con diarrea por criterios de Roma III se administró eluxadolina o placebo. El objetivo de respuesta se alcanzó en el 22.7% de los que recibieron eluxadolina frente al 10.3% de los que recibieron placebo³⁵. Se han reportado casos de pancreatitis aguda con el uso de este medicamento, sobre todo en pacientes colecistectomizados, por lo que en abril de 2017 la FDA agregó como contraindicación para su uso la resección previa de la vesícula biliar³⁶. El reporte de casos de pancreatitis aguda se redujo después de este cambio. No está disponible en México.

Enterogel

Es un polihidrato de polimetilsiloxano, un hidrogel poroso e insoluble en agua empleado en la diarrea aguda. En un estudio con 440 pacientes con SII con diarrea realizado en Reino Unido, con objetivos de respuesta bien definidos, el tratamiento mostró una mejoría significativa en el dolor abdominal, la consistencia de las evacuaciones, la frecuencia de éstas, la distensión subjetiva, la urgencia y la mejoría adecuada de los síntomas³⁷. No es un fármaco, sino un «aditamento», ya que es una sustancia inerte, por lo que es de venta libre en ese país. No está disponible en México.

CONCLUSIONES

Aunque aún nos falta información precisa sobre la fisiopatología del SII y sigue pareciendo que los pacientes no son iguales aunque las manifestaciones clínicas se parezcan mucho, cada vez tenemos nuevas opciones terapéuticas para abordar a los individuos de acuerdo con sus características específicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:634-41.
- Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2001;63(2):108-15.
- Melchior C, Algera J, Colomier E, et al. Food Avoidance and Restriction in Irritable Bowel Syndrome: Relevance for Symptoms, Quality of Life and Nutrient Intake. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:1290-8.e4.
- Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:908-17.
- Gultekin F, Oner ME, Savas HB, et al. Food additives and microbiota. *North Clin Istanbul*. 2019;7:192-200.
- Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food additives, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: A hidden track. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:8816.
- Schnabel L, Buscaill C, Sabate JM, et al. Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: Results from the French NutriNet-Santé Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1217-28.
- Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:765-71.
- Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71:1117-26.
- Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2017;13:36-45.
- Lacy BE, Pimentel M, Brenner D, et al. ACG Clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:17-44.
- Lackner JM, Jaccard J, Keefer L, et al. Improvement in gastrointestinal symptoms after cognitive behavior therapy for refractory irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2018;155:47-57.
- Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkiyuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133:24-33.
- Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:1044-60.
- Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1581-90.
- Spiller R, Pélerin F, Cayzeelle Decherf A, et al. Randomized double blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:353-62.
- Quigley EMM, Markinson L, Stevenson A, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of the live biotherapeutic product MRx1234 in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57:81-93.
- Abdelghafar YA, AbdelQadir YH, Motawea KR, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplant in irritable bowel syndrome: An update based on meta-analysis of randomized control trials. *Health Sci Rep*. 2022;5:e814.
- Cain KC, Headstrom P, Jarrett ME, et al. Abdominal pain impacts quality of life in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:124-32.

20. Drossman D, Szigethy E. The narcotic bowel syndrome: a recent update. *Am J Gastroenterol Suppl.* 2014;2:22-30.
21. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet.* 2021;397:2098-110.
22. Lambarth A, Zarate-Lopez N, Fayaz A. Oral and parenteral anti-neuropathic agents for the management of pain and discomfort in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34:e14289.
23. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2019;156:46-58.e7.
24. Castro Tejera V, Öhman L, Aabakken L, et al. Randomised clinical trial and meta-analysis: Mesalazine treatment in irritable bowel syndrome—effects on gastrointestinal symptoms and rectal biomarkers of immune activity *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56:968-79.
25. Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:745-67.
26. Loughlin J, Quinn S, Rivero E, et al. Tegaserod and the risk of cardiovascular ischemic events: an observational cohort study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15:151-7.
27. Ford AC, Brandt LJ, Young C, et al. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1831-43.
28. 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;29:329-41.
29. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1702-12.
30. Chey WD, Sayuk GS, Bartolini W, et al. Randomized trial of 2 delayed-release formulations of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:354-61.
31. Toriano R, Ozu M, Politi MT, et al. Uroguanylin regulates net fluid secretion via the NHE2 isoform of the Na/H⁺ exchanger in an intestinal cellular model. *Cell Physiol Biochem.* 2011;28:733-42.
32. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:735-45.
33. Chey WD, Lembo AJ, Yang Y, et al. Efficacy of tenapanor in treating patients with irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, placebo-controlled phase 3 trial (T3MPO-2). *Am J Gastroenterol.* 2021;116:1294-303.
34. Talley NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:750-8.
35. Brenner DM, Sayuk GS, Gutman CR, et al. Efficacy and safety of eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea who report inadequate symptom control with loperamide: RELIEF Phase 4 Study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:1502-11.
36. Cash BD, Lacy BE, Watton C, et al. Post-marketing reports of pancreatitis in eluxadoline-treated patients pre and post US label change. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211001725.
37. Howell CA, Kempainen A, Allgar V, et al. Double-blinded randomised placebo controlled trial of enterogel (polymethylsiloxane polyhydrate) for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *Gut.* 2022;71:2430-8.

CAPÍTULO 10

Trastornos de la interacción intestino-cerebro y disbiosis poscovid-19

Max Julio Schmulson Wasserman y Danielle S. Miller

ANTECEDENTES. COMPROMISO GASTROINTESTINAL Y DISBIOSIS EN LA COVID-19

El 3-79% de los pacientes con covid-19 presentan síntomas gastrointestinales (GI) como primera manifestación de la infección aguda o durante el curso de la enfermedad y algunos pacientes pueden tener solamente dichos síntomas¹. Éstos incluyen diarrea, náuseas y vómito, dolor o distensión abdominal, eructos, síntomas de reflujo y anorexia. Esta última puede estar presente en más de la mitad de los pacientes y, si bien es un síntoma GI, también puede ser una manifestación de la infección viral misma¹. Además, hay reportes de secuelas GI hasta en el 44% de los pacientes 90 días después de haber sido dados de alta por hospitalización por la covid-19¹.

La principal razón para explicar la presencia de manifestaciones GI en la covid-19 es la presencia del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el tracto GI, principalmente en las cilias de las células glandulares. Este receptor es fundamental para el anclaje de la proteína espiculada (S) del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) a las células humanas y así poder infectarlas. De hecho, la mayor expresión de la ACE2 en el cuerpo humano se localiza precisamente en el tubo digestivo, especialmente en el intestino delgado y el colon². De forma posterior a la infección de las células epiteliales del tracto GI por el SARS-CoV-2, ocurre una respuesta inflamatoria con una elevación de los niveles de calprotectina fecal, un incremento de la permeabilidad intestinal y la liberación de citocinas hacia el torrente sanguíneo, incluida la interleucina 6 (IL-6), que se asocia con la tormenta de citocinas de la covid-19². Además, múltiples estudios han reportado la presencia de disbiosis bacteriana y microbiana (véase la sección dedicada a la disbiosis), con una disminución de comensales como *Faecalibacterium prausnitzii* y algunos *Bacteroides* que han sido asociados con una menor expresión del ACE2 y, por lo tanto, menor posibilidad de infección por el SARS-CoV-2³. Sin

embargo, la disminución de estos *Bacteroides* aumenta la expresión de la ACE2, lo que incrementa la posibilidad de infección de las células GI por el SARS-CoV-2, creando un círculo vicioso³. El proceso inflamatorio desencadenado estimula las terminales nerviosas entéricas con proyección al sistema nervioso central. Estas alteraciones, en conjunto con el estrés psicológico desencadenado por la infección por la covid-19 propiamente dicha, contribuyen al desarrollo de los trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC) poscovid-19² (Fig. 1). De hecho, este modelo fisiopatológico es similar a lo que ocurre con otros TIIC postinfección (PI), como el síndrome del intestino irritable (SII)-PI, que es causado no sólo por bacterias, sino también por parásitos y virus tales como Norwalk, norovirus y rotavirus. El anterior modelo nos llevó a proponer el desarrollo de TIIC poscovid-19², lo cual ya ha sido comprobado en múltiples estudios, como se verá más adelante.

Disbiosis intestinal en la covid-19

En una revisión reciente que hemos realizado sobre la microbiota y la disbiosis intestinal en la covid-19⁴ hemos identificado 22 estudios cuyos principales hallazgos se resumen como sigue. Se ha identificado disbiosis bacteriana en las heces de pacientes con covid-19 con un enriquecimiento de organismos oportunistas y una disminución de comensales tales como *Faecalibacterium prausnitzii*; esta disbiosis se relaciona con la presencia de marcadores inflamatorios en los pacientes y la gravedad de la covid-19. Las evidencias confirman la presencia de alteraciones de la barrera intestinal con traslocación bacteriana, que produce un impacto negativo en los pulmones, lo que se ha denominado el eje intestino-pulmón. También se ha encontrado disbiosis fúngica que se correlaciona con la microbiota pulmonar. Los datos son contradictorios en cuanto a las tasas de infección con *Clostridioides difficile* en los pacientes con covid-19 en comparación con los controles y durante la pandemia versus la prepandemia⁴.

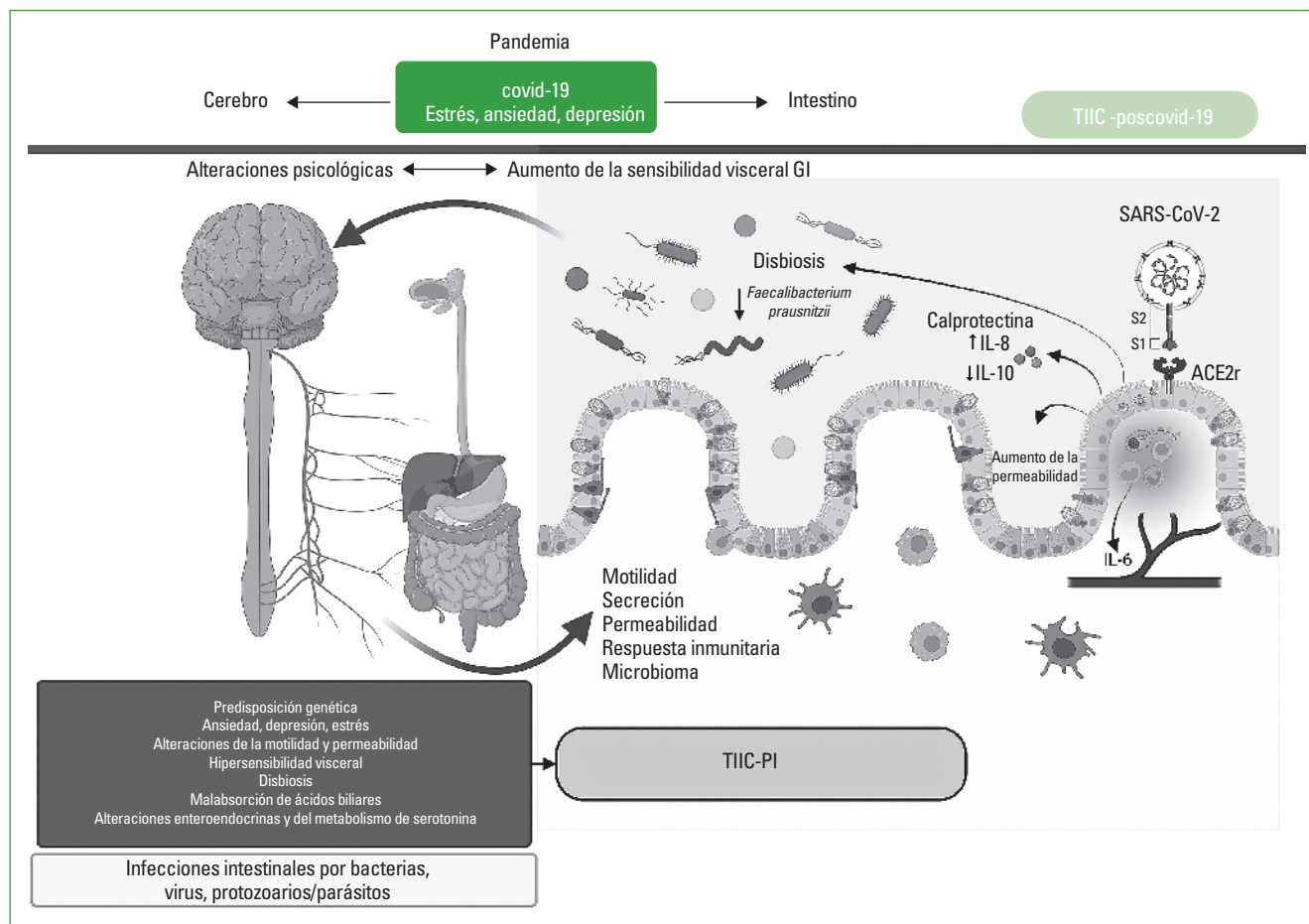


Figura 1. Modelo fisiopatológico de los TIIC poscovid-19. Se comparan los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de los TIIC-PI por virus, parásitos y bacterias con los TIIC poscovid-19 a la derecha, los cuales son muy similares. En ambos existe una alteración en el eje intestino-cerebro, incluyendo alteraciones psicológicas, inflamación de bajo grado, activación inmune, incremento de la permeabilidad intestinal y disbiosis bacteriana o microbiana. Estas alteraciones pueden desencadenar mecanismos tales como hipersensibilidad visceral, malabsorción de ácidos biliares, anomalías en la motilidad y alteraciones enteroendocrinas. Sin embargo, existen algunas alteraciones que se han descrito sólo en los TIIC-PI, no en los TIIC poscovid-19, y viceversa, como la predisposición genética en los TIIC-PI y los niveles elevados de IL-6 en los TIIC poscovid-19 (adaptado de Mendoza-Dominguez, et al.³).

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS TRASTORNOS DE LA INTERACCIÓN INTESTINO-CEREBRO POSCOVID-19

Los TIIC poscovid-19 han sido definidos como aquellos que se desarrollan inmediatamente después de terminar la fase aguda de la infección por el SARS-CoV-2². Con base en los más recientes criterios de Roma IV para los TIIC, hemos propuesto los criterios diagnósticos para los TIIC poscovid-19², los cuales se describen en la tabla 1. Cabe destacar que cuando propusimos estos criterios, a finales del año 2020, era mandatorio a nivel global llevar a cabo el diagnóstico de la covid-19 mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). Sin embargo, en la actualidad las pruebas

rápidas basadas en antígenos son las más utilizadas para el diagnóstico de la covid-19 y, por lo tanto, se acepta el diagnóstico de los TIIC poscovid-19 en un paciente que desarrolla dichos trastornos de forma posterior a la covid-19 diagnosticado con dichas pruebas.

Trastornos de la interacción intestino-cerebro poscovid-19

En la actualidad existen al menos cinco estudios en la literatura médica realizados en diversos países que han confirmado la presencia de TIIC poscovid-19⁵⁻⁹. Al revisar los hemos encontrado que los TIIC varían del 9.2 al 49%³. La tabla 2 resume los hallazgos principales de estos estudios. Si bien tres de los cuatro estudios se enfocaron en

Tabla 1. Criterios diagnósticos propuestos para los TIIC poscovid-19

- Presencia de criterios de Roma IV para cualquier TIIC durante los 3 meses previos, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico, asociado con:
 - Infección previa por la covid-19 confirmada mediante una RT-PCR realizada en un laboratorio de referencia regional
 - Los síntomas se desarrollan inmediatamente después de la resolución de la infección aguda por covid-19
- El paciente no debe haber llenado criterios para el TIIC antes de la enfermedad aguda

Tabla 2. Estudios que han analizado los TIIC poscovid-19

Referencia	Región, país	Sujetos	Objetivos	Hallazgos principales
Noviello, et al., 2022 ⁵	Italia	164 pacientes positivos para SARS-CoV-2 y 183 controles sanos	Evaluar la frecuencia y RR de síntomas GI y somáticos 5 meses después de la covid-19 vs. controles negativos	No se encontraron diferencias en la frecuencia de SII por criterios de Roma IV entre los pacientes y los controles (26.2 vs. 25.1%; $p = 0.81$; RR ajustado: 1.07 [0.72-1.60]). Sin embargo, un análisis <i>post hoc</i> determinó que los sujetos que reportaron diarrea en el episodio agudo presentaron un incremento en la frecuencia de SII poscovid-19 (32.9 vs 19.2%; $p = 0.05$) y de evacuaciones líquidas (21.2 vs. 9.6%; $p = 0.04$) a los 5 meses
Ghoshal, et al., 2022 ⁶	Dhaka (Bangladesh) y norte de la India	280 pacientes con covid-19 y 264 controles sanos	Evaluar la frecuencia y el espectro de TIIC poscovid-19 y los factores de riesgo asociados	Tres meses poscovid-19, el 8.6% presentó síntomas intestinales; el 2.1%, síntomas dispépticos, y el 3.2%, sobreposición ($p < 0.05$). A los 6 meses, el 5.3% desarrolló SII ($n = 15$ por Roma III y 1 por Roma IV); el 2.1%, DNI; el 1.8%, sobreposición de SII con dispepsia, y sólo 1 SII aislado ($p < 0.05$). El SII-D fue el subtipo más frecuente (60%) en SII y el SDP, el subtipo más frecuente (82%) de DNI. A los 6 meses los TIIC fueron más comunes en los pacientes con covid-19 sintomáticos vs. asintomáticos: SII: 7.8 vs. 1.7% ($p = 0.03$); DNI: 3.7 vs. 0% ($p = 0.05$); sobreposición SII-DNI: 3 vs. 0% ($p = 0.07$)
Vélez, et al., 2022 ⁷	Nueva York (EE.UU.)	200 pacientes ambulatorios, previamente diagnosticados con covid-19	Evaluar la incidencia y los factores asociados con TIIC poscovid-19	TIIC poscovid-19: 39.5% (DF-like: 97.5%; SII-like: 2.5%; sobreposición DF-SII-like: 24%). Los factores de riesgo para los TIIC poscovid-19 fueron el sexo femenino (RM: 2.38; IC 95%: 1.20-4.84) y la historia de ansiedad o depresión (RM: 3.27; IC 95%: 1.65-6.58). El sufrimiento psicológico se asoció con la gravedad de los síntomas de la DF ($r = 0.34$; < 0.01) y el SII ($r = 0.57$; $p < 0.01$)
Ebrahim Nakhli, et al., 2022 ⁸	Norteamérica	1,114 sujetos reclutados por Internet (fase I) y 164 (fase II)	Evaluar la asociación de síntomas GI con la gravedad de la covid-19, y determinar el desarrollo y los factores de riesgo para los TIIC poscovid-19	En la fase I se mostró que los síntomas se asociaron de manera independiente con la gravedad de la covid-19 y en la fase II se demostró que el 49.4% desarrollaron TIIC poscovid-19 en todo su espectro: dolor torácico funcional (17%), disfagia funcional (16%), pirosis funcional (11%), hipersensibilidad al reflujo (9%), globus (3%), rumiación (9%), trastornos por eructos (8%), síndrome de vómito cíclico (5%), DF (46.9%), SII (32.1%), diarrea funcional (12%), distensión abdominal funcional (12%), estreñimiento funcional (9%), incontinencia fecal funcional (6%), dolor abdominal mediado centralmente (1%). Sólo el 14% de aquéllos que desarrollaron TIIC poscovid-19 no presentaron manifestaciones GI en la covid-19 aguda. El 65% presentaron depresión y el 48% ansiedad, pero sólo la depresión se asoció de manera significativa con el desarrollo de los TIIC poscovid-19
Marasco, et al., 2022 ⁹	Multicéntrico de Europa y Asia	2,183 pacientes hospitalizados; 614 con covid-19 y 269 controles (al excluir aquéllos con síntomas GI previos) analizados	Evaluar la prevalencia de síntomas GI y TIIC poscovid-19	En el momento del reclutamiento la frecuencia de síntomas GI fue del 59.3% en aquéllos con covid-19 vs. 39.7% ($p < 0.001$) en los controles. A los 12 meses de seguimiento, el estreñimiento y las evacuaciones duras fueron más prevalentes en los controles que en los sujetos con covid-19: 16 vs. 9.6% ($p = 0.019$) y 17.7 vs. 10.9% ($p = 0.011$), respectivamente. Los pacientes con covid-19 reportaron mayor frecuencia de SII por Roma IV: 0.5 vs. 3.2% ($p = 0.045$). La historia de alergias, el uso crónico de IBP y la disnea fueron factores asociados con el SII. Además, la presencia de criterios para depresión fue mayor en los pacientes con covid-19 que en los controles

RR: riesgo relativo; GI: gastrointestinal; SII: síndrome de intestino irritable; TIIC: trastornos de la interacción intestino-cerebro; DNI: dispepsia no investigada; SII-D: SII con predominio de diarrea; SDP: síndrome de distress posprandial; RM: razón de momios; IBP: inhibidores de la bomba de protones.
 Adaptado de Mendoza-Domínguez, et al.³

el análisis de la dispepsia funcional (DF) y del SII poscovid-19, el estudio de Ebrahim Nakhli, et al., en el cual participamos, fue novedoso porque describió la presencia de todo tipo de TIIC poscovid-19, tales como dolor torácico funcional, disfagia funcional, pirosis funcional, hipersensibilidad al reflujo, globus, rumiación, trastornos por eructos, síndrome de vómito cíclico, DF, SII, diarrea funcional, distensión abdominal funcional, estreñimiento funcional, incontinencia fecal funcional y dolor abdominal mediado centralmente⁸. Por otra parte, en dicho estudio encontramos también que el 86% de los pacientes que desarrollaron TIIC poscovid-19 presentaron síntomas GI durante la infección aguda, no así el 14%. Ello sugiere que no sólo se requieren factores locales a nivel intestinal como la permeabilidad aumentada, la inflamación y la disbiosis descritas anteriormente para el desarrollo de dichos trastornos, sino que probablemente el estrés psicológico puede ser el único factor predisponente⁸. El más reciente de los estudios publicados es una investigación colaborativa multicéntrica internacional de 2,183 pacientes hospitalizados en Europa y Asia⁹. El análisis principal incluyó a 614 pacientes con covid-19 y 269 controles, y se encontró una mayor frecuencia de síntomas GI en los pacientes con covid-19 que en los controles en el momento del reclutamiento. A los 12 meses de seguimiento, el estreñimiento crónico fue más frecuente en los controles y la frecuencia de SII fue mayor en los pacientes que presentaron covid-19 que en los controles⁹ (Tabla 2). Los datos anteriores indican que los médicos y gastroenterólogos debemos esperar ahora una «pandemia» de TIIC poscovid-19.

Impacto de la infección de la covid-19 en pacientes con un trastorno de la interacción intestino-cerebro previo

En nuestra recientemente publicada revisión de los TIIC, hemos identificado 21 artículos que abordan este tema³; 12 estudios evalúan el impacto de la covid-19 y se ha encontrado que el 11.8 y el 90% de los individuos previamente diagnosticados con TIIC reportan exacerbaciones de los síntomas GI previos debido a la covid-19 y al estrés de la pandemia. Sin embargo, algunos investigadores reportaron que los síntomas GI mejoraron durante la covid-19, quizá por la cuarentena que implicó trabajar o estudiar desde casa evitando el estrés del transporte y otros factores de la vida cotidiana³. Por otra parte, Aroniadis, et al. analizaron el antecedente de TIIC como factor de riesgo para la presencia de síntomas GI durante la covid-19 aguda y encontraron que el SII fue más común en los pacientes que presentaron síntomas

GI que en aquéllos que no los presentaron (1.9 vs. 0.2%; $p < 0.01$), y también tuvieron mayores tasas de diarrea que de cualquier otro síntoma GI (razón de momios [RM]: 6.72; $p < 0.01$)¹⁰.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA INTERACCIÓN INTESTINO-CEREBRO POSCOVID-19 Y LA DISBIOSIS

Hasta el momento no existe un tratamiento que haya sido investigado en el manejo de los TIIC poscovid-19, por lo que debe ser similar al de cualquier otro TIIC. Sin embargo, se han sugerido algunas opciones basadas en la fisiopatología del compromiso GI de la covid-19. Si bien no hay evidencias que apoyen el uso de la bacterioterapia en la covid-19, se ha propuesto la modulación de la microbiota mediante probióticos, considerando que existe disbiosis en estos pacientes¹¹. Por ejemplo, la combinación de *Lactiplantibacillus plantarum* KABP022, KABP023 y KABP033, junto con la cepa *Pediococcus acidilactici* KABP021, por 30 días en pacientes ambulatorios con covid-19, ha demostrado una remisión completa de los síntomas en el 53.1% del grupo activo y el 28.1% del grupo de placebo (riesgo relativo [RR]: 1.89; intervalo de confianza del 95%: 1.40-2.55; $p < 0.001$). No se reportaron muertes ni hospitalizaciones y el probiótico fue bien tolerado. Además, el probiótico redujo la carga viral en la nasofaringe y la duración de síntomas digestivos como náuseas, diarrea, evacuaciones sueltas y dolor abdominal, así como de síntomas no digestivos, en comparación con el placebo¹². Por otra parte, con base en la disminución reportada de *F. prausnitzii* en la infección por la covid-19, la rifaximina tendría un papel potencial debido a que *F. prausnitzii* es resistente a este antibiótico¹³. Se ha propuesto el trasplante de microbiota fecal para el manejo de la covid-19, aunque hasta el momento no existe evidencia para apoyarlo; sin embargo, puede utilizarse con seguridad para el manejo de *C. difficile* cuando esté indicado, siempre y cuando se utilicen protocolos estrictos de tamizaje para los donadores y el producto del trasplante, con el objeto de descartar la presencia del SARS-CoV-2³.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmulson M, Davalos MF, Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of covid-19. Rev Gastroenterol Mex. 2020;85:282-7.
- Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-covid-19 Functional Gastrointestinal Disorders. Am J Gastroenterol. 2021;116:4-7.

3. Mendoza-Dominguez G, Miller DS, Schmulson M. Disorders of Gut-Brain Interaction Post covid-19: A literature review *Neurogastro LATAM Rev.* 2022; 6:73-93.
4. Linares-García L, Cárdenas-Barragán ME, Hernández-Ceballos W, et al. Bacterial and Fungal Gut Dysbiosis and *Clostridium difficile* in covid-19: A Review. *J Clin Gastroenterol.* 2022;56:285-98.
5. Noviello D, Costantino A, Muscatello A, et al. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34:e14187.
6. Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37:489-98.
7. Velez C, Paz M, Silvernale C, et al. Factors Associated With Chronic De Novo Post-Coronavirus Disease Gastrointestinal Disorders in a Metropolitan US County. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:e1488-e1492.
8. Ebrahim Nakhli R, Shanker A, Sarosiek I, et al. Gastrointestinal symptoms and the severity of covid-19: Disorders of gut-brain interaction are an outcome. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34:e14368.
9. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, et al. Post covid-19 irritable bowel syndrome. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-328483.
10. Aroniadis OC, Wang X, Gong T, et al. Factors Associated with the Development of Gastrointestinal Symptoms in Patients Hospitalized with Covid-19. *Dig Dis Sci.* 2022;67:3860-71.
11. Marasco G, Lenti MV, Cremon C, et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33:e14104.
12. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu YAAT, et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes.* 2022;14:2018899.
13. 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.

CAPÍTULO 11

Dolor abdominal en el paciente pediátrico

Carmen Alicia Sánchez Ramírez

INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal es un síntoma común que se presenta en pediatría. Por la evolución, el dolor puede ser agudo o recurrente. El dolor abdominal agudo puede deberse tanto a causas gastrointestinales como extraintestinales; el dolor abdominal recurrente también puede deberse a diversas causas, pero sólo el 5-10% es de origen orgánico y en la mayoría de los casos es ocasionado por algún trastorno funcional.

DEFINICIÓN

Los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) son una combinación de síntomas gastrointestinales recurrentes que se presentan en ausencia de anomalías anatómicas, inflamación o daño a tejidos. De acuerdo con los criterios de Roma IV, después de una apropiada evaluación médica, los síntomas no pueden ser atribuidos a otra condición médica¹.

Dentro de los TFGI existe un grupo de trastornos que están relacionados con el dolor abdominal, se denominan trastornos funcionales de dolor abdominal (TFDA) e incluyen cuatro diagnósticos definidos: dispepsia funcional (DF), síndrome del intestino irritable (SII), migraña abdominal (MA) y dolor abdominal funcional no especificado de otra forma (DAFN)¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de estas entidades es difícil de establecer dada la heterogeneidad de los diversos estudios publicados, los criterios de Roma utilizados y la situación geográfica donde se llevan a cabo. Algunos estudios en niños han evaluado la prevalencia de los TFGI identificando cifras de prevalencia distintas. Un estudio realizado en Colombia que tomó en cuenta los criterios de Roma IV en niños de 8-18

años identificó una prevalencia del 21.2% de TFGI y del 8.2% en alguno de los TFDA, mientras que en EE.UU. se identificó una prevalencia del 25% de TFGI y del 16.9% de algún TFDA. Al comparar las prevalencias entre EE.UU. y Colombia, se identificó que la DF tiene una prevalencia del 7.6 y el 3%; el SII, del 5.1 y el 2.3%; la MA, del 1.1 y el 0.5%, y el DAFN, del 3.1 y el 2.4%, respectivamente². En una revisión sistemática que incluyó 14 estudios (17,427 niños de 4-18 años) y cuyo objetivo fue determinar la prevalencia global de los TFGI de acuerdo con los criterios de Roma IV se identificó una prevalencia del 23% para los TFGI, del 5% para la DF y del 3% para el SII. Las prevalencias más altas fueron en el norte y sur de América con un 23.7%. La mayoría de los estudios se realizaron en población escolar (84.2%) y el 55.5% eran del sexo femenino³. Se estima que estos trastornos son un motivo de consulta frecuente en pediatría y que la repercusión en la calidad de vida de los afectados y las familias es elevada. Por otro lado, se ha reportado que hasta el 35% de los niños que presentan estos trastornos persisten con algún trastorno funcional durante la vida adulta¹.

FISIOPATOLOGÍA

Se ha propuesto el modelo biopsicosocial, según el cual existe una interacción entre factores genéticos, ambientales, psicológicos y psicosociales, junto con experiencias de vida, que configuran la habilidad del sistema nervioso central y digestivo para adaptarse a cambios fisiológicos o de estrés. La función intestinal alterada implica alteraciones en el procesamiento central de las señales de dolor del sistema digestivo con una hipersensibilidad visceral y/o una desregulación inmune y microbiana. En el modelo biopsicosocial existe una disfunción del eje cerebro-intestino, el cual liga los centros emocionales y cognitivos del cerebro con las funciones intestinales alteradas. Las emociones, pensamientos y percepciones influyen a nivel gastrointestinal en la secreción, sensación, motilidad, regulación inmune, inflamación de la mucosa

y permeabilidad, lo que conlleva una respuesta exagerada tanto a estímulos nocivos como fisiológicos (hiperalgesia visceral). Por otro lado, se ha propuesto otro mecanismo asociado como es la microbiota intestinal alterada por factores de estrés físico y social¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y la clasificación apropiada se realiza basándose en los criterios de Roma IV; al compararlos con los criterios de Roma III, el enunciado «sin evidencia de enfermedad orgánica» fue reemplazado por «después de una evaluación médica apropiada los síntomas no son atribuibles a otra condición médica». Dentro del abordaje del dolor abdominal recurrente es importante identificar la presencia de datos de alarma, las cuales nos pueden orientar a un origen orgánico del dolor abdominal. En la tabla 1 se describen los síntomas y signos de alarma en el caso de un dolor abdominal recurrente¹.

Es importante realizar una anamnesis completa que incluya una historia detallada del dolor abdominal (inicio, duración, frecuencia, sitio, características, factores que lo incrementan o disminuyen), y otros signos y síntomas acompañantes. No siempre es necesario realizar exámenes de laboratorio y gabinete, solo en caso de que se requiera excluir alguna causa orgánica. Es importante mencionar que en ocasiones puede haber un solapamiento entre los diferentes trastornos funcionales en un paciente o coexistir con otras enfermedades de origen orgánico como la enfermedad celíaca o la enfermedad inflamatoria intestinal. Por otro lado, estos niños en ocasiones presentan limitaciones en sus actividades diarias y pueden manifestar otras entidades como depresión o ansiedad, entre otras⁴.

Los criterios de Roma IV definen cuatro TFDA distintos con criterios de diagnóstico específicos¹.

Dispepsia funcional

Se deben cumplir uno o más de los siguientes síntomas al menos cuatro días al mes durante al menos dos meses previos al diagnóstico:

- Plenitud posprandial.
- Saciedad precoz.
- Dolor epigástrico o acidez no asociados a la defecación.
- Hay dos subtipos:
- Síndrome de distrés posprandial: incluye plenitud posprandial, saciedad precoz que impide terminar una comida habitual. Otros signos y síntomas son distensión abdominal, náusea posprandial y eructos excesivos.

Tabla 1. Signos y síntomas de alarma en niños con dolor abdominal recurrente

Historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o úlcera péptica

Dolor persistente en el cuadrante superior y el inferior derecho
Disfagia
Odinofagia
Vómitos persistentes
Sangrado gastrointestinal
Diarrea nocturna
Artritis
Enfermedad perianal
Pérdida de peso involuntaria
Detención del crecimiento
Pubertad retrasada
Fiebre inexplicada

- Síndrome de dolor epigástrico: dolor o pirosis en la región epigástrica que interfiere en la actividad normal y que no se alivia al defecar o expulsar gases. El dolor es en la región retroesternal, puede presentarse o aliviarse con la ingestión de alimentos o presentarse en ayunas.

Síndrome del intestino irritable

Debe cumplir todo lo siguiente:

- Dolor abdominal al menos cuatro días por mes asociado a uno o más de los siguientes al menos dos meses previos al diagnóstico:
 - Relacionado con la defecación.
 - Cambios en la frecuencia de la defecación.
 - Cambios en la forma o apariencia de las deposiciones.
- En niños con estreñimiento, el dolor no se resuelve con la resolución del mismo.
- Después de una evaluación médica apropiada, los síntomas no pueden atribuirse a otra condición.

Hay cuatro subtipos: SII con estreñimiento, SII con diarrea, SII con estreñimiento y diarrea y SII indefinido.

Migraña abdominal

Debe cumplir todo lo siguiente al menos dos veces en los seis meses anteriores al diagnóstico:

- Episodios paroxísticos de dolor abdominal periumbilical, en línea media o difuso, con una duración de 1 h o más, siendo este síntoma el más importante.

- Episodios separados por semanas o meses.
- El dolor es incapacitante e interfiere en la actividad habitual.
- Síntomas y patrones estereotipados en cada paciente.
- El dolor se asocia con dos o más de los siguientes signos y síntomas: anorexia, náusea, vómitos, cefalea, fotofobia y palidez.
- Después de una evaluación médica apropiada, los síntomas no se pueden atribuir a otra condición.

Dolor abdominal funcional no especificado de otra forma

Debe cumplir todo lo siguiente al menos cuatro veces al mes durante al menos dos meses previos al diagnóstico:

- Dolor abdominal episódico o continuo que no ocurre solamente durante eventos fisiológicos (comer, menstruación).
- Criterios insuficientes para SII, DF o MA.
- Después de una evaluación médica apropiada, los síntomas no se pueden atribuir a otra condición.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico debe realizarse desde el punto de vista biopsicosocial y se debe establecer una comunicación efectiva entre el médico, el paciente y los padres del paciente, reafirmando que no existe una causa seria o grave del dolor abdominal, sin dejar de reconocer que el niño en realidad siente el dolor. El tratamiento puede ser no farmacológico y farmacológico y debe indicarse con el objetivo de reducir o eliminar los síntomas en el niño y mejorar su calidad de vida.

El tratamiento no farmacológico incluye modificaciones en la dieta, uso de probióticos y otras intervenciones biopsicosociales. Con respecto a la dieta, se ha propuesto la dieta libre de hidratos de carbono de cadena corta (HDCC), como oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables, conocidos bajo el acrónimo de FODMAP. Los HCCC no digeribles debido a su poder osmótico pueden producir un aumento de líquido en la luz intestinal (diarrea), gases por producción de ácidos grasos de cadena corta, dióxido de carbono, metano e hidrógeno, con la consecuente distensión y dolor abdominal. De acuerdo a las propiedades funcionales que poseen, los FODMAP incluyen fructosa, lactosa, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos y polialcoholes (sorbitol, xilitol, manitol y maltitol). Los siguientes alimentos se pueden considerar fuentes de FODMAP:

- Lácteos: crema de leche, helado de crema, leche, quesos blandos, yogur.
- Frutas: cereza, ciruela, damasco, dátil, durazno, frutas enlatadas en jugo natural, granada, higo, jugo de frutas, mango, manzana, pera, pistacho, sandía.
- Frutas desecadas: ciruela desecada, pasas de uva, orejones.
- Frutos secos: almendra, castaña de cajú.
- Verduras: ajo, apio, brócoli, calabaza, cebolla, coliflor, espárrago, mandioca, remolacha, repollo verde.
- Cereales: trigo, centeno, cebada, amaranto (y sus derivados).
- Legumbres: garbanzo, lenteja, soja.
- Dulces: jarabe de maíz de alta fructosa, miel, chicles, edulcorantes artificiales que contengan sorbitol, manitol, isomaltosa, maltitol y xilitol.
- Bebidas: bebida de soja, jugos industrializados, ron, vino blanco.

La dieta libre de FODMAP ha mostrado efectividad en el tratamiento de los TFGI en adultos. En una revisión sistemática realizada en 2022 en niños de 3-18 años con TFDA, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de la dieta libre de FODMAP, se incluyó el análisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados y se identificó que sólo dos de estos estudios reportó una disminución en la intensidad del dolor, concluyendo que la evidencia publicada aún es insuficiente⁵. Si bien algunos de los pocos estudios realizados en niños proporcionan datos prometedores, es necesario seguir realizando estudios clínicos con evidencia científica para poder establecer una indicación precisa, ya que la eliminación o limitación de alimentos beneficiosos para la salud como frutas, verduras y legumbres lleva a un menor consumo de fibra dietética y micronutrientes.

Otra intervención dietética es la eliminación de alimentos como chocolate, cafeína, alimentos grasosos o con chile y que contienen nitritos y aminos, así como evitar la ingestión de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, los cuales pueden ser disparadores del dolor abdominal en estos niños¹. En relación con el consumo de fibra, una revisión que incluyó 13 artículos con 723 niños con el objetivo de evaluar el papel de la dieta en niños con estreñimiento y SII, encontró en tres artículos efectos positivos del consumo de fibra y SII y en nueve, que la fibra era más efectiva que el placebo o igual de efectiva que los laxantes; sin embargo, dada la heterogeneidad de los estudios incluidos, los autores concluyen que aún no se puede realizar una recomendación definitiva del tratamiento con fibra en niños con estreñimiento o SII⁶.

Otra intervención dietética que se ha propuesto es la dieta libre de gluten, aunque los estudios realizados en

niños también son escasos. En una revisión sistemática que incluyó 11 ensayos donde participaron tanto niños como adultos con SII u otro TFGI y cuyo objetivo era analizar la evidencia publicada de los efectos de una dieta libre de gluten en los TFGI se encontró que la dieta con gluten podía contribuir a la aparición de síntomas gastrointestinales en pacientes con algún TFGI, particularmente el SII, pero, dada la heterogeneidad de los estudios (cantidad y tipo de gluten, duración del reto, tipo de placebo, entre otros), no es posible recomendar una dieta libre de gluten en los TFGI⁷.

Otros tratamientos no farmacológicos que se han propuesto son las terapias psicológicas como la hipnoterapia, la acupuntura, la telemedicina y la terapia cognitivo-conductual (TCC) con resultados prometedores en niños y que se basan en la conceptualización del eje intestino-cerebro⁴. La TCC es un tipo de psicoterapia que se enfoca en los pensamientos, emociones y actitudes que se interrelacionan, y el tratamiento consiste en enseñar a los niños habilidades que les permitan cambiar emociones disfuncionales, actitudes de mala adaptación, procesos cognitivos para identificar pensamientos irracionales, manejar la ansiedad y desarrollar estrategias para manejar los síntomas gastrointestinales y los factores estresantes.

Dentro del tratamiento farmacológico se incluyen distintos grupos de medicamentos, como antiespasmódicos (mebeverina, trimebutina), antidepresivos (amitriptilina, citalopram), antihistamínicos (ciproheptadina) y melatonina. Sin embargo, los resultados publicados en relación con el uso de medicamentos en niños son contradictorios y, además, algunos estudios se han realizado en muestras pequeñas o presentan errores metodológicos. En una revisión sistemática reciente se ha evaluado la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos descritos para los TFDA en niños e incluyó 17 artículos que representaron a 1,197 niños. La calidad de la evidencia, según la clasificación GRADE (*Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*), ha sido baja y muy baja y los autores concluyen que, dada la poca evidencia que hay, no es posible recomendar un fármaco específico para el tratamiento de pacientes pediátricos⁸. Por otra parte, una revisión de los efectos secundarios de la farmacoterapia en niños incluyó 17 estudios y en el 59% se reportaron efectos adversos en el sistema digestivo y el sistema nervioso central, la mayoría leves y transitorios⁹.

Por último, cabe mencionar que el aceite de menta se ha utilizado por siglos para el tratamiento de los desórdenes gastrointestinales. Los mecanismos de acción que se

han descrito son los siguientes: relajación del músculo liso (bloqueo de canales de calcio o efectos directos en el sistema nervioso entérico), modulación de la sensibilidad visceral, efectos antimicrobianos, actividad antiinflamatoria y modulación de estresores psicosociales. Una revisión que incluyó ensayos clínicos que evaluaban el uso de aceite de menta en TFGI identificó en algunos estudios efectos positivos en niños con DAF, SII, DF, náuseas poscirugía, con pocos efectos adversos, pero algunos estudios presentaban una gran heterogeneidad (formulación, dosis y tiempo de administración)¹⁰.

CONCLUSIONES

El dolor abdominal en la mayoría de los casos es ocasionado por algún trastorno funcional y sólo en el 5-10% de los casos es de origen orgánico. Los TFDA incluyen cuatro diagnósticos definidos: DF, SII, MA y DAFN. Es imprescindible realizar una historia clínica y exploración física completa, y no siempre es necesario solicitar estudios de laboratorio y gabinete. Por último, no hay un acuerdo generalizado con respecto al tratamiento no farmacológico o farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

- Hyams J, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150:1456-68.
- Llanos-Chea A, Fasano A. Gluten and Functional Pain Disorders in Children. *Nutrients*. 2018;10:2-16.
- Velazco-Benitez C, Collazos Saa L, García-Perdomo H. A systematic review and meta-analysis in schoolchildren and adolescents with functional gastrointestinal disorders according to Rome IV criteria. *Arq Gastroenterol*. 2022;59:304-13.
- Reed B, Buzenski J, van Tilburg M. Implementing psychological therapies for gastrointestinal disorders in pediatrics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14:1061-7.
- Stróżyk A, Horvath A, Szajewska H. FODMAP dietary restrictions in the management of children with functional abdominal pain disorders: A systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34:e14345.
- Axelrod CH, Saps M. The Role of Fiber in the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Nutrients*. 2018;10:1650.
- Scarpato E, Auricchio R, Penagini F, et al. Efficacy of the gluten free diet in the management of functional gastrointestinal disorders: a systematic review on behalf of the Italian Society of Paediatrics. *Ital J Pediatr*. 2019;45:9.
- Rexwinkel R, de Bruijn C, Gordon M, et al. Pharmacologic Treatment in Functional Abdominal Pain Disorders in Children: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2021;147:e2020042101.
- Rexwinkel R, Zeevenhooven J, van Etten-Jamaludin F, et al. Side effects associated with pharmacotherapy for pediatric irritable bowel syndrome and functional abdominal pain - not otherwise specified: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18:111-25.
- Chumpitazi B, Kearns G, Shulman R. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:738-52.

CAPÍTULO 12

Dietas y trastornos funcionales digestivos

María Fernanda Huerta de la Torre

INTRODUCCIÓN

Los trastornos funcionales digestivos representan una de las causas más comunes de visitas al gastroenterólogo y parte de su tratamiento involucra el manejo nutricional; para fines del capítulo se hará énfasis en tres de los trastornos más frecuentes: dispepsia funcional (DF), síndrome del intestino irritable (SII) y estreñimiento funcional (EF).

DISPEPSIA FUNCIONAL

La DF es un trastorno funcional digestivo crónico que afecta al 10% de la población en países de Occidente y que se caracteriza por plenitud posprandial, saciedad precoz, dolor en el epigastrio y pirosis¹.

La ingesta de alimentos evidentemente es un factor desencadenante de la presencia de síntomas; por lo tanto, es muy común que el paciente pida consejo dietético. Es recomendable interrogar al paciente sobre sus hábitos alimenticios, desde los horarios hasta el volumen de las comidas y los métodos de cocción preferidos, así como la velocidad en que se ingieren los alimentos, para poder dar recomendaciones dirigidas a cada caso² (Tabla 1).

Un estudio ha demostrado que la temperatura de los alimentos puede tener un rol en la presencia de síntomas, pues se ha observado que las temperaturas frías (8 °C) inducen la contracción del músculo liso (gástrico)³. Por lo tanto, es recomendable pedir al paciente que coma despacio, de manera regular, en pequeñas cantidades, y evite preparaciones rostizadas y la ingesta de líquidos fríos (Tabla 2).

Alcohol

Al considerar el papel del alcohol en la dispepsia, los resultados son ambiguos. La ingesta de alcohol aumenta la secreción de ácido gástrico; en pequeñas cantidades

Tabla 1. Recomendaciones generales en DF

- Comer despacio y de manera regular
- Disminuir el consumo de grasas
- Disminuir el consumo de café y alcohol
- Aumentar la ingesta de alimentos frescos y disminuir el consumo de productos ultraprocesados
- Valorar probar una dieta libre de gluten o baja en FODMAP
- Evitar recomendar dietas muy restrictivas

puede acelerar el vaciamiento gástrico, pero en grandes cantidades retrasa el vaciamiento gástrico.

Existen estudios que no han encontrado ninguna relación entre su consumo y la aparición de síntomas, pero en una cohorte con 4,390 sujetos se observó una relación entre un consumo mayor de siete bebidas alcohólicas a la semana y la presencia de síntomas de dispepsia.

En otro estudio se observó que más del 60% de los sujetos con dispepsia reportaron síntomas luego de la ingesta de vino (68%) y cerveza (62%)⁴.

Café

El consumo de café se asoció con la aparición de síntomas en más del 50% de los sujetos con DF en cuatro estudios, mientras que en un estudio que analizaba específicamente el consumo de café y los síntomas no se encontró ninguna relación.

Grasas

Existe una fuerte asociación entre la ingesta de alimentos con alto contenido de grasas y los síntomas en pacientes con DF, sobre todo saciedad posprandial y distensión abdominal. Es atribuible al retraso en el vaciamiento gástrico que conlleva el consumo de grasas.

Tabla 2. Alimentos asociados con síntomas en la DF y mecanismo propuesto

Componente dietético	Síntomas asociados	Mecanismos propuestos
Grasas	Distensión Dolor epigástrico Náusea Plenitud posprandial	Respuesta vasovagal La sobreexpresión de colecistoquininas puede causar una sobreproducción de bilis y enzimas digestivas
Capsaicina	Dolor epigástrico Pirosis Náusea	Hipersensibilidad visceral por incremento de TRPV1
Cafeína	Dolor epigástrico Pirosis	Motilidad gastrointestinal
Alcohol	Dolor epigástrico Pirosis	Irritantes del tracto gastrointestinal
Gluten	Distensión Dolor abdominal Dolor epigástrico	La secreción de zonulina causa una disminución en la integridad de uniones estrechas
FODMAP	Distensión Flatulencias	Hipersensibilidad visceral Actividad osmótica → distensión Fermentación → producción de gas

Cabe mencionar que la percepción psicológica puede estar influenciando la presentación de los síntomas, pues en un estudio reciente con pacientes con DF se reportó mayor rapidez en el alivio de síntomas luego de consumir yogur etiquetado «bajo en grasa» en comparación con el «alto en grasa», independientemente del contenido actual de grasa del yogur⁵.

Gluten y oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables

Los pacientes con DF reportan comúnmente el empeoramiento de síntomas luego del consumo de gluten, fructanos, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP), alimentos ricos en grasas y condimentos, en particular picante (capsaicina). Especialmente, las proteínas del trigo y los fructanos pueden conducir a síntomas⁶.

Otros alimentos problemáticos que han reportado los sujetos en más de un estudio son los productos con gluten (seis estudios), las bebidas carbonatadas (cuatro), los téis (dos), la fruta/jugo de frutas (tres), la leche (tres), el pimiento rojo (tres) y la comida rápida (tres)^{3,6}.

El mecanismo inmunológico exacto implicado en la DF no se comprende del todo, pero la presencia de duodenitis eosinofílica en sujetos con DF sugiere que los antígenos en la comida juegan un rol importante en la enfermedad, aumentando la permeabilidad intestinal y estimulando la activación de la inmunidad¹; por ende, puede utilizarse una dieta libre de gluten o baja en FODMAP como estrategia para mejorar la presencia de síntomas en pacientes con DF^{4,6}.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Se han empleado múltiples estrategias dietéticas para el manejo del SII, como dietas de eliminación, modificadas en fibra, libres de gluten, bajas en histamina, entre otras que se mencionan en la tabla 3; sin embargo, la más estudiada y respaldada con numerosas revisiones que demuestran su eficacia es la dieta baja en FODMAP.

Vale la pena mencionar que iniciar con modificaciones en el estilo de vida y recomendaciones generales como las de las guías *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y las de la *British Dietetic Association* (BDA) (Tabla 4) en algunas ocasiones puede ser suficiente para mejorar la presencia de síntomas y la calidad de vida en los pacientes con SII.

Oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables

El acrónimo FODMAP fue definido por un grupo australiano de la Universidad de Monash en 2001 para referirse a los hidratos de carbono de cadena corta fermentables, que se caracterizan por lo siguiente:

- No son digeribles o son pobremente absorbidos en el intestino delgado y, en consecuencia, llegan hasta el colon.
- Son *rápidamente* fermentables y producen ácidos grasos de cadena corta y gases compuestos de hidrógeno, dióxido de carbono y metano. El producto de esta fermentación es la presencia de gases y flatulencias, acompañada de distensión.

Tabla 3. Intervenciones dietéticas empleadas en el manejo del SII

Intervención dietética	Descripción	Mecanismo propuesto
Dieta baja en FODMAP	Restringe el consumo de carbohidratos de cadena corta fermentables (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles) por unas semanas, seguido de una reintroducción gradual de cada grupo	Disminución de la distensión luminal intestinal Menor síntesis de histamina
Dieta libre de gluten	Eliminación de trigo, cebada y centeno en cualquier presentación	
Dieta libre de lactosa	Evitar cualquier producto con lactosa durante 2 semanas; si los síntomas mejoran, se sugiere continuar con la dieta libre de lactosa, pero si los síntomas persisten, se pueden reintroducir alimentos con lactosa	Útil únicamente para pacientes con SII + intolerancia a la lactosa
Dieta alta en fibra	Para pacientes con predominio de estreñimiento, se aumenta gradualmente (2-3 g/día) el consumo de fibra (soluble) a partir de la dieta o con suplementos	Insoluble, disminuye el tiempo de tránsito intestinal, promueve el movimiento intestinal frecuente y el ablandamiento de las heces
Dieta de eliminación basada en IgG	Se excluyen alimentos en los que haya niveles elevados de anticuerpos IgG	Poca diferencia en los síntomas en comparación con la con dieta placebo La severidad de los síntomas no parece correlacionarse con los niveles de IgG

IgG: inmunoglobulina G.

Tabla 4. Resumen de hábitos alimenticios saludables para trastornos intestinales basados en las recomendaciones de las guías NICE y de la BDA

Recomendaciones generales	
Consejo dietético	Modificaciones específicas
Horario de comidas	<ul style="list-style-type: none"> - Comer de manera regular - Tomarse tiempo para sentarse a comer y masticar bien los alimentos - Evitar saltarse comidas - Evitar cenar muy tarde
Líquidos	<ul style="list-style-type: none"> - Tomar > 8 vasos de agua al día - Priorizar el consumo de agua natural y bebidas sin cafeína - Restringir el café y los téis - Restringir el alcohol y las bebidas carbonatadas
Fibra	<ul style="list-style-type: none"> - Si se aumenta la fibra, que sea soluble, como la avena. - Limitar el consumo de frutas a 3 porciones/día - Evitar la suplementación con salvado de trigo
Alimentos desencadenantes	<p>Si se cree que es detonante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limitar el consumo de alimentos picantes - Limitar el consumo de grasas - Probar la dieta libre de lactosa
Recomendaciones para síntomas específicos	
Síntoma objetivo	Modificación dietética
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar el sorbitol y los edulcorantes artificiales
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> - Probar una suplementación con linaza (2 cucharadas/día por 3 meses)
Distensión y flatulencias	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentar el consumo de avena y linaza

- Son osmóticamente activos. Cuando están presentes en la luz intestinal, estimulan la movilización de grandes cantidades de agua alterando la peristalsis, además de producir distensión, dolor abdominal y deposiciones disminuidas en consistencia.

En la tabla 5 se mencionan las diferentes categorías de FODMAP, así como un resumen de sus fuentes principales y el proceso de digestión y absorción.

Implementación de la dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables

La intervención consta de tres fases^{7,8}:

- Eliminación (inicial): en esta fase se restringen los FODMAP durante 6-8 semanas; se considera baja cuando el aporte es de menos de 0.5 g por ingesta

Tabla 5. Categorías de FODMAP, ejemplos de fuentes principales y proceso de digestión y absorción

Categoría	Fuentes principales	Digestión y absorción
Oligosacáridos		
- Fructanos - Galactooligosacáridos	Trigo, cebada, ajo, cebolla, alcachofas Leguminosas, algunas nueces	Los humanos carecemos de la enzima para hidrolizarlos → no se absorben
Disacáridos		
- Lactosa	Leche y derivados lácteos	La enzima lactasa realiza la hidrólisis y absorción de los azúcares de la lactosa. Su actividad puede disminuir con el tiempo y varía según las razas
Monosacáridos		
- Fructosa	Mango, higos, miel, JMAF, jaleas, endulzantes, productos lácteos	Absorción en el intestino delgado por GLUT5 y GLUT2
Poliol		
- Sorbitol - Manitol Lactitol, xilitol, eritritol, maltitol	Manzana Coliflor, champiñones Chicles «sin azúcar»	Absorción pasiva en el intestino delgado, depende del tamaño del poro intestinal, el tiempo de tránsito y la presencia de enfermedades gastrointestinales

GLUT: glucotransportadores; JMAF: jarabe de maíz alto en fructosa. Adaptada de Whelan, et al.7.

o < 3 g/día. Es importante tomarse el tiempo necesario para explicar a los pacientes cómo los FODMAP pueden inducir síntomas gastrointestinales. Se debe exponer también que el contenido de un grupo de FODMAP puede ser bajo en un alimento, pero que son las grandes cantidades en la que se consume las que contribuyen a la sintomatología; por ende, es necesario explicar que no necesariamente se debe eliminar ese alimento, a fin de prevenir restricciones innecesarias.

- Reintroducción: en esta fase se comienza la reintroducción progresiva de un grupo de alimentos y de forma no sumatoria para evitar el efecto aditivo e identificar la tolerancia individual de cada grupo. Una vez identificado un grupo, se suspenderá nuevamente y se valorará eliminarlo de manera definitiva.
- Personalización: a largo plazo el paciente puede consumir alimentos que contengan FODMAP conforme a su límite de tolerancia, controlando así sus síntomas.
- Recientemente se ha publicado un abordaje alternativo a la dieta baja en FODMAP con la finalidad de valorar si facilita el apego y consiste en restringir sólo unos cuantos subgrupos de FODMAP con base en la historia dietética del paciente. Este abordaje se llama *bottom-up* o FODMAP gentil, pues sólo restringe uno o dos subgrupos de FODMAP de forma inicial; una vez evaluada la respuesta de síntomas, sólo se continúa restringiendo en caso necesario. Se

sugiere empezar con los fructanos, el manitol y los galactooligosacáridos, porque son los subgrupos de FODMAP más reportados como detonantes⁹.

ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL

Son pocos los estudios que se han enfocado en evaluar el manejo nutricional en este grupo de pacientes, puesto que el mismo manejo que se da para el SII (dieta baja en FODMAP principalmente) parece funcionar también en los pacientes con EF. Cabe mencionar que esta entidad puede verse beneficiada de la suplementación con fibra, sobre todo de las no fermentables o lentamente fermentables, como el bagazo de caña de azúcar o el *psyllium*, que son las mejor toleradas por el paciente. Los expertos recomiendan iniciar con una dosis baja y aumentar de forma gradual de acuerdo con la tolerancia¹⁰.

CONCLUSIONES

El rol de la dieta en los trastornos funcionales digestivos es muy importante para iniciar de forma oportuna la mejoría de los síntomas y la calidad de vida del paciente. Sin embargo, sigue sin existir una dieta estandarizada que funcione para todos los pacientes. El manejo siempre debe individualizarse e iniciarse con recomendaciones generales basadas en los hábitos alimenticios y el estilo de vida del paciente.

En caso de que las recomendaciones generales fallen y haya una persistencia de los síntomas, puesto que muchas veces hay sobreposición de trastornos y/o síntomas, se le puede sugerir al paciente una dieta baja en FODMAP como una alternativa en el manejo nutricional y lograr el beneficio de las tres entidades. En la práctica diaria, es una dieta de difícil apego, por lo que se recomienda el apoyo de un nutriólogo o especialista capacitado en el tema para facilitar la adherencia y, con ello, el éxito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pryor J, Burns GL, Duncanson K, et al. Functional Dyspepsia and Food: Immune Overlap with Food Sensitivity Disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(10):51.
2. Çolak H, Güneş FE, Özen Alahdab Y, et al. Investigation of Eating Habits in Patients with Functional Dyspepsia. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(8):673-81.
3. Duboc H, Latrache S, Nebunu N, et al. The Role of Diet in Functional Dyspepsia Management. *Front Psychiatry.* 2020;11:23.
4. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, et al. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31(3):390-407.
5. Pesce M, Cargioli M, Cassarano S, et al. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol.* 2020;26(5):456-65.
6. Popa SL, Dumitrascu DI, Pop C, et al. Exclusion Diets in Functional Dyspepsia. *Nutrients.* 2022;14(10):2057.
7. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, et al. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31:239-55.
8. Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut.* 2017;66(8):1517-27.
9. Van Den Houte K, Colomier E, Mariën Z, et al. Efficacy of a new approach to the reintroduction phase of the low-FODMAP diet in IBS. *Gastroenterology.* 2021;160:S76-S77.
10. Singh P, Tuck C, Gibson PR, et al. The Role of Food in the Treatment of Bowel Disorders: Focus on Irritable Bowel Syndrome and Functional Constipation. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(6):947-57.

CAPÍTULO 13

Síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea: todo un reto

Octavio Gómez Escudero

DEFINICIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno de la interacción eje-cerebro-intestino caracterizado por dolor abdominal asociado a cambios en el patrón intestinal y puede adoptar cuatro subtipos de acuerdo al predominio de dicho hábito: SII con predominio de diarrea (SII-D), estreñimiento (SII-E), mixto (SII-M) o inespecífico¹. El SII-D se define, de acuerdo a los criterios clínicos diagnósticos de Roma IV, por la presencia de dolor abdominal recurrente, al menos una vez por semana, durante los últimos tres meses, con inicio de los síntomas seis meses antes del diagnóstico, asociado a predominio de diarrea, definida como la disminución en la consistencia (Bristol 6 o 7) o el aumento en la frecuencia, durante > 25% del tiempo total, y heces duras en < 25%¹⁻³.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Se estima que la incidencia del SII se halla entre el 1.3 y el 1.5% con base en seguimientos a 10-12 años¹. La prevalencia de cualquier tipo de SII varía de acuerdo a la región geográfica y a los criterios diagnósticos utilizados. En 2012 un metaanálisis reportó una prevalencia global del 11.2%⁴, y el grupo de Roma, del 7-21%⁵. Los resultados varían según los criterios empleados (Roma I: 8.8%, Roma II: 7.8-9.4%, Roma III: 9.1-11.5% y Roma IV: 5-10%)^{4,6}, y de acuerdo a la región geográfica (tan baja como del 1% en Francia e Irán o tan alta como del 35% en México y del 17.5% en Latinoamérica)⁵. En nuestro país la prevalencia varía de acuerdo a los criterios utilizados: 35% con Roma II^{7,8} y 4.4% con Roma III⁹. El estudio SIGAME (Síntomas Gastrointestinales en México), una encuesta nacional en población abierta, reportó una prevalencia nacional del 7.6% (Roma III)¹⁰. Existe menos información relativa a la prevalencia por subtipos, pero en países con

prevalencia > 10% el SII-D, el SII-E y el SII-M afectan a la población prácticamente en una tercera parte por cada subtipo¹¹, y en algunos reportes el SII-D llega al 35-40%^{3,12}. En nuestro país los dos subtipos más comunes son el SII-E y el SII-M, dejando al SII-D con el 9% del número total de casos¹⁰. En el estudio SIGAME-2, una encuesta nacional en pacientes, el 1-2% reportaron evacuaciones excesivas o disminuidas en consistencia como síntoma predominante¹³. La diarrea crónica (DC), aquella con una duración > 4 semanas, tiene una prevalencia del 3-5% de la población¹⁴, y, además de tener un diagnóstico diferencial amplio, es el síntoma cardinal de la diarrea funcional (Df), otro trastorno del eje cerebro-intestino similar pero con predominio de la diarrea sobre el dolor, el cual puede sobreponerse hasta en el 27.6% de las veces con el SII-D¹⁵. El SII está presente en todas las edades, sin diferencia en frecuencia por subtipos, aunque la incidencia disminuye con la edad. Ha sido reportado con mayor frecuencia en mujeres, particularmente en Occidente, con tasas de 1.5-3 veces, representando en algunas series hasta el 67% del total de casos¹⁶, al igual que en familiares de primer grado o en caso de eventos traumáticos previos. En el SII-D un factor de riesgo asociado es la presencia de gastroenteritis o intoxicación alimentaria previa, que aumenta 4 veces el riesgo del llamado SII postinfeccioso (SII-PI), condición en la cual un detonante infeccioso desencadena síntomas persistentes, y que puede observarse tanto con infecciones bacterianas como virales y parasitarias, con una prevalencia acumulada del 7.3-10.1%, que alcanza el 15-30% durante epidemias o el 5-10% en la diarrea del viajero. Otros factores de riesgo para el SII-PI son el género femenino, la edad joven, la severidad de la infección y condiciones psicológicas previas^{17,18}. Recientemente se ha descrito que el 15-35% de los pacientes con infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) eventualmente cumplen criterios para el SII-PI, condición ahora llamada SII-poscovid¹⁹.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE DIARREA

El SII-D es una enfermedad multifactorial que involucra múltiples mecanismos fisiopatológicos que pueden coexistir, entre los cuales se encuentran:

- Factores genéticos y epigenética: se ha reportado mayor predisposición del SII cuando existe historia familiar del padecimiento, y varias líneas de investigación orientan hacia polimorfismos en genes que codifican para proteínas relacionadas con la función epitelial intestinal, como cadherina 1, mutaciones en genes que codifican proteínas relacionadas con el sistema serotoninérgico (HTR3A, HTR3E) o variaciones en genes involucrados en la síntesis de ácidos biliares (AB) (*KLB*, *FGFR4*). La evidencia de epigenética en el SII se encuentra aún en desarrollo, y se han reportado preliminarmente microarreglos y alteraciones en la expresión de algunos genes asociados a la sobreexpresión o infraregulación de factores relacionados con permeabilidad intestinal o hipersensibilidad visceral²⁰.
- Alteraciones en la barrera epitelial y la permeabilidad intestinal: se ha descrito un aumento en la permeabilidad intestinal tanto en el SII-PI como en el SII-D en biopsias que muestran daño y remodelación del borde basolateral de las células epiteliales intestinales y daño de las uniones estrechas o proteínas de adherencia, en asociación con mediadores inflamatorios como proteasas, histamina y eicosanoides, lo cual condiciona el paso de antígenos lumenales y macromoléculas, y la estimulación de neuronas del sistema nervioso entérico (SNE). Esta inflamación de bajo grado y permeabilidad aumentada aparentemente están asociadas a factores genéticos, disbiosis y alergias alimentarias, y se han ligado a la severidad del dolor y diarrea^{2,21,22}.
- Disbiosis: la alteración en la composición o estructura de las comunidades bacterianas puede ser secundaria a la genética del huésped, la expansión de patobiontes por disfunción del sistema inmune, alteraciones de la mucosa intestinal, cambios en la dieta y medicamentos, particularmente antibióticos. Los mejores ejemplos de disbiosis en el SII son su asociación con la sobrepoblación bacteriana del intestino delgado (SIBO) y el SII-PI. La firma característica de la microbiota en el SII es una relación *Firmicutes/Bacteroidetes* aumentada,

menor abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y aumento de *Ruminococcaceae* spp, *Dorea* spp y filotipos de *Clostridium*. Las consecuencias de la disbiosis son una inflamación de bajo grado, el aumento en la permeabilidad y secreción intestinal, alteraciones en la síntesis de hidroxitriptamina (5-HT) y anomalías en la percepción de dolor a nivel central^{18,22,23}.

- Respuesta inmune, inflamación de bajo grado e interacción neuroinmune: cerca de la mitad de los pacientes con SII tienen evidencia de activación de células inmunes, particularmente mastocitos y sus mediadores (proteasas, histamina y metabolitos de ácidos grasos poliinsaturados), los cuales, según se ha sugerido, participan en una señalización anormal neuronal e hipersensibilidad visceral. Cuando estos cambios ocurren de forma crónica, pueden dañar las terminaciones nerviosas o alterar los mecanismos relacionados con la neuroplasticidad. Se ha descrito que la señalización neuronal persiste alterada hasta dos años en el SII-PI²⁴.
- Alteraciones en la homeostasis de líquidos y AB: el 25% de los pacientes con SII-D tienen un aumento de los niveles fecales de AB que resulta en diarrea (DAB). En forma normal los AB primarios al llegar al colon interactúan con la microbiota, se desconjugan y se convierten en AB secundarios, los cuales son prosecretorios. Se han descrito diferentes perfiles de AB que pueden afectar tanto a las funciones secretoras, de absorción, como de motilidad y sensibilidad. Los factores de riesgo para la DAB incluyen la alteración de los genes involucrados en la síntesis, metabolismo y función de los AB, además de la SIBO y la disbiosis^{18,25}.
- Desregulación del eje cerebro-intestino: se ha establecido una interacción bidireccional entre el sistema nervioso y el intestino, que involucra áreas específicas del sistema nervioso central, el SNE, el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Esta red neurohormonal está involucrada en las funciones motoras, secretoras, metabólicas y sensoriales, y requiere una compleja interacción con el epitelio intestinal, las terminaciones nerviosas, los receptores de 5-HT, la microbiota y el microbioma. La disrupción de este eje puede resultar en una sensibilización central y periférica que ocasiona hiperalgesia visceral^{2,26}, razón por la cual en la actualidad el SII se considera un trastorno del eje cerebro-intestino^{1,2}.

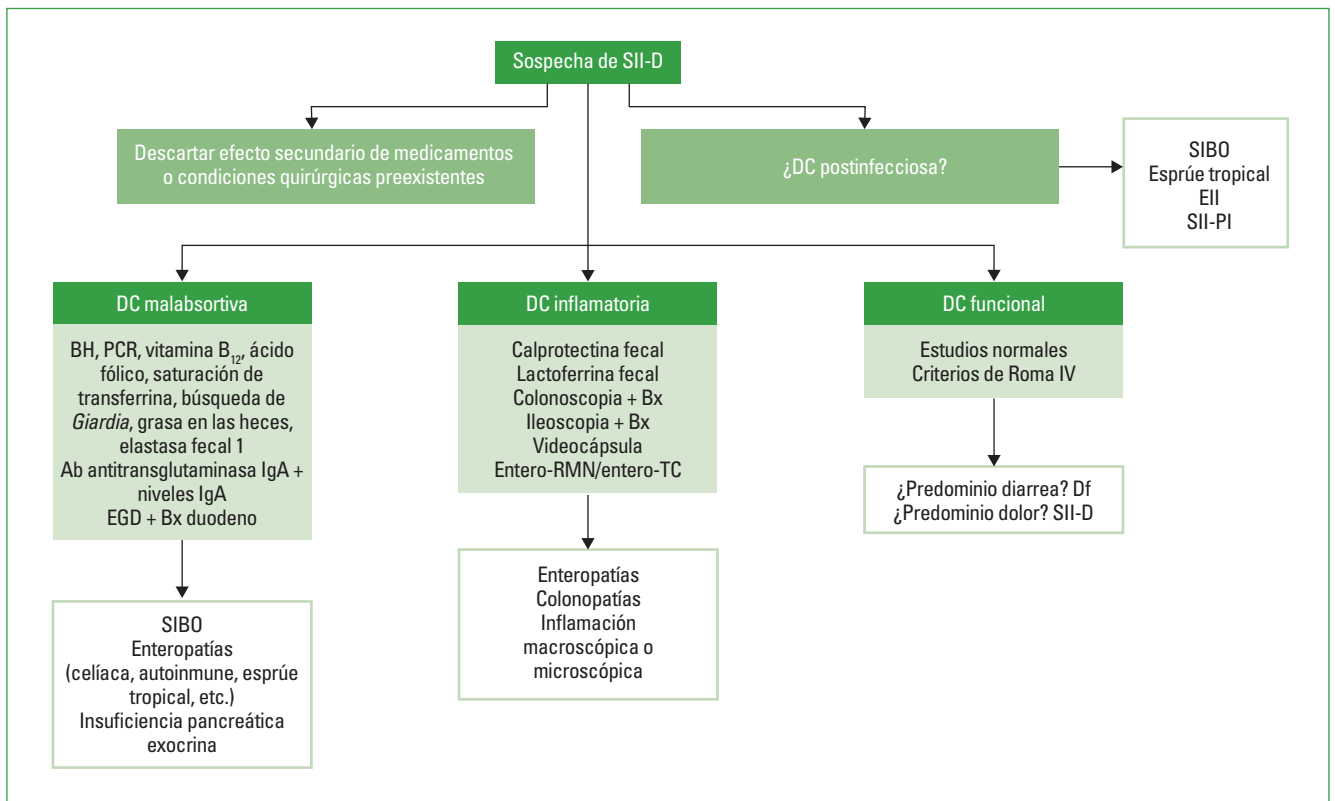


Figura 1. Abordaje diagnóstico en el SII-D. Ab: anticuerpo; IgA: inmunoglobulina A; EGD: esofagogastroduodenoscopia; Bx: biopsias; entero-RMN: entero-resonancia magnética nuclear; entero-TC: entero-tomografía.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversas asociaciones internacionales han publicado guías y recomendaciones para el abordaje de los pacientes con DC y con sospecha de SII-D y Df (Fig. 1)^{12,14,15,27}. Consiste, en primer lugar, en descartar el efecto secundario de medicamentos asociados a la diarrea como antibióticos (clindamicina, amoxicilina, quinolonas, macrólidos) y antihipertensivos (particularmente olmesartán), medicamentos para el control de la diabetes y el peso (metformina, acarbosa, orlistat), levotiroxina, misoprostol, inhibidores de la bomba de protones y antiácidos, e inmunosupresores y la terapia blanco para el cáncer. Hay que tomar en cuenta la historia de cirugías gastrointestinales que modifiquen la anatomía y/o fisiología gastrointestinal, como el *bypass* gástrico o colecistectomía, la historia de pancreatitis que predisponga a una insuficiencia pancreática exocrina o la historia de infecciones gastrointestinales que pudieran detonar alguna enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o la infección por el SARS-CoV-2, que puede asociarse al SII-PI. En segundo lugar, la DC puede dividirse en tres grupos: inflamatoria, malabsortiva y funcional¹⁴. Cada una de estas condiciones puede evaluarse mediante una

secuencia de pruebas particulares (serología celíaca y marcadores de absorción intestinal en caso de sospecha de malabsorción, calprotectina si hay sospecha de diarrea inflamatoria, criterios de Roma en la Df/SII-D). Cuando existen síntomas de alarma como pérdida ponderal, diarrea nocturna, hematoquecia o historia familiar de cáncer colorectal o de EII, se deben realizar los estudios apropiados para descartar estas enfermedades, como una colonoscopia. El grupo de Roma, la Asociación Americana de Gastroenterología y las sociedades europeas de gastroenterología y de neurogastroenterología y motilidad recomiendan como pruebas iniciales en todos los pacientes con SII-D una biometría hemática (BH), proteína C reactiva (PCR), serología para enfermedad celíaca, estudios coprológicos para descartar parasitosis, particularmente *Giardia*, y una calprotectina fecal. Si se tiene una sospecha alta de SIBO, las pruebas de aliento con glucosa y/o lactulosa o una endoscopia con aspirados duodenoyeyunales permiten confirmar el diagnóstico. Si hay datos clínicos de hipertiroidismo, se debe agregar un perfil tiroideo. Una recomendación condicional es descartar la DAB, pero, debido a la poca disponibilidad de los ensayos comerciales, se puede realizar una prueba terapéutica con agentes secuestradores de AB como colestiramina o colestipol^{12,15,27}.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la PCR ultrasensible son biomarcadores de inflamación. La VSG no discrimina entre SII y EII, y la PCR tiene una sensibilidad > 90% para detectar inflamación, pero una especificidad muy baja, por lo que no permite discriminar el sitio de inflamación. Existen biomarcadores serológicos que permiten descartar enfermedad celíaca en la DC; de éstos, los anticuerpos antitransglutaminasa tisular inmunoglobulina (Ig) A tienen las mayores sensibilidad y especificidad (> 95% ambas), y un resultado positivo debe confirmarse mediante una biopsia duodenal. Si existe deficiencia de IgA, se puede realizar una determinación de anticuerpos antigliadina deaminada IgG o antitransglutaminasa IgG. La calprotectina fecal es una proteína derivada de los glóbulos blancos que indica una inflamación de la pared intestinal o colónica. El valor de corte convencional (50 µg/g) tiene una sensibilidad del 81-92% y una especificidad del 82-87%, y si el punto de corte se aumenta, el valor predictivo positivo aumenta también (por ejemplo, a 1,000 µg/g, la razón de momios para la EII es de 27.8). La lactoferrina, otra proteína de origen inflamatorio, tiene una sensibilidad del 79% y una especificidad del 93%, con valores de corte de entre 4.0 y 7.25 µg/g. La determinación de anticuerpos antitoxina citoletal de *Campylobacter* y antivinculina se ha utilizado en caso de sospecha de SII-PI y SII-D, pero la sensibilidad es baja (40-52%). Otro diagnóstico diferencial a considerar incluye las enterocolitis microscópicas, un grupo de padecimientos caracterizados por una inflamación microscópica sin alteraciones macroscópicas de la mucosa, que pueden afectar al intestino delgado o el colon, cuyo diagnóstico se realiza tomando biopsias durante la colonoscopia y que tienen una prevalencia del 9.8% en el SII-D. Está indicado descartarlas cuando hay síntomas refractarios^{12,14,15,27}.

TRATAMIENTO

El mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos del SII-D y la Df ha permitido evaluar opciones terapéuticas dirigidas a cada uno de ellos (Tabla 1).

Terapias dirigidas a intolerancia o síntomas relacionados con alimentos

Aunque la mayoría de los pacientes consideran la dieta como la causante de sus síntomas, se ha documentado que sólo el 11-27% tienen intolerancia a una dieta en particular. La dieta puede ejercer efectos osmóticos, químicos o mecánicos, además de modificar la microbiota, induciendo síntomas particulares. A la fecha no hay un

protocolo nutricional estándar útil para todos los pacientes con SII-D, por lo que se debe individualizar de acuerdo a los antecedentes, la tolerancia y la respuesta particular de cada paciente, aunque medidas generales incluyen moderar las porciones, reducir la fibra insoluble (las fibras solubles como *psyllium* pueden mejorar la consistencia fecal), evitar el sorbitol y los endulzantes artificiales, la cafeína, la fructosa y el alcohol. La dieta baja en fructanos, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAP) permite identificar los alimentos comúnmente desencadenantes de dolor y distensión, y puede ser individualizada tras un periodo de prueba. La dieta libre de gluten no ha mostrado mejorar los síntomas a menos que el paciente tenga enfermedad celíaca^{26,28,29}.

TERAPIAS DIRIGIDAS A ALTERACIONES MOTORAS Y MANEJO SINTOMÁTICO

Los antiespasmódicos son medicamentos que relajan el músculo liso intestinal y mejoran tanto los síntomas globales como los puntajes de dolor abdominal, con un número necesario a tratar (NNT) de entre 3 y 11. Algunos, al tener actividad anticolinérgica, pueden asociarse a estreñimiento y mejorar el hábito intestinal en el SII-D; sin embargo, no hay estudios *ex profeso* para evaluar este efecto, por lo que su utilidad es mayor para el control del dolor a corto y mediano plazo, ya que pierden su efecto tras 12-16 semanas de uso^{28,30,31}.

Terapias dirigidas a disminuir la inflamación de bajo grado

Varias líneas de investigación han evaluado diferentes antiinflamatorios: corticosteroides, mesalazina, estabilizadores de mastocitos (ketotifeno, cromoglicato disódico), así como ebastina, un antagonista tipo 1 de histamina. La prednisolona no es superior al placebo para la mejoría sintomática, aunque disminuye el número de linfocitos rectales. La mesalazina, un aminosalicilato, ha sido evaluada en estudios doble ciego con resultados conflictivos: aunque existe una mejoría en los puntajes de inflamación, esta diferencia no se traduce en una mejoría clínica significativamente superior al placebo, y los metaanálisis han confirmado los hallazgos. La administración prolongada de cromoglicato disódico también obtuvo resultados similares. Tanto ketotifeno como ebastina incrementaron los umbrales de sensación rectal a la distensión con baróstato en un subgrupo de pacientes con SII. Ninguno ha demostrado utilidad real en el SII-D^{31,32}.

Tabla 1. Tratamiento fisiopatológico del SII-D

Mecanismo fisiopatológico	Opciones terapéuticas	Evidencia médica
Intolerancia a la dieta/alimentos	Dieta baja en FODMAP Dieta sin gluten	Mejoría sintomática, individualizable No evidencia de mejoría
Alteraciones motoras	Antiespasmódicos	Mejoría del dolor a corto/mediano plazo, NNT 3-11
Inflamación de bajo grado	Mesalazina, prednisolona, ketotifeno, cromoglicato, ebastina	Puntajes de inflamación, no mejoría sintomática Incremento de los umbrales de sensación rectal
Disbiosis	Antibióticos de acción local (rifaximina) Probióticos	Mejoría global, número y consistencia, distensión, SIBO, SII-no E Mejoría de síntomas globales
Alteraciones en la permeabilidad intestinal	Glutamina, larazotida	Estudio piloto, no estudios controlados
Alteraciones de la homeostasis de líquidos	Antagonista de 5-HT ₃ (alosetrón, ondansetrón) lבודutant	Mejoría en número y consistencia (A, O), efecto antinociceptivo (A), NNT 4-8 (A) Antinociceptivo (mujeres)
Alteraciones de la homeostasis de AB	Colestiramina, colesvelam, colestipol Eluxadolina Liraglutida	Evidencia indirecta (DAB) Mejoría sintomática (en VB sana) No inferior a colesvelam
Disfunción del eje cerebro-intestino	Neuromoduladores tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina) ISRS, ISRN	Mejoría global, puntaje del dolor, NNT 3 Mejoría global como grupo

Terapias dirigidas a corregir la disbiosis

La rifaximina es un antibiótico sintético no absorbible aprobado para uso en la SIBO y el SII sin estreñimiento con base en los resultados de los estudios TARGET 1 y 2, en donde 550 mg tres veces al día por 14 días se asociaron a una mejoría sintomática global (desenlace primario) y del dolor, la distensión y la consistencia de las heces (desenlaces secundarios). La definición de respondedor en el subanálisis de diarrea fue la siguiente: reducción $\geq 50\%$ en el número basal de días con evacuaciones Bristol 6 o 7 por ≥ 2 de las primeras cuatro semanas de tratamiento³³. En estudios subsecuentes derivados de la misma cohorte, como el TARGET-3, se demostró una mejoría con tratamientos repetidos y predicción de mejoría cuando se confirma la SIBO por la prueba de aliento. Los mecanismos potenciales de acción son la eliminación de bacterias patógenas, la modificación de la microbiota hacia bacterias benéficas, el mantenimiento de la diversidad bacteriana y la alteración en la expresión de factores de virulencia, y la evidencia preliminar apunta a que puede tener propiedades antiinflamatorias y de protección de la barrera intestinal derivada de la corrección de la disbiosis³³. Los probióticos son microorganismos que, administrados en cantidades adecuadas, proveen un efecto benéfico al huésped, pueden tener efectos directos sobre la diversidad microbiana o indirectos a través de la estimulación del sistema inmune y la mejoría de la función mucosa. Varios metaanálisis han concluido que son superiores como grupo al placebo para la mejoría de

síntomas globales y los subanálisis han reportado una mejoría en los puntajes de dolor, flatulencia y distensión, pero la heterogeneidad de los estudios limita los hallazgos y la evidencia de beneficio por subtipo de hábito intestinal es escasa^{34,35}.

Terapias dirigidas a la alteración en la permeabilidad intestinal

Se han evaluado tres terapias dirigidas a restaurar la permeabilidad intestinal en el SII: probióticos, discutidos previamente, glutamina y acetato de larazotida. Un estudio piloto ha mostrado que la glutamina aumenta la expresión de claudina-1, una proteína asociada a permeabilidad, pero no hay estudios adicionales. La larazotida es un péptido regulador de uniones estrechas que ha sido evaluado en la enfermedad celíaca, pero no hay estudios controlados en el SII³².

Terapias dirigidas a la alteración en la homeostasis de líquidos y ácidos biliares

La 5-HT es un importante modulador de la secreción intestinal. Varios antagonistas de los receptores 5-HT₃ han sido evaluados en el SII-D. Alosetrón, el más estudiado, tiene una ganancia terapéutica del 20-30% sobre el placebo y un NNT de 4-8 (0.5 mg dos veces al día) para

disminuir el número de evacuaciones, además de un efecto antinociceptivo, pero con un perfil de seguridad asociado a estreñimiento severo e incluso colitis isquémica, por lo que en EE.UU. se encuentra bajo un programa especial de prescripción³⁶. No se encuentra disponible en nuestro país. Ondansetrón, evaluado en un estudio cruzado, mostró una mejoría en la frecuencia y consistencia de las heces, y percepción de distensión. Se han utilizado varios antagonistas opioides en el SII-D. Por años la loperamida se ha utilizado como medicamento de rescate, por sus propiedades antisecretoras y su efecto sobre el esfínter anal mejorando la sensación de urgencia e incontinencia. En años recientes la eluxadolina, un agonista mixto δ - κ y antagonista δ -opioides, ha mostrado en estudios en fase III y análisis *post-hoc* ser superior al placebo para mejorar el puntaje compuesto de síntomas y patrón de heces a dosis de 75-100 mg dos veces al día por 26 semanas, incluso en pacientes con uso previo de loperamida. Debido a reportes de espasmo del esfínter de Oddi y pancreatitis en pacientes poscolecistectomizados, se recomienda su uso en pacientes con una vesícula biliar (VB) sana³⁷. Varios agentes secuestradores de AB (colestiramina, colestipol, colesevelam, ácido obeticoólico) han demostrado una reducción del tránsito colónico y una mejoría de la consistencia fecal en la DAB, pero la evidencia en el SII-D y la Df es indirecta, dado que la mayoría de las veces se utilizan como prueba terapéutica^{12,14,15}. Recientemente la liraglutida, un análogo *glucagon-like peptide 1* utilizado en la obesidad y la diabetes *mellitus*, ha mostrado un efecto similar a colesevelam en un estudio de no inferioridad en la DAB, pero no hay estudios en el SII-D. Finalmente, el idobutant, un antagonista selectivo de neuroquinina-2, una familia de neuropéptidos mediadores de la motilidad y la nocicepción, mostró un beneficio dependiente de la dosis en mujeres con SII-D.

Terapias dirigidas a la neuromodulación del eje cerebro-intestino

Los neuromoduladores se han convertido en una de las mayores herramientas en todos los subtipos de SII, al mediar tanto a nivel central como periférico la percepción de dolor. En el SII-D los antidepresivos tricíclicos (ATC) (imipramina, amitriptilina, desipramina y nortriptilina) han demostrado una mejoría global y en el puntaje de dolor, con un NNT de 3. Debido a sus efectos sobre receptores tanto muscarínicos como adrenérgicos y de histamina, reducen la frecuencia de la diarrea, pero se asocian a efectos secundarios como resequead de boca, somnolencia y estreñimiento. Se sugiere su uso a dosis ascendente, obteniendo el máximo beneficio entre 6 y 8

semanas, y en caso de efectos secundarios o respuesta subóptima puede utilizarse otro medicamento del mismo grupo. La evidencia con los inhibidores de la recaptura de 5-HT y norepinefrina en el SII-D es escasa³⁸.

CONCLUSIONES

El SII-D afecta al 30-45% de los casos de SII. Tiene una fisiopatología multifactorial que incluye disbiosis, homeostasis de líquidos y AB alterada, inflamación de bajo grado y disfunción cerebrointestinal. Se debe descartar la diarrea inflamatoria y malabsortiva mediante un escrutinio básico o pruebas específicas. Las opciones terapéuticas van dirigidas al mecanismo fisiopatológico y varían desde restricciones dietéticas hasta rifaximina, secuestradores de AB, antagonistas de 5-HT₃ y neuromoduladores tipo ATC.

BIBLIOGRAFÍA

- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-407.
- Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet*. 2020;396:1664-74.
- Moshiree B, Heidelbaugh JJ, Sayuk GS. A narrative review of irritable bowel syndrome with diarrhea: a primer for primary care providers. *Adv Ther*. 2022;39:4003-20.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:712-21.
- 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*. 2017;66:1075-82.
- Palsson OS, Whitehead W, Tornblom H, et al. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020;158:1262-73.
- Schmulson M, Ortíz O, Santiago-Lomelí M, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis*. 2006;24:342-7.
- López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:60617.
- Amieva-Balmori M, Meixueiro-Daza A, Cantón P, et al. Síndrome de intestino irritable en México. Estudio nacional utilizando cuestionario modular Roma III. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79(Suppl 2):22-3.
- Amieva-Balmori M, Remes-Troche JM. Epidemiología del síndrome de intestino irritable en México. En: SIGAME. Síntomas gastrointestinales en México. Un estudio epidemiológico. Cap. 6. ASECOM; 2015. p. 83-98.
- Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:643-50.
- Leombo A, Sultan S, Chang L, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*. 2022;163:137-51.
- Icaza-Chávez ME, Tamayo de la Cuesta JL. Síndrome de intestino irritable. En: Remes-Troche JM, editor. SIGAME-2. Una encuesta clínica sobre los trastornos funcionales digestivos. Cap. 5. ASECOM; 2018. p. 83-106.
- 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.
- Savarino E, Zingone F, Barberio B, et al. Functional bowel disorders with diarrhea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United Eur Gastroenterol J*. 2022;10:556-84.

16. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:991-1000.
17. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152:1042.
18. Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16014.
19. Settanni CR, Ianiro G, Ponziani FR, et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: a review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2021;27:7433-45.
20. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet.* 2020;396:1675-88.
21. Hanning N, Edwinton AL, Ceuleers H, et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:1756284821993586.
22. Carco C, Young W, Gearry RB, et al. Increasing evidence that irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders have a microbial pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:468.
23. Gómez-Escudero O, Carmona-Sánchez R. Disbiosis: mecanismos, causas y consecuencias. *Clínicas de Gastroenterología.* 2023 (en prensa).
24. Aguilera-Lizarraga J, Hussein H, Boeckxstaens GE. Immune activation in irritable bowel syndrome: what is the evidence? *Nat Rev Immunol.* 2022;22:674-86.
25. Min YW, Rezaie A, Pimentel M. Bile acid and gut microbiota in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28:549-61.
26. Ciriza de Los Rios C, Aparicio Cabezudo M, Zatarain Vallés A, et al. Practical approach to irritable bowel syndrome-diarrhea beyond low-FODMAP diet. *Rev Esp Enf Dig.* 2022;114:481-8.
27. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology.* 2019;157:851-4.
28. Altomare A, DiRosa C, Imperia E. Diarrhea predominant-irritable bowel syndrome (IBS-D): Effects of different nutritional patterns on intestinal dysbiosis and symptoms. *Nutrients.* 2021;13:1506.
29. Simrén M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:589-605.
30. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81:149-67.
31. Colomier E, Algera J, Melchior C. Pharmacological therapies and their clinical targets in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Front Pharmacol.* 2021;11:629026.
32. Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: targeting low-grade inflammation, immune-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol.* 2017;23:6593-627.
33. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364:22-32.
34. Bharucha AE, Wouters MM, Tack J. Existing and emerging therapies for managing constipation and diarrhea. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;37:158-66.
35. Lucak S, Chang L, Halpert A, et al. Current and emergent pharmacologic treatments for irritable bowel syndrome with diarrhea: evidence-based treatment in practice. *Ther Adv Gastroenterol.* 2017;10:253-75.
36. Ford AC, Brandt LJ, Youn G, et al. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1831-43.
37. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med.* 2016;374:242-53.
38. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;154:1140-71.

CAPÍTULO 14

Probióticos: pros y contras

Miguel Ángel Valdovinos Díaz

DEFINICIONES

Probióticos

De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura, la Organización Mundial de la Salud¹ y la Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos (ISAPP)², los probióticos son microorganismos vivos que, al administrarse en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedero. Esta definición enfatiza tres características fundamentales de un probiótico: deben ser microorganismos vivos, se debe conocer la cantidad o número de unidades formadoras de colonias (UFC) contenidas en el producto probiótico y deben existir estudios clínicos que demuestren los beneficios para la salud del sujeto o paciente que consume el probiótico.

Prebióticos

De acuerdo a la ISAPP³, un prebiótico es un sustrato que es utilizado por los microorganismos del hospedero y confiere beneficios para la salud. Aunque los prebióticos son administrados generalmente por vía oral, también pueden administrarse directamente en otros sitios colonizados por bacterias como la vagina o la piel. Los prebióticos más utilizados son los oligosacáridos no digeribles como los fructooligosacáridos, galactooligosacáridos o mananoligosacáridos, fructanos y galactanos.

Simbióticos

Se definen como la combinación de microorganismos vivos y sustratos selectivamente utilizados por los microorganismos del huésped que confiere un beneficio para la salud⁴. Pueden ser complementarios y sinérgicos. En los complementarios el prebiótico y el probiótico trabajan cada uno independientemente para conferir uno

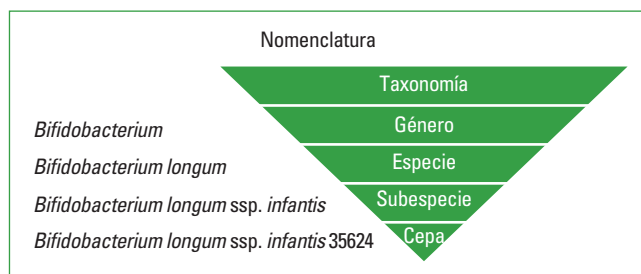


Figura 1. Nomenclatura de los probióticos: género, especie, subespecie y cepa con designación alfanumérica.

o más beneficios para la salud. En los sinérgicos tanto el prebiótico como el probiótico actúan juntos para conferir el beneficio para la salud.

Posbióticos

Es una preparación de microorganismos inanimados y/o de sus componentes que confiere un beneficio al huésped⁵.

NOMENCLATURA Y PROBIÓTICOS DISPONIBLES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La nomenclatura taxonómica de los probióticos incluye el género, la especie, la subespecie y la cepa con la designación alfanumérica del microorganismo⁶. El género se refiere a un grupo de especies de microorganismos con cualidades similares como características físicas, productos o requerimientos metabólicos. La especie es un grupo de cepas que comparten numerosas propiedades estables. La cepa es una población de microorganismos que descienden de una sola célula o de un aislamiento en cultivo puro. Un ejemplo es *Bifidobacterium longum ssp. infantis 35624* (Fig. 1). La importancia de conocer la nomenclatura de una cepa probiótica radica en que los

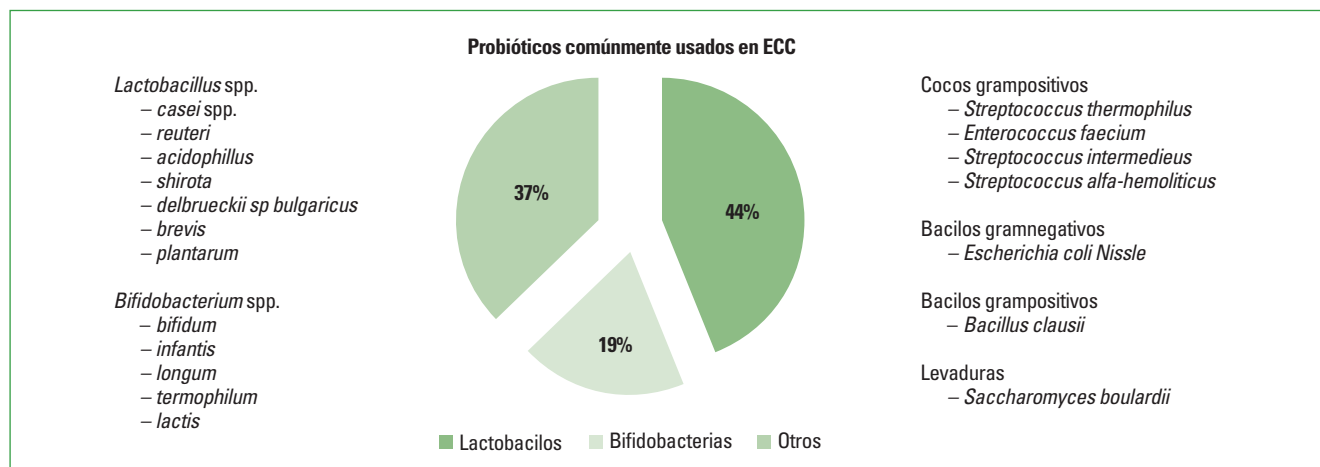


Figura 2. Probióticos disponibles en la práctica clínica. ECC: ensayos clínicos controlados.

beneficios para la salud de los probióticos son específicos para cada especie. Las cepas bacterianas de una misma especie de probióticos pueden tener acciones, propiedades, características y efectos terapéuticos significativamente diferentes. Estas cualidades se engloban en el concepto de especificidad de cepa. Asimismo, los desenlaces terapéuticos con el uso de una cepa probiótica son específicos para la entidad clínica en la cual se ha ensayado dicho probiótico. Así, por ejemplo, *Lactobacillus plantarum* cepa 299v⁷ ha mostrado que mejora los síntomas del síndrome del intestino irritable (SII), mientras que *Lactobacillus plantarum* MF1298 empeora los síntomas en pacientes con SII⁸. De la misma manera, *Lactobacillus rhamnosus GG* es efectivo para prevenir la diarrea asociada a antibióticos⁹, pero no lo es para la prevención de la infección urinaria¹⁰. El desconocimiento del concepto de especificidad de cepa por el médico o consumidor de probióticos puede ocasionar una interpretación o extrapolación erróneas de la investigación científica y resultar en una mala indicación o ineficacia de un probiótico.

Los efectos sobre la salud deben documentarse considerando la cepa específica que se administra en un producto. Las diferentes cepas probióticas que se han usado deben contar con evidencias de efectos clínicos en por lo menos un ensayo clínico bien diseñado y con poder estadístico suficiente, que avale que la administración oral de una cepa probiótica específica es eficaz y benéfica para la salud o como tratamiento de alguna enfermedad. Por ello, no se pueden extrapolar los resultados de efectos benéficos en población adulta a la pediátrica, o viceversa, o a mujeres embarazadas^{11,12}.

Los probióticos los podemos encontrar en diferentes presentaciones como fármacos, suplementos, alimentos funcionales, fórmulas infantiles, productos de aplicación

tópica o local y consorcios bacterianos. De acuerdo a la definición de probiótico y a la ISAPP², no deben considerarse como probióticos los alimentos fermentados (como el kéfir, búlgaros) ni el trasplante de microbiota fecal (TMF), en los cuales no se conoce el contenido de UFC, ni, en el caso del TMF, sus efectos a largo plazo en la salud.

Los probióticos disponibles en la práctica clínica incluyen en su mayor parte subespecies y cepas de lactobacilos y bifidobacterias. También existen probióticos con bacilos gramnegativos, bacilos grampositivos, cocos grampositivos y levaduras (Fig. 2).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS

Los mecanismos de acción de los probióticos son múltiples y se han descrito de acuerdo al género, la especie y la cepa. La ISAPP² considera que varios mecanismos son comunes a diversos géneros de probióticos, como la resistencia a la colonización, la normalización de la microbiota alterada, la producción de ácidos grasos de cadena corta, el aumento del recambio de los enterocitos, la regulación del tránsito intestinal y la exclusión competitiva de gérmenes patógenos. Algunos mecanismos de acción son inherentes a varias especies de probióticos, como la síntesis de vitaminas, el antagonismo directo de patógenos como la producción de bacteriocinas o defensinas, la mejoría de la función de la barrera intestinal por el incremento en la expresión de las proteínas de adhesión intercelular, la neutralización de carcinógenos intraluminales y el metabolismo de las sales biliares. Otros mecanismos están limitados a cepas específicas de probióticos e incluyen efectos sobre el sistema nervioso central, una mejoría

de la respuesta inmune, efectos metabólicos en la extracción de energía de los alimentos, la resistencia a la insulina y en la producción de sustancias bioactivas¹².

PROS DE LOS PROBIÓTICOS

Actualmente es posible señalar varias características a favor de los probióticos. Se ha definido de manera consensuada lo que se puede considerar un probiótico para evitar su confusión con alimentos fermentados y otras microbiomaterapias como el TMF².

Asimismo, se han establecido las credenciales científicas que debe tener un probiótico para poder ser usado en el ser humano²:

- Evidencia adecuada que demuestre un beneficio para la salud del huésped.
- Evidencia alineada de acuerdo a la cepa, la indicación, la población, los desenlaces y la dosis.
- Seguridad.
- Genoma secuenciado.
- Depositado en una colección internacional de cultivos.

La investigación científica sobre los probióticos se ha incrementado exponencialmente en la última década generando una evidencia más robusta para su uso clínico. Esto ha inducido el surgimiento de guías de práctica clínica (GPC) que establecen las indicaciones en las cuales los probióticos han mostrado ser eficaces y seguros (Tabla 1)¹³. No obstante, en algunas indicaciones, por ejemplo en el SII (Tabla 2)¹⁴, las GPC no se ponen de acuerdo en sus recomendaciones, seguramente por varias razones:

- Utilización de diferentes metodologías para la evaluación de la evidencia (sistema Oxford, sistema GRADE, etc.).
- La población objetivo a la cual está enfocada la guía es también diferente.
- La disponibilidad de las cepas de probióticos recomendadas es variable.
- Los desenlaces no son similares en las GPC.

La investigación científica ha identificado y desarrollado nuevos microbios funcionales, derivados de comensales del intestino humano, con propiedades benéficas específicas capaces de prevenir o mitigar algunas enfermedades. Tal es el caso de microorganismos como *Akkermansia muciniphila*, *Faecalobacterium prausnitzii*, *Eubacterium halli*, *Ruminococcus bromii*, *Prevotella copri*, etc. o consorcios bacterianos de microbiota fecal. Estos nuevos probióticos se están desarrollando con el mismo rigor científico y legal con el que se desarrolla un fármaco, con alegaciones para el tratamiento de enfermedades específicas, a diferencia de lo que ocurre con los probióticos tradicionales que se han producido como suplementos y que no tienen

alegaciones específicas como agentes terapéuticos. De hecho, ya existe una propuesta de un marco regulatorio para considerarlos agentes vivos bioterapéuticos¹⁵.

Aunque los ensayos clínicos que evalúan específicamente la seguridad de los probióticos son escasos, en general, se consideran agentes con un perfil de seguridad adecuado. Se han descrito casos aislados de bacteriemia o fungemia en pacientes con catéteres centrales o en inmunosuprimidos¹⁴.

CONTRAS DE LOS PROBIÓTICOS

Hay algunos factores que desafortunadamente obran en contra de los probióticos. El gran crecimiento del mercado de probióticos a nivel mundial, estimado en un 8% anual, ha causado la industrialización de innumerables productos con probióticos, en forma de suplementos, fórmulas lácteas, alimentos funcionales, fármacos y de aplicación tópica. Desafortunadamente este gran mercado ha creado confusión en el consumidor y en el profesional de la salud sobre la selección del probiótico apropiado para la indicación específica. Además, muchos de los probióticos carecen de un control de calidad adecuado que certifique la dosis y la viabilidad de los microorganismos que contienen^{13,14}.

Según una encuesta realizada en México, existe un desconocimiento entre los nutriólogos y gastroenterólogos acerca del concepto de especificidad de cepa y de indicación clínica. Es decir, los probióticos se prescriben frecuentemente sin conocer la cepa o cepas de microorganismos contenidas en el producto e ignorando la evidencia científica en la cual determinada cepa probiótica ha mostrado utilidad clínica¹⁶.

La industria farmacéutica o alimentaria tiende a extrapolar los resultados de la investigación *in vitro* o en animales de experimentación de determinada cepa probiótica para justificar su uso en humanos. Asimismo, los resultados de un ensayo clínico con una cepa probiótica en una condición clínica específica se usan para indicar la misma cepa en otras entidades clínicas en las cuales el probiótico no ha sido evaluado. Éstas son las principales causas del fracaso terapéutico con el uso de probióticos^{13,14}.

La evidencia científica de la eficacia de los probióticos en gastroenterología ha sido evaluada mediante metaanálisis o revisiones sistemáticas. En la diarrea aguda del niño, la diarrea asociada a antibióticos, la enteritis necrosante, la pouchitis o reservoritis y el SII, los diversos metaanálisis han mostrado una eficacia a favor del uso de probióticos. No obstante, la mayoría de estos metaanálisis tienen una gran heterogeneidad debido a que los ensayos incluidos presentan tamaños de muestra pequeños, criterios de inclusión y desenlaces diferentes, uso de

Tabla 1. Recomendaciones de probióticos en las GPC

Enfermedad	Guía	Recomendación
Tratamiento de la diarrea aguda	ESPGHAN 2020	Condicional <ul style="list-style-type: none"> - <i>S. boulardii</i> (nivel de evidencia bajo/muy bajo) - <i>L. rhamnosus</i> GG (nivel de evidencia muy bajo) - <i>L. reuteri</i> DSM (nivel de evidencia bajo/muy bajo) - <i>L. rhamnosus</i> 19070-2 y <i>L. reuteri</i> DSM 12246 (nivel de evidencia bajo) Fuerte recomendación en contra: <ul style="list-style-type: none"> - <i>L. helveticus</i> R0052 y <i>L. rhamnosus</i> R0011 (nivel de evidencia moderado) Débil recomendación en contra: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Bacillus clausii</i> O/C, SIN, N/R y T (nivel de evidencia muy bajo)
	AGA 2020	En contra del uso de probióticos en niños en Norteamérica (recomendación condicional, nivel de evidencia moderado)
Prevención de la diarrea asociada a antibióticos	ESPGHAN 2016	<ul style="list-style-type: none"> - <i>L. rhamnosus</i> GG (nivel de evidencia moderado) - <i>S. boulardii</i> (nivel de evidencia moderado)
	AGA 2020	No ha evaluado
Prevención de la infección por <i>C. difficile</i>	ESPGHAN 2016	<ul style="list-style-type: none"> - <i>S. boulardii</i> (nivel de evidencia moderado/recomendación débil)
	AGA 2020	<ul style="list-style-type: none"> - <i>S. boulardii</i> - Combinación de <i>L. acidophilus</i> CL 1285 y <i>L. casei</i> LBC80R - Combinación de <i>L. acidophilus</i>, <i>L. delbruekii</i> ssp <i>bulgaricus</i> y <i>B. bifidum</i> - Combinación de <i>L. acidophilus</i>, <i>L. delbruekii</i> ssp <i>bulgaricus</i>, <i>B. bifidum</i> y <i>Streptococcus salivarius</i>ssp <i>Thermophilus</i>
Prevención de la enterocolitis necrosante	ACG 2021	Recomendación en contra (nivel de evidencia moderado)
	ESPGHAN 2020	Recomendación condicional a favor: <ul style="list-style-type: none"> - <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC53103 (nivel de evidencia bajo) - <i>B. infantis</i> Bb-02, <i>B. lactis</i> Bb-12 y <i>Str thermophilus</i> TH-4 (nivel de evidencia bajo) Recomendación condicional en contra: <ul style="list-style-type: none"> - <i>B. breve</i> BBG-001 - <i>S. boulardii</i>
	AGA 2020	Combinación de <i>Lactobacillus</i> spp y <i>Bifidobacterium</i> spp: <ul style="list-style-type: none"> - <i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103 y <i>B. longum</i> ssp <i>infantis</i> - <i>L. casei</i> y <i>B. breve</i> - <i>L. rhamnosus</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. casei</i>, <i>B. longum</i> ssp <i>infantis</i>, <i>B. bifidum</i>, y <i>B. longum</i> ssp <i>longum</i> - <i>L. acidophilus</i> y <i>B. longum</i> ssp <i>infantis</i> - <i>L. acidophilus</i> y <i>B. bifidum</i> - <i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103 y <i>B. longum</i> Reuter ATCC BAA-999 - <i>L. acidophilus</i>, <i>B. bifidum</i>, <i>B. animalis</i> ssp <i>lactis</i> y <i>B. longum</i> ssp <i>longum</i> - <i>B. animalis</i> ssp <i>lactis</i> (incluyendo DSM 15954) - <i>L. reuteri</i> (DSM 17938 o ATCC 55730) - <i>L. rhamnosus</i> (ATCC 53103 o ATCA07FA o LCR 35)
Infección por <i>H. pylori</i>	ESPGHAN y NASPGHAN 2017	No los recomiendan
Enfermedad de Crohn	ESPGHAN 2018	No los recomiendan
	AGA 2020	En contra del uso de probióticos, sólo en ensayos clínicos
Colitis ulcerosa	ESPGHAN y ECCO 2018	VSL3 y <i>E. coli</i> Nissle 1917
	AGA 2020	En contra del uso de probióticos, sólo en ensayos clínicos
Reservoritis	ESPGHAN 2018 y AGA 2020	VSL 3

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas; NASPGHAN: Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas; ECCO: Organización Europea de Enfermedad de Colitis y Crohn. Adaptado de Szajewska, et al.¹³.

múltiples cepas probióticas individuales o en combinación y duraciones de los tratamientos diversas. Por ello, sólo en algunas indicaciones se ha definido la cepa probiótica efectiva (por ejemplo, *Sacharomyces boulardii* en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos). Los probióticos se han usado en otros trastornos gastrointestinales y hepáticos (enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, estreñimiento, diverticulosis,

enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis por radiación, infección por *Clostridioides difficile*, erradicación de *Helicobacter pylori*, esteatosis hepática, encefalopatía hepática), pero la evidencia es insuficiente para recomendar su uso en estas condiciones fuera de estudios de investigación^{13,14,16,17}.

Es necesario un mayor número de ensayos clínicos aleatorios bien diseñados, con tamaños de muestra con

Tabla 2. Guías de práctica clínica sobre el uso de probióticos en el SII¹⁴

Guía de práctica clínica	Recomendaciones	Nivel de evidencia
WGO guía en probióticos 2017	Para el alivio de distensión y flatulencia. Algunas cepas específicas en dolor abdominal	Oxford: 2 y 3
CAG guía en SII 2019	Sugerimos ofrecer probióticos a los pacientes con SII para mejorar los síntomas de SII (por un mes)	Enfoque GRADE Recomendación condicional Nivel muy bajo de evidencia
AGA guía en probióticos 2020	Sólo se recomiendan en el contexto de un ensayo clínico	Enfoque GRADE Sin recomendaciones
BSG guía en SII 2021	Síntomas globales y dolor abdominal	Enfoque GRADE Recomendación débil Nivel muy bajo de evidencia
ACG guía en SII 2021	En contra del uso de probióticos para síntomas globales	Enfoque GRADE Recomendación condicional Nivel muy bajo de evidencia

WGO: Organización Mundial de Gastroenterología; CAG: Asociación Canadiense de Gastroenterología; AGA: Asociación Americana de Gastroenterología; BSG: Sociedad Británica de Gastroenterología; ACG: Colegio Americano de Gastroenterología.

poder estadístico, criterios de inclusión y desenlaces bien definidos y duración de tratamientos acorde a la indicación clínica, para definir la eficacia de los probióticos en condiciones de salud o enfermedad.

La regulación de las agencias internacionales o locales (*Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*) para el uso de probióticos aún es poco clara y en este momento no se han aceptado alegaciones específicas para los probióticos, a excepción del control de la intolerancia a la lactosa para algunos productos fermentados con probióticos. En nuestro país, la mayoría de los probióticos son registrados como suplementos, y por ello su registro lleva un proceso menos estricto que cuando se trata de un fármaco.

CONCLUSIONES

Los probióticos han sido definidos de forma consensuada para diferenciarlos de los alimentos fermentados, los posbióticos o el TMF. La investigación científica en probióticos ha crecido exponencialmente y hoy sabemos más sobre sus mecanismos de acción y potencial terapéutico. No obstante, el número de ensayos clínicos aleatorios de alta calidad con probióticos es muy limitado y por ello la evidencia científica de su eficacia en los trastornos gastrointestinales y hepáticos es aún de moderada o pobre calidad. Por esta razón, sólo se recomiendan en muy pocas enfermedades digestivas. Los nuevos probióticos o agentes vivos bioterapéuticos para condiciones clínicas específicas desarrollados con criterios científicos y regulatorios semejantes a los fármacos son ya una realidad y parecen muy prometedores. Los profesionales de la salud debemos conocer los pros y contras de los probióticos para usarlos apropiadamente y evitar fracasos terapéuticos o el mal uso de estos agentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization; 2001. [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf
2. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Pre-biotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506-14.
3. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502.
4. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:687-701.
5. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:649-67.
6. Brenner DJ, Staley JT, Krieg NR. Classification of prokaryotic organisms and the concept of bacterial speciation. *Bacteriology* MoS, editor: Baltimore: Williams and Wilkins; 2001.
7. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1143-7.
8. Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299V (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4012-8.
9. Ligaarden SC, Axelsson L, Naterstad K, et al. A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:16.
10. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001;322:1571.
11. Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the Workshop "Probiotics and Health: Scientific evidence". *Nutr Hosp.* 2010;25:700-4.
12. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, et al. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(2):156-78.
13. Szajewska H. Probiotics in Pediatrics. En: Quigley E, Ghoshal UC. *WGO handbook on Gut Microbiota. A global perspective.* 2020. [Internet]. Disponible en: www.worldgastroenterology.org
14. Valdovinos MA. Probióticos en síndrome de intestino irritable: ¿están listos para la práctica clínica? *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(3):271-8.
15. Cordaillat-Simmons M, Rouanet A, Pot B. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework. *Exp Mol Med.* 2020;52(9):1397-406.
16. Valdovinos-García LR, Abreu AT, Valdovinos-Díaz MA. Probiotic use in clinical practice: Results of a national survey of gastroenterologists and nutritionists. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(3):303-9.
17. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1355-69.

CAPÍTULO 15

Helicobacter pylori en 2023: epidemiología

Alejandra Noble Lugo

GENERALIDADES

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa que infecta aproximadamente a la mitad de la población mundial, afectando a billones de personas en todo el mundo, y, por lo tanto, constituye un problema de salud pública con un alto impacto en la sociedad y en los sistemas de salud^{1,2}. *Helicobacter pylori* es un carcinógeno tipo I y la causa infecciosa más importante de cáncer a nivel mundial³. Participa en la fisiopatología de diversas enfermedades, entre las que destacan condiciones inflamatorias como la gastritis crónica y la úlcera péptica, así como en lesiones neoplásicas como el adenocarcinoma gástrico o el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa¹.

La infección por *H. pylori* frecuentemente se adquiere en la infancia y puede persistir hasta la edad adulta si el individuo no es diagnosticado y no recibe un tratamiento de erradicación apropiado. Es importante destacar que la mayoría de los niños infectados se encuentran asintomáticos o presentan síntomas muy inespecíficos⁴. La detección de *H. pylori* a edad temprana y su erradicación es la estrategia más costo-efectiva para la prevención del cáncer gástrico. Adicionalmente, esta estrategia, en el caso de erradicación en mujeres jóvenes en etapa previa a la maternidad, puede tener un impacto importante al reducir el riesgo de transmisión intrafamiliar³.

VÍAS DE TRANSMISIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

La evidencia epidemiológica documentada sugiere que la transmisión de *H. pylori* se puede llevar a cabo directamente de persona a persona o de manera indirecta del medio ambiente a las personas. La ruta de transmisión más común es la oral-oral o la fecal-oral de persona a persona, particularmente entre miembros de la misma familia (intrafamiliar)⁵.

Transmisión de persona a persona

El modo de transmisión primario más probable es de persona a persona, particularmente en condiciones de hacinamiento o en personas institucionalizadas. En los niños, el contacto domiciliario con padres y hermanos infectados es una de las principales fuentes de transmisión, lo cual explica una alta prevalencia de infección por *H. pylori* en miembros de la misma familia. La infección de la madre es un factor de riesgo particularmente fuerte (*odds ratio* [OR]: 13; intervalo de confianza [IC] 95%: 3.0-55.2) y diversos estudios han establecido esta forma de contagio demostrando cepas de *H. pylori* con patrones de ADN idéntico entre la madre y el hijo². En la transmisión intrafamiliar influyen factores como el estilo de vida (tipo de alimentación, espacios de convivencia), las condiciones de la vivienda (convivencia con animales, condiciones higiénicas) y el estatus socioeconómico⁵.

Se ha detectado ADN de *H. pylori* en la saliva, el jugo gástrico, el vómito, la materia fecal e incluso la placa dental. La cavidad oral puede ser colonizada transitoriamente por *H. pylori*, particularmente después de vómitos o en el reflujo gastroesofágico, lo cual, al parecer, puede llevar a que exista contagio entre adultos a través de la saliva cuando uno de ellos presenta enfermedad por reflujo gastroesofágico, con lo que la saliva puede resultar contaminada con contenido gástrico^{2,6}. También se ha demostrado la presencia de *H. pylori* en la placa dental subgingival, lo cual puede actuar como un «reservorio» que contribuye a la propagación de la infección². *Helicobacter pylori* coloniza la cavidad oral, así como las bolsas periodontales, y se especula que pudiera ser una causa de recolonización y reinfección. La periodontitis se acompaña del crecimiento de microorganismos y aumenta el riesgo de transmisión de *H. pylori*, particularmente en pacientes del sexo masculino mayores de 50 años con comorbilidades⁵.

Transmisión iatrogénica

Se ha descrito la transmisión iatrogénica mediante sondas, endoscopios u otros instrumentos que no han sido desinfectados de manera adecuada².

Transmisión fecal-oral

Transmisión por agua y alimentos

El agua contaminada con heces puede constituir un intermediario en la transmisión por vía fecal-oral². Las tasas de prevalencia de infección por *H. pylori* son altas en personas que beben agua de pozo no tratada o en agua no purificada^{2,6}.

Helicobacter pylori puede sobrevivir algunos días en alimentos tales como lácteos, carnes (carne roja, pescado, pollo) y frutas o vegetales (particularmente hortalizas), por lo que la transmisión de la bacteria por esta vía es factible si las condiciones de temperatura, acidez y humedad le son favorables (temperatura menor de 30 °C y pH de 4.9-6)^{2,6}. La comida puede representar una vía de transmisión a través de la ingesta de moluscos crudos o frutas y vegetales crudos, así como por alimentos preparados y consumidos en condiciones poco higiénicas⁶. A pesar de esta evidencia, el papel de los alimentos en la propagación de *H. pylori* aún no está claramente demostrado⁶.

Transmisión por animales

Las moscas pueden actuar como vector, favoreciendo la transmisión de *H. pylori*. Se ha demostrado la presencia de esta bacteria en el tracto digestivo de animales domésticos². A la fecha existe controversia sobre si *H. pylori* podría ser adquirido a través de las mascotas⁵.

FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

Existen diversos factores de riesgo que favorecen presentar infección por *H. pylori*, algunos de los cuales son de tipo ambiental (sociales, culturales y económicos), mientras que otros dependen del propio paciente².

Factores del individuo

Una mayor edad es un factor de riesgo para *H. pylori*. También, en la mayoría de los estudios, el sexo masculino

se asocia con mayor frecuencia de este bacilo, sin que ello necesariamente alcance un valor significativo⁴.

Bajo nivel socioeconómico/hacinamiento

El hecho de contar con un familiar directo infectado por *H. pylori* con el cual exista una convivencia estrecha aumenta el riesgo de presentar la infección. El riesgo incrementa cuando se trata de familias numerosas (particularmente cuando conviven más de tres niños en el hogar) o que comparten la misma recámara, cama o instalaciones sanitarias⁴. En general, el hacinamiento en el hogar está directamente relacionado con un bajo nivel de ingreso anual per cápita².

Factores de riesgo ocupacionales

Los trabajadores de la salud, particularmente quienes se dedican a la atención de enfermedades gastrointestinales y aquéllos en instituciones para pacientes con discapacidad intelectual, tienen mayor riesgo de presentar infección por *H. pylori*. Otras actividades con mayor riesgo son los trabajadores de la agricultura, los mineros, el personal de guarderías o asilos y el que trabaja en el desazolve del sistema de drenaje y alcantarillado o con aguas residuales⁶.

Condiciones sanitarias deficientes

La red de agua potable y contar con un sistema de drenaje para agua residual adecuado reducen la posibilidad de infección por *H. pylori*, mientras que quienes viven en comunidades que usan agua de pozos y letrinas tienen mayor riesgo de presentar infecciones⁴. Igualmente importante, el lavado de manos es una medida fundamental para evitar la transmisión de infecciones por vía fecal-oral. Por eso, las personas que no llevan a cabo el lavado de manos al llegar a sus hogares y especialmente quienes no lo realizan después de ir al baño tienen un riesgo incrementado de infección por *H. pylori* (OR: 1.8; IC 95%: 1.19-2.72)⁶.

Otros factores asociados con riesgo indeterminado

Algunos estudios han mostrado una asociación entre el tabaquismo y la presencia de *H. pylori* como un predictor independiente (OR: 5.51; IC 95%: 3.158-9.617).

PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI A NIVEL MUNDIAL

La mayoría de los estudios publicados en la última década demuestran que la prevalencia de la infección por *H. pylori* ha disminuido a lo largo del tiempo tanto en población pediátrica como en población adulta debido a la mejora en las condiciones sanitarias y socioeconómicas y a la disminución de la transmisión, así como por el hecho de que existen mejores tratamientos para su erradicación; sin embargo, es importante tomar en cuenta que dicha reducción no se presenta de manera uniforme a nivel global. La disminución ha sido más evidente en las regiones y países desarrollados en los que las condiciones socioeconómicas han mejorado más sustancialmente en comparación con las regiones y países en vías de desarrollo^{4,7}.

Zamani, et al. publicaron una revisión sistemática y metaanálisis de 183 estudios con 410,879 participantes provenientes de 73 países en seis continentes y encontraron una prevalencia global del 44.3% (IC 95%: 40.9-47.4) a nivel mundial. Este metaanálisis demuestra que existen variaciones significativas en la prevalencia dependiendo del grado de desarrollo económico y social y de las condiciones higiénicas de las diversas regiones y países y aun dentro de los diversos sectores de cada país¹. Por otra parte, un metaanálisis global de Tavares, et al. respecto a la prevalencia de *H. pylori* específicamente en niños incluyó 1,898 estudios con un total de 152,650 niños y reportó una prevalencia global del 32.3% de infección por esta bacteria, aunque las tasas mostraron diferencias según el tipo de prueba diagnóstica utilizada. En un subanálisis, los niños de mayor edad (grupo de 13-18 años) tuvieron mayor prevalencia que el grupo de menor edad (7-12 años). Otros factores que se asociaron con una mayor tasa de *H. pylori* fueron un menor ingreso económico familiar, un estatus socioeconómico bajo, el compartir habitación con otra persona y que la madre estuviera infectada por el bacilo⁸.

Es importante tomar en cuenta que es difícil conocer la prevalencia global de *H. pylori* a lo largo de todo el mundo en un momento determinado, ya que hay diversos factores que pueden modificar esta prevalencia, como, por ejemplo, si se realiza el estudio en población abierta o en sujetos sintomáticos y el tipo de prueba diagnóstica utilizada, entre otros factores. La prueba diagnóstica para establecer la prevalencia puede variar, y la serología es el método más frecuentemente utilizado, seguida por la prueba de aliento, los antígenos fecales, la histología y la prueba rápida de ureasa. Cada método tiene una determinada especificidad y sensibilidad, lo cual puede influir en las tasas de prevalencia reportadas¹. Por ejemplo, la tasa reportada es menor cuando se utiliza la

prueba de aliento en comparación con serología. Cuando se usa la serología con anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G e IgM, la prevalencia obtenida es mayor que cuando se usa únicamente IgG⁴. A pesar de que las pruebas de anticuerpos IgG séricos contra *H. pylori* no son indicativas de infección activa, pueden servir como prueba de escrutinio en situaciones clínicas específicas; sin embargo, debido a que existe una variabilidad mundial importante en cuanto al tipo de cepas de *H. pylori*, se requiere utilizar pruebas validadas localmente, así como contar con puntos de corte bien determinados para la positividad³.

Prevalencia en Europa

La prevalencia global de infección por *H. pylori* para la región de Europa es del 47%. En las últimas décadas, se ha presentado un descenso considerable en la prevalencia de infección por *H. pylori* en Europa, a pesar de lo cual las prevalencias en los diversos países de la región muestran discrepancias muy sustanciales⁷.

Prevalencia en Asia

En Asia se ha reportado una prevalencia global de infección por *H. pylori* del 54.7%. Países como China, Corea del Sur, Irán y Líbano tienen tasas de prevalencia de *H. pylori* de alrededor del 40%, mientras que otros países como Indonesia y Sri Lanka tienen tasas muy bajas, menores al 10%. Un caso especial es Malasia, en donde habitan tres etnias distintas, malaya, china e india, cada una con prevalencias diferentes: mientras que la etnia india tiene la mayor prevalencia (> 50%), la china tiene una prevalencia del 40-50% y la de la malaya es de tan sólo el 10-20%⁶.

Prevalencia en África

La prevalencia de infección por *H. pylori* en África varía entre países, pero es relativamente alta en la mayoría del continente, con una cifra global del 79.1%. Las prevalencias oscilan desde el 93.1% en República del Congo, con la mayor prevalencia, hasta el 54.55% en Sudáfrica⁵. Un punto a destacar es que existen variaciones en las tasas incluso dentro del mismo país, como ocurre por ejemplo en Nigeria, en donde la prevalencia en el norte es del 87.8%, en el sur es del 51.4% y finalmente en el sureste es de tan sólo el 34.2%^{5,9}. Las tasas presentadas se obtuvieron utilizando diferentes métodos diagnósticos en los diversos países, por lo que sería sumamente útil contar con una información más estandarizada^{5,9}.

Prevalencia en Oceanía

En Oceanía la prevalencia de infección por *H. pylori* es del 24.4%, con cifras muy homogéneas entre los distintos países reportados; sin embargo, hay evidencia de que la prevalencia entre la población de raza blanca de origen europeo y la población nativa muestra discrepancias relevantes⁷.

Prevalencia en Norteamérica

En la región de Norteamérica, entendiendo EE.UU., Canadá y Groenlandia, las prevalencias de *H. pylori* son bastante homogéneas cuando se considera la cifra de cada país, con cifras del 35-42%, para una prevalencia global de esta región del 37.1%. Es importante mencionar que hay variaciones raciales muy significativas particularmente en el caso de EE.UU. En una revisión sistemática reciente Brown, et al. presentan una revisión sistemática que demuestra que hay marcadas diferencias raciales en la seroprevalencia de *H. pylori* entre estadounidenses de raza blanca (8-69%), afroamericanos (32-89%) e hispanos (30-72%). Estos resultados demuestran que la mejoría en las condiciones sanitarias en EE.UU. no se refleja de la misma manera en las comunidades de habitantes de raza blanca anglosajona que en aquéllas habitadas por población de raza negra o hispanos¹⁰.

Prevalencia en Latinoamérica y el Caribe

La región de Latinoamérica y el Caribe tiene una prevalencia de *H. pylori* del 63.4%, y esta infección afecta a alrededor de 400,000,000 personas en esta región. En promedio las tasas oscilan entre el 49 y el 74.6%. La prevalencia calculada para México es del 52.5% (IC 95%: 24.7-80.3), con una amplia variabilidad según la edad y dependiendo de la región geográfica del país⁷.

El IV Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori* establece que, a pesar de que la prevalencia de *H. pylori* en México es alta, se considera un país con riesgo intermedio-bajo de adenocarcinoma gástrico asociado con *H. pylori*¹¹.

La prevalencia de infección por *H. pylori* es mayor en los países en vías de desarrollo (50.8%: IC 95%: 46.8-54.7) que en los desarrollados (34.7%: IC 95%: 30.2-39.3), por lo que puede ser un marcador del estado socioeconómico y de salud de una comunidad. La región con mayor prevalencia de *H. pylori* es Latinoamérica y el Caribe y la de la menor, Norteamérica. La homogeneidad de las tasas de

Tabla 1. Prevalencia de *H. pylori* a nivel mundial

Región geográfica	Prevalencia por región	País	Prevalencia
Europa	47%	Serbia	88.3%
		Portugal	86.4%
		Estonia	82.5%
		España	54.7%
		Reino Unido	35.5%
		Dinamarca	22%
		Suiza	18.9%
		Bélgica	11%
Asia	54.7%	Paquistán	81%
		Kazajistán	79.5%
		India	63.5%
		China (continental)	44.2%
		Irán	46.8%
		Corea del Sur	43.9%
		Líbano	39%
		Indonesia	10.4%
		Yemen	9%
		Sri Lanka	2.5%
		EE.UU.	35.6%
		Norteamérica Latinoamericana y el Caribe	37.1%
Colombia	83.1%		
África	63.4%	México	52.5%
		República del Congo	93.1%
		Nigeria	89.7%
		Ghana	88%
		Ruanda	75%
		Camerún	73.2%
		Benin	71.5%
		Argelia	71.4%
		Burundi	70.8%
		Togo	70.4%
		Egipto	66.12%
		Marruecos	63.8%
		Kenia	54.8%
		Sudáfrica	54.5%
		Etiopía	52.2%
		Sudán	21.8%
		Ghana	14.2%
Oceanía	79.1%	Australia	24.6%
		Nueva Zelanda	24%

Adaptado de Zamani, et al.¹, Borka Balas, et al.⁴, Alfaray, et al.⁵, Leja, et al.⁶ y Smith, et al.⁹.

prevalencia por países es mayor en Norteamérica y Latinoamérica y el Caribe; en cambio, existen marcadas variaciones en las tasas de cada país en las regiones de Asia y Europa, con prevalencias con variaciones importantes, como ocurre entre Kazajistán (79.5%) e Indonesia (10%) o entre Serbia (88.3%) y Bélgica (11%)¹.

En relación con el sexo de los pacientes, en el metaanálisis de Zamani, et al., la prevalencia a nivel global fue del 42.7% en las mujeres (IC 95%: 39-46.5) y del 46.3% (IC 95%: 42.1-50.5) en los hombres. Con respecto a la edad de los sujetos, los adultos presentan tasas de infección superiores a las de los niños: 48.6 versus 32.6%, respectivamente. Ello puede explicarse por factores como el efecto de cohorte de la fecha de nacimiento, el riesgo acumulado de infección por edad o el hecho de que el riesgo de exposición aumenta con la edad¹. Adicionalmente, la persistencia de infección por *H. pylori* en pacientes de edad avanzada puede favorecer la progresión a displasia⁵.

En cualquier caso, la tasa global de infección por *H. pylori* muestra una reducción cuando se comparan los periodos 2000-2008 (46.8%; IC 95%: 40.4-53.3) y 2009-2016 (44.9%; IC95%: 37.9-51.9), lo cual es congruente con lo presentado en los estudios regionales o locales¹.

En la tabla 1 se muestra la prevalencia de infección por *H. pylori* a nivel mundial.

CONCLUSIONES

Se requiere contar con un registro internacional de *H. pylori* a través del cual países como México puedan tener información objetiva y actualizada sobre la epidemiología

de *H. pylori* para poder establecer, a partir de esta información, estrategias de salud pública encaminadas a disminuir la prevalencia de esta infección, así como la morbilidad y mortalidad de las diversas condiciones que se derivan de *H. pylori*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868-76.
2. Bayona Rojas MA, Gutiérrez Escobar AJ. Helicobacter pylori: vías de transmisión. *Medicina.* 2017;39:210-20.
3. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;71:1724-62.
4. Borka Balas R, Melit LE, Marginean CO. Worldwide Prevalence and Risk Factors of Helicobacter pylori infection in Children. *Children.* 2022;9:1359.
5. Alfaray RI, Saruuljavkhlan B, Anrari S, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection. *Microb Health Dis.* 2022;4:e733.
6. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, et al. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2019;24(Suppl 1):e12635.
7. Hooi JKY, Tanyingoh D, Malfertheiner P, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153:420-9.
8. Tavares M, Homan M, Kalach N. Helicobacter pylori Infection in Children. *Microb Health Dis.* 2022;4:e731.
9. Smith SI, Ajayi A, Jolaiya T, et al. Helicobacter pylori infection in Africa: Update of the Current Situation and Challenges. *Dig Dis.* 2022;40:535-44.
10. Brown HS, Cantrell S, Tang H, et al. Racial Differences in Helicobacter pylori Prevalence in the US: A Systematic Review. *Gastro Hep Adv.* 2022;1:857-68.
11. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, et al. IV Consenso mexicano sobre Helicobacter pylori. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83:325-41.

CAPÍTULO 16

Helicobacter pylori en 2023: nuevo consenso de Maastricht. Indicaciones para su erradicación en 2023

Ricardo Humberto Raña Garibay

INTRODUCCIÓN

Como es conocido, la infección por *Helicobacter pylori* puede producir enfermedad ulcerosa, adenocarcinoma y linfoma gástrico tipo *mucosa associated lymphoid tissue* (MALT). En 2015 el consenso de Kioto estableció que la gastritis por *H. pylori* es un proceso infeccioso. Por otro lado, el consenso de Maastricht V/Florenia¹ establece que todo paciente con *H. pylori* debe recibir tratamiento de erradicación. La erradicación permitirá que las lesiones cicatricen y disminuya el riesgo de procesos posteriores. Sin embargo, esta decisión no está libre de crítica, ya que se debe tener un diagnóstico de dicha infección, lo cual es un reto cuando se trata de aplicarlo a la población general, en especial en poblaciones de alta prevalencia de infección por *H. pylori*. Debido a ello, por el momento es necesario ofrecer el tratamiento de erradicación a aquellos sujetos que tengan síntomas, complicaciones o enfermedades asociadas, mientras se resuelve qué hacer con la infección de *H. pylori* en los sujetos asintomáticos.

Otro punto importante para considerar son aquellos pacientes que fueron llevados a una endoscopia gastrointestinal proximal y fueron negativos en la prueba rápida de ureasa, pero que estaban bajo condiciones supresoras de *H. pylori*, es decir, bajo tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) o tratamiento reciente con antibióticos, o los sujetos con sangrado del tubo digestivo proximal. De acuerdo con los hallazgos de Knoop, et al.², estos pacientes podrían ser invitados nuevamente a realizarse una prueba de urea en el aliento por lo menos dos semanas después de la suspensión de los IBP, los antibióticos o el sangrado del tubo digestivo proximal, para evitar los falsos negativos que, aunque en su estudio fueron muy bajos (1.5%), mejorarían las cifras de pacientes candidatos a erradicación.

INDICACIONES PARA LA ERRADICACIÓN EN EL AÑO 2023

Desde que en el consenso de Kioto (2015) *H. pylori* fue clasificado como un agente infeccioso causante de gastritis y relacionado con múltiples enfermedades gastrointestinales, como son la enfermedad ácido péptica y sus complicaciones, por ejemplo el aumento del riesgo de hemorragia no variceal de tubo digestivo proximal y el uso concomitante con antiinflamatorios no esteroideos y aspirina en pacientes *H. pylori* +, dispepsia funcional y orgánica, cáncer gástrico, linfoma gástrico tipo MALT, púrpura trombocitopénica, anemia por deficiencia de hierro y déficit de vitamina B₁₂; se ha vuelto necesario garantizar la erradicación en estos pacientes.

Enfermedad ácido-péptica

Es bien reconocida la relación que existe entre *H. pylori* como causa de gastritis y úlcera duodenal, y, aunque no todos los sujetos con la bacteria van a desarrollar una lesión macroscópica, los cambios inflamatorios de la mucosa en las zonas del estómago o el duodeno con la bacteria son lo bastante importantes como para clasificar la gastritis *H. pylori* positivo como una enfermedad infecciosa; esto ha sido suficiente para que sea una indicación de buscar y tratar. Hoy se conocen mejor los mecanismos que permiten a *H. pylori* ser un factor causal de enfermedad ácido-péptica. La capacidad de algunas cepas de producir diferentes proteínas ha permitido asociar su virulencia con la respuesta inmunológica del huésped. Otras proteínas son las adhesinas (BabA y OipA), que permiten a la bacteria adherirse al epitelio gástrico. *Helicobacter pylori* contiene en su genoma una isla patogénica (CagA y PicB) que

encoda los factores de virulencia y se cree que interactúan con los factores del huésped favoreciendo la inflamación; esto favorece el desbalance entre factores protectores y agresores, lo que expondría fácilmente a la mucosa inflamada al efecto deletéreo del ácido gástrico. Por otro lado, la infección por *H. pylori* puede producir tanto hiperclorhidria como hipoclorhidria, dependiendo de las citocinas y de los mecanismos de secreción de ácido que sean estimulados o inhibidos. La terapia de erradicación ha demostrado revertir estos procesos, favoreciendo la cicatrización de la lesión³. Aunque la prevalencia de *H. pylori* ha disminuido en las últimas décadas, sigue estando presente en el 0.12-1.5% de los diagnósticos de médicos de primer contacto y en el 0.10-0.19% en series de pacientes hospitalizados, en especial en países en vías de desarrollo^{4,5}. Por otro lado, los trabajos recientes hacen referencia al riesgo de sangrado de úlcera péptica en pacientes con *H. pylori* positivo y su relación con antiinflamatorios no esteroideos y aspirina en baja dosis en estos pacientes (véase más adelante).

Dispepsia/dispepsia funcional

La dispepsia es un conjunto de síntomas como llenura posprandial, ardor epigástrico, dolor epigástrico y náusea, entre otros, que se localizan en la región gastroduodenal. Su prevalencia global se ha estimado en aproximadamente el 21%, señalando el sexo femenino, el uso de tabaco, medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos y la infección por *H. pylori* como factores de riesgo para presentar dispepsia.

De acuerdo con los criterios de Roma IV⁶, la dispepsia funcional es una enfermedad caracterizada por dos o más síntomas, como llenura posprandial molesta, saciedad temprana, ardor en el epigástrico, incapacidad para terminar una ración de alimento normal, dolor en el epigástrico, que están presentes en los últimos tres meses y por lo menos seis meses del inicio de los síntomas, en ausencia de lesión orgánica demostrada después de una investigación clínica, la cual incluye una endoscopia gastrointestinal superior. Los pacientes con dispepsia funcional tienen un número aumentado de eosinófilos en el duodeno, al igual que mastocitos, aun en ausencia de *H. pylori*⁷. Durante el procedimiento endoscópico, se puede hacer la detección de *H. pylori* y en el caso de ser positivo dar tratamiento de erradicación, debido a que *H. pylori* ha sido categorizado no sólo como un agente infeccioso si se encuentra lesión gástrica (gastritis secundaria a *H. pylori*), sino también como un agente responsable de dispepsia funcional, si la terapia de erradicación exitosa mantiene al paciente libre de síntomas⁸. En un estudio en Japón se demostró un 75% de resolución de los síntomas, después

de 12 meses de seguimiento (número necesario a tratar: 2.8), con una mejoría en la calificación de calidad de vida. En este estudio la determinación de pepsinógeno II fue un factor predictivo para la mejoría de los síntomas de dispepsia funcional siguiendo la terapia de erradicación.

En cuanto a cuál es el método ideal para estudiar a los pacientes con dispepsia, está aceptado que no es necesario realizar la endoscopia para detectar *H. pylori* en áreas de baja prevalencia de la bacteria, en especial en sujetos jóvenes y sin signos de alarma. Es necesario conocer la prevalencia del país para saber si la endoscopia se debe realizar o no. En España se ha propuesto el uso de la prueba de aliento como estrategia para la detección y el tratamiento, en especial en sujetos jóvenes y sin signos de alarma⁹.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Desde el anterior consenso de Maastricht/Florenza de 2017, se ha propuesto detectar y tratar *H. pylori*, basándose en estudios que demuestran una mejoría en la cuenta plaquetaria de estos pacientes, seguida de una terapia de erradicación exitosa. Sin embargo, esto se ha visto fundamentalmente en países asiáticos y de alta prevalencia de infección por *H. pylori*, como es el caso de Japón, donde Kashiwagi, et al.¹⁰ han descrito un aumento del 50 al 70% de la cuenta plaquetaria en pacientes que responden a la terapia de erradicación. No obstante, los mismos autores hacen saber que es un fenómeno que se ha visto en Japón y en algunos otros países asiáticos, pero que no necesariamente es igual en los países europeos (excepto Italia) y Norteamérica. La etiopatogenia se desconoce; sin embargo, en pacientes japoneses que responden a la terapia de erradicación hay menos anticuerpos antiplaquetaria que en aquéllos que no responden o no han recibido la terapia de erradicación, lo que ha llevado a inferir una reacción cruzada entre anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* y las plaquetas del paciente. A pesar de la evidencia, en una encuesta realizada a hematólogos sobre la práctica de detección y tratamiento de *H. pylori*¹¹, los resultados fueron muy similares: los hematólogos asiáticos practican la estrategia de detectar y tratar *H. pylori*, a diferencia de lo que ocurre en los países europeos, excepto Italia, y los americanos, donde los hematólogos sí buscan *H. pylori*.

Anemia por deficiencia de hierro de origen desconocido

Varios estudios de casos han demostrado la relación existente entre la anemia por deficiencia de hierro y la infección por *H. pylori* tanto en adultos como en niños, y

esto se ha corroborado en el momento de dar el tratamiento de erradicación, pues se elevan los niveles de hemoglobina, los de hierro y la ferritina, aun en pacientes sin aporte de hierro. Lee, et al.¹² realizaron un estudio retrospectivo de sujetos adultos jóvenes que acudieron a un programa de *check-up*. Se les realizó una endoscopia para descartar una enfermedad gástrica que causara la pérdida de sangre y se registraron la hemoglobina, la ferritina, la saturación de hierro y el estatus de *H. pylori*; se compararon los diferentes parámetros de laboratorio con los factores demográficos y se encontró que el sexo femenino (*odds ratio* [OR]: 198) y *H. pylori* positivo (OR: 3.03) fueron los factores de riesgo más importantes para presentar anemia por deficiencia de hierro. Asimismo, cuando se compararon los niveles de hemoglobina y de ferritina con el estatus de *H. pylori*, los niveles más bajos en ambos parámetros se encontraron en los sujetos *H. pylori* positivos. Sin embargo, llama la atención que la guía británica de manejo de la anemia por deficiencia de hierro en adultos publicada en 2021 no contemple la detección y la erradicación de *H. pylori* en sus recomendaciones.

Linfoma gástrico tipo MALT

Aunque la patogenia de los linfomas gástricos tipo MALT no se conoce bien, se sabe que *H. pylori* se ha clasificado como un carcinógeno tipo 1, debido a que la inflamación crónica produce cambios genéticos en la mucosa del estómago, ya sea a nivel glandular o en las células que se asocian a la mucosa, como los linfocitos. La presencia de *H. pylori* estimula los linfocitos CD40 y CD86, lo cual, aunado a la proliferación inducida por ligando, miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, promueve la supervivencia y proliferación de las células B neoplásicas¹³. La terapia de erradicación es muy efectiva en los linfomas gástricos tipo MALT positivos para *H. pylori*, pero también en un número significativo de linfomas gástricos tipo MALT negativos para *H. pylori*. Se han reportado tasas de remisión completa del linfoma MALT del 75% en pacientes *H. pylori* positivos y del 29% en pacientes *H. pylori* negativos. En cuanto a la patogenia de estos últimos, en estudios sobre las poblaciones de la microbiota gástrica se ha encontrado una baja diversidad alfa en comparación con la diversidad beta en pacientes con linfoma gástrico tipo MALT *H. pylori* negativo en comparación con los controles. Estos cambios en la microbiota podrían ser parte de la patogénesis de los linfomas gástricos tipo MALT *H. pylori* negativos. Por otro lado, se han reportados adenocarcinomas gástricos metacrónicos en pacientes con linfoma MALT, con un riesgo relativo (RR) de 4.32 en comparación con la población americana. La terapia de

erradicación no sólo buscaría la remisión completa del linfoma, sino que también podría ayudar a prevenir la presencia de adenocarcinoma metacrónico¹⁴.

Carcinoma gástrico

Como ya se ha mencionado, *H. pylori* se clasifica como un carcinógeno tipo 1 por la relación existente entre la bacteria y el adenocarcinoma no cardial gástrico. Aunque ha habido una disminución importante en la incidencia del adenocarcinoma gástrico, en especial en el mundo occidental, aún sigue siendo la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con predominio de Asia y Latinoamérica, lugares del mundo con una alta prevalencia de *H. pylori*. La bacteria en cuestión provoca un tipo de inflamación aguda sobre crónica que produce un daño crónico y progresivo hasta generar una atrofia gástrica. La bacteria directa o indirectamente causa también un daño genético progresivo, lo que eventualmente llevará al cáncer gástrico. Los estudios realizados en humanos sobre la terapia de erradicación han demostrado que reduce el riesgo de cáncer gástrico. A nivel mundial, *H. pylori* es responsable del 85% de cánceres gástricos, lo que indica que la mayoría del cáncer gástrico podría ser prevenido si la infección por *H. pylori* fuera eliminada de la población. En un metaanálisis reciente de Ford, et al.¹⁵ se encontraron 10 *randomized controlled trial*, con 8,323 sujetos sanos, y en tres aleatorizaron a 1,841 pacientes con cáncer gástrico. En los sujetos sanos la terapia de erradicación de *H. pylori* redujo la incidencia de cáncer gástrico (RR: 0.54; NNT: 72) y la mortalidad (RR: 0.61; NNT: 135), pero no afectó a las demás causas de muerte. En cuanto a los individuos con cáncer gástrico, el NNT con la terapia de erradicación para prevenir un futuro cáncer gástrico fue de 21. Por otro lado, los datos sugieren una ganancia de 8,743,815 años vida ajustados a discapacidad, si se instituyeran políticas de escrutinio y tratamiento de erradicación para *H. pylori* a nivel global.

Hay evidencia de sobra de que la terapia de erradicación reduce la incidencia de cáncer gástrico en sujetos sanos y pacientes con cáncer gástrico, en especial en la población asiática.

Pacientes con uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos y aspirina e historia de úlcera péptica

Con la esperanza de vida en crecimiento, la cantidad de personas de la tercera edad ha ido en aumento y, con ello, la presencia de enfermedades degenerativas

de huesos y cardiovasculares; debido a ello el uso de medicamentos también ha aumentado, en especial de antiinflamatorios no esteroideos, aspirina a baja dosis, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Este tipo de medicamentos pueden producir efectos gastrointestinales, en especial úlcera péptica y sus complicaciones, como la hemorragia y la perforación. Por otro lado, la prevalencia de *H. pylori*, aunque ha disminuido en los países desarrollados en el mundo occidental, aún sigue siendo importante a nivel global, y no es raro que ambos, medicamentos y *H. pylori*, se encuentren en el mismo paciente y actúen sinérgicamente en el riesgo de complicaciones. De tal manera que los antiinflamatorios no esteroideos, la aspirina a dosis baja y *H. pylori* son los factores de riesgo más importantes en la patogénesis de la úlcera péptica y el sangrado ulceroso. El riesgo de hemorragia en los pacientes con *H. pylori* está levemente aumentado (OR: 1.7), hasta cinco veces para los pacientes *H. pylori* + que utilizan antiinflamatorios. En los pacientes y usuarios de aspirina a baja dosis su riesgo de sangrado es OR:1.9 y aumenta a 3.5 en aquellos sujetos que son *H. pylori* +. Venerito, et al.¹⁶ reportaron en un artículo que *H. pylori* incrementaba el riesgo de úlcera péptica sangrante en usuarios de antiinflamatorios no esteroideos y de aspirina (OR: 2.91 y OR: 2.23, respectivamente), pero no en el caso de los anticoagulantes o los antidepressivos de la recaptura de serotonina. La infección por *H. pylori* aumenta sustancialmente el riesgo de sangrar en usuarios de antiagregantes no aspirina (OR: 4.37), con el uso concomitante de antiinflamatorios y aspirina (OR: 5.85), en terapia combinada antiplaquetaria (OR: 8.43), permaneciendo como factor de riesgo aun después de ajustarse al uso de IBP. En cuanto a la terapia de erradicación, redujo significativamente la aparición de úlcera péptica relacionada con antiinflamatorios no esteroideos (RR: 0.54), pero fue más efectiva en los pacientes *naive* con antiinflamatorios no esteroideos (RR: 0.27), y no tanto en aquellos con uso crónico (RR: 0.92). La erradicación también disminuyó significativamente las complicaciones¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6-30.
2. Knoop RF, Gaertner PC, Petzold G, et al. Systematic Retesting for Helicobacter pylori: The Potential Overestimation of Suppressive Conditions. *Biomed Res Int*. 2022;2022:5380001.
3. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390:613-24.
4. Tsukanov VV, Kasparov EV, Tonkikh JL, et al. Peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection in different siberian ethnicities. *Helicobacter*. 2017;22(1):e12322.
5. Dongo AE, Uzunmwagho O, Kesieme EB, et al. A Five-year review of perforated peptic ulcer disease in Irrua, Nigeria. *Int Sch Res Notices*. 2017;2017 8375398.
6. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262-79.
7. Min YW, Lee H, Ahn S, et al.; Functional Dyspepsia Study Group Under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Eosinophil and Mast Cell Counts in the Stomach and Duodenum of Patients with Functional Dyspepsia without a Helicobacter pylori infection. *Korean J Gastroenterol*. 2022;25; 80(1):28-33.
8. Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al.; Functional Dyspepsia Research Group and Clinical Practice Guidelines Group Under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):29-50.
9. Beresniak A, Malfertheiner P, Franceschi F, et al. Helicobacter pylori «Test-and-Treat» strategy with urea breath test: A cost-effective strategy for the management of dyspepsia and the prevention of ulcer and gastric cancer in Spain. Results of the Hp-Breath initiative. *Helicobacter*. 2020;25:e12693.
10. Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, et al.; Committee for the Revision of «Reference Guide for Management of adult ITP» Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol*. 2020;111(3):329-51.
11. Vishnu P, Duncan J, Connell N, et al.; Platelet Immunology Scientific, Standardization Committee. International survey on Helicobacter pylori testing in patients with immune thrombocytopenia: Communication of the platelet immunology scientific and standardization committee. *J Thromb Haemost*. 2021;19(1):287-96.
12. Lee JY, Kim SE, Park SJ, et al. Helicobacter pylori infection and iron deficiency in non-elderly adults participating in a health check-up program. *Korean J Intern Med*. 2022;37(2):304-12.
13. Shi F, Xue R, Zhou X, et al. Teliacept as a BLYS/APRIL dual inhibitor for autoimmune disease. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. 2021;43:666-73.
14. Nakamura S, Hojo M. Diagnosis and Treatment for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. *J Clin Med*. 2023;12:120.
15. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69(12):2113-21.
16. Venerito M, Schneider C, Costanzo R, et al. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1464-71.
17. Joo MK, Park CH, Kim JS, et al.; Korean College of Helicobacter Upper Gastrointestinal Research. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver*. 2020;14(6):707-26.

CAPÍTULO 17

Infección por *Helicobacter pylori* en 2023: nuevo consenso de Maastricht. Diagnóstico

Francisco Esquivel Ayanegui

El grupo de consenso de Maastricht se reúne cada cinco años para revisar y actualizar conceptos relacionados con la infección por *Helicobacter pylori*. En la sexta edición, recientemente publicada¹, se han presentado 18 enunciados, con discusión y actualización sobre el diagnóstico de la infección y aspectos relacionados.

En los dos primeros enunciados del apartado de diagnóstico, se propone el abordaje de acuerdo a la edad de presentación y la evolución de los síntomas dispépticos, y se sugiere que los pacientes sintomáticos menores de 45-50 años, sin datos de alarma o factores de riesgo para cáncer, sean evaluados con métodos no invasivos, principalmente la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 (UBT-C¹³) y la determinación de antígenos monoclonales específicos para *H. pylori* en heces (PAMH), ya que la serología con anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) contra *H. pylori* no permite diferenciar entre enfermedad activa o pasada y, por lo tanto, tampoco es útil para corroborar la erradicación. La edad de corte para esta recomendación puede variar entre los 45 y los 55 años en diferentes regiones, considerando el riesgo para cáncer gástrico (CG).

En pacientes dispépticos mayores de 50 años se sugiere realizar un estudio endoscópico, principalmente cuando existen factores de riesgo. En casos de atrofia del cuerpo gástrico se recomiendan pruebas serológicas funcionales complementarias como pepsinógenos I-II y gastrina 17 (G-17), para el diagnóstico diferencial y el seguimiento, con un buen rendimiento diagnóstico.

En enunciados por separado se discuten las recomendaciones de cada uno de los métodos diagnósticos para la infección por *H. pylori*.

La endoscopia con toma de biopsias se considera el procedimiento diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad. Se debe realizar con la mejor tecnología disponible (endoscopia de alta resolución) y con óptimos estándares de calidad², incluyendo el lavado de la mucosa, un tiempo de revisión suficiente de todos los segmentos gástricos y la documentación de imágenes. El

muestreo del tejido debe hacerse de acuerdo con protocolos validados, tanto para el diagnóstico etiológico como para evaluar la magnitud del daño inflamatorio, la atrofia de la mucosa y las lesiones focales. Se recomienda tomar al menos dos biopsias del antro y la parte alta de cuerpo, así como muestras adicionales de la incisura *angularis* para el protocolo de evaluación de la atrofia (vínculo operativo en atrofia gástrica [OLGA]) y de la metaplasia intestinal (vínculo operativo para metaplasia gástrica intestinal [OLGIM]). En muchos sitios se utiliza como complemento durante la endoscopia la inoculación de muestra de mucosa gástrica para realizar una prueba rápida de ureasa para el diagnóstico de *H. pylori*; sin embargo, debe preferirse el análisis histopatológico completo.

De las pruebas no invasivas, la UBT-C¹³ ha sido la más utilizada para el diagnóstico de *H. pylori* y para corroborar la erradicación. Este método tiene un rendimiento diagnóstico semejante a la prueba de aliento con carbono 14, prueba que se ha abandonado para evitar la exposición a radioisótopos. Asimismo, la UBT-C¹³ tiene mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas de antígenos en heces o que la determinación a anticuerpos séricos IgG³. Para la realización de la UBT-C¹³ se han utilizado diferentes comidas de prueba, de consistencia variable, pero se han observado mejores resultados con el empleo de ácido cítrico como sustrato, ya que reduce el tiempo de vaciamiento, mejora su distribución dentro del estómago y se incrementa el tiempo de contacto con la ureasa de *H. pylori*.

Las pruebas de PAMH han sido validadas y aceptadas para el diagnóstico de la infección y para corroborar la erradicación^{1,3}. Con la detección de antígenos monoclonales se ha incrementado la eficacia diagnóstica, comparativamente con las pruebas iniciales que determinaban antígenos policlonales. En la actualidad existen diferentes métodos para la realización de PAMH, y el ensayo inmunoenzimático es el que ha mostrado mejores resultados en cuanto a rendimiento diagnóstico comparativamente

con las pruebas rápidas, probadas más recientemente⁴, que, aunque tienen buena especificidad (90%), presentan una sensibilidad subóptima, pero ya han sido aceptadas para su uso clínico.

Existen dos etiologías principales de atrofia de la mucosa gástrica, la autoinmune y la relacionada con la inflamación crónica persistente, secundaria a la infección por *H. pylori*. Si bien la topografía suele ser diferente, con la afección relacionada con *H. pylori* predominante en el antro y la asociada a autoinmunidad en el cuerpo y el *fundus*, hay situaciones clínicas en las que se requieren estudios complementarios para definir la etiología.

A este respecto, el grupo de consenso recomienda realizar pruebas serológicas funcionales, con determinación de pepsinógenos I-II, G-17, anticuerpos anti-*H. pylori*, autoanticuerpos anticélulas parietales (AACP) y antifactor intrínseco (AAFI). El pepsinógeno I y la relación de pepsinógenos I-II suelen estar disminuidos y los niveles de G-17 y AACP se encuentran elevados principalmente en la gastritis autoinmune; además, los pepsinógenos y los AACP son útiles para el seguimiento y caracterización de grados avanzados de atrofia^{1,5}.

Un problema relacionado con el manejo de la infección por *H. pylori* ha sido el incremento gradual de fallas al tratamiento en las últimas dos décadas, fenómeno que se ha atribuido principalmente al desarrollo de resistencias bacterianas a varios de los antibióticos comúnmente utilizados en los tratamientos de erradicación. Por este motivo se sugería realizar un cultivo con determinación de susceptibilidad antimicrobiana para guiar el tratamiento; sin embargo, este método diagnóstico es costoso, laborioso, poco accesible en muchos sitios, de resultado tardío y, por lo tanto, poco utilizado. En la actualidad, gracias a la secuenciación completa del genoma de *H. pylori*, se han desarrollado técnicas moleculares que permiten, por un lado, corroborar la infección y, por otro, identificar mutaciones específicas responsables de la resistencia bacteriana a ciertos antibióticos.

Dentro de los aspectos novedosos del consenso, se incluye la recomendación de utilizar técnicas moleculares, principalmente por secuenciación completa del genoma, prueba de reacción de polimerasa en cadena (PCR) en tiempo real o PCR digital, para identificar las mutaciones relacionadas con la resistencia a claritromicina, levofloxacino, tetraciclina y rifampicina. La resistencia a claritromicina generalmente se debe a mutaciones en el gen *25S rARN*; a levofloxacino, a mutaciones específicas en el gen de girasa *gyrA*; a la rifampicina, en el gen ARN polimerasa *rpoB*, y a tetraciclina, en los genes *16S rRNA*. La sensibilidad de las pruebas para los fenotipos de resistencia a metronidazol es baja, semejante a lo que se observa para la resistencia a amoxicilina^{1,6}.

Se continúa trabajando en la estandarización de las pruebas moleculares tanto en heces como en tejido de biopsias⁷. Incluso hay estudios en los que se propone la reutilización de las biopsias tomadas para la prueba rápida de ureasa, ya que, una vez corroborado el diagnóstico de *H. pylori*, se puede emplear el tejido para realizar la detección molecular de la resistencia a claritromicina mediante la técnica de PCR.

El grupo de consenso recomienda realizar la prueba de susceptibilidad a claritromicina mediante técnicas moleculares o cultivo antes de prescribir cualquier esquema de manejo que contenga este antibiótico, debido a los altos índices de resistencia y el riesgo de fallas al tratamiento de erradicación. La disponibilidad actual de técnicas de PCR en tiempo real, con una sensibilidad y especificidad adecuadas, permite realizar el diagnóstico rápido de la infección y determinar la susceptibilidad antimicrobiana⁸.

Es importante recordar que, para confirmar la erradicación 4-6 semanas posteriores a terminar el tratamiento, en este lapso no se deben consumir antibióticos ni bismuto a fin de obtener el resultado óptimo de las pruebas. También se recomienda que durante las dos semanas previas no se utilicen inhibidores de la bomba de protones y, de requerirse tratamiento para el control de los síntomas, pueden usarse bloqueadores de receptores-H2 o antiácidos.

La determinación de anticuerpos séricos IgG contra *H. pylori* puede ser útil en ciertas condiciones clínicas como las úlceras pépticas sangrantes, el seguimiento de la atrofia gástrica o del linfoma mucoso de bajo grado (MALT) y el consumo reciente de antibióticos o inhibidores de bomba de protones (IBP). Debe tenerse en cuenta que la positividad de la prueba no necesariamente indica infección activa y no debe utilizarse para confirmar la erradicación.

La atrofia gástrica, definida como la «pérdida de glándulas mucosas originales», se considera el precursor principal del CG no hereditario y, por lo tanto, debe ser adecuadamente evaluada por endoscopia, histología y, en muchos casos, con pruebas serológicas funcionales gástricas. La atrofia incluye dos variantes histológicas: una en la que la pérdida glandular va siendo desplazada por fibrosis de la lámina propia y otra en la que hay un reemplazo metaplásico de las glándulas, que puede ser de tipo intestinal o pseudopilórico.

La evaluación histológica de la atrofia debe conducir a una estadificación concluyente de la gastritis y así poder definir el riesgo específico para cáncer. Los sistemas de clasificación de la atrofia/metaplasia intestinal (OLGA/OLGIM) definen el grado histológico de la gastritis y de la atrofia, además de considerarse predictores

confiables del riesgo para el desarrollo de cáncer⁹. El sistema OLGA incluye todos los subtipos de atrofia (metaplásica y no metaplásica), mientras que OLGIM sólo considera la metaplasia intestinal. Los grados mayores de atrofia (OLGA/OLGIM III/IV) se correlacionan con niveles bajos de pepsinógenos séricos y con mayor riesgo de desarrollar un CG¹⁰.

Los pacientes exitosamente erradicados para *H. pylori* pero que tienen, por endoscopia e histología, una gastritis intensa y una atrofia extensa (OLA/OLGIM II/IV) deben tener un seguimiento endoscópico por el riesgo de progresión a cáncer, principalmente cuando se ha documentado la metaplasia intestinal. El tiempo de seguimiento puede depender de circunstancias particulares, como el riesgo de cáncer familiar, en donde se ha sugerido un seguimiento endoscópico cada 2-3 años.

En los casos de gastritis *H. pylori* negativos, primarios o después de la erradicación, si existe la sospecha clínica de gastritis autoinmune, se requiere investigar la anemia y realizar la determinación de la relación de pepsinógenos, G-17, AAFI y AACP. Estos estudios y el contexto clínico serán la guía para decidir la necesidad de una evaluación endoscópica e histológica complementaria.

Finalmente, se especifica que los pacientes con gastritis leve definida por endoscopia e histología, sin factores de riesgo para CG y que han sido erradicados de manera exitosa solamente requieren un seguimiento clínico.

Tras la revisión del área de diagnóstico del consenso de Maastricht VI se puede concluir que los métodos diagnósticos tradicionales (endoscopia/histología, UBT-C¹³ y PAMH) siguen siendo los más útiles, tanto para el diagnóstico inicial como para corroborar la erradicación.

Como aspecto novedoso, se analizan y recomiendan las pruebas moleculares para el diagnóstico de la infección, pero principalmente para investigar las resistencias antimicrobianas, permitiendo optimizar los esquemas de erradicación y reducir la frecuencia de fallas al tratamiento. Finalmente se discuten y puntualizan aspectos relacionados con el diagnóstico y seguimiento de la atrofia gástrica, con el fin de identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71:1724-62.
2. Rodríguez-Carrasco M, Esposito G, Angeletti S, et al. Image-enhanced endoscopy for gastric preneoplastic conditions and neoplastic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2020;52:1048-65.
3. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:COD12080.
4. McNicholl AG, Garre A, Lorca L, et al. Prospective, study comparing the accuracy of two different stool antigen tests (Premier Platinum Hpsa and novel Immunocard STAT! rapid test) for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(3):117-25.
5. Koc DO, Bektas S. Serum pepsinogen levels and OLGA/OLGIM staging in the assessment of atrophic gastritis types. *Postgrad Med J*. 2022;98:441-5.
6. Wang Y-H, Li Z, Wang L, et al. A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2018;23:e12467.
7. Moss SF, Dang LP, Chua D, et al. Comparable results of Helicobacter pylori antibiotic resistance testing of stools vs gastric biopsies using next-generation sequencing. *Gastroenterology*. 2022;162:2095-7.
8. Bènjat L, Ducournau A, Lehoors P, et al. Real time PCR for Helicobacter pylori diagnosis. The best tools available. *Helicobacter*. 2018;23:e12512.
9. Rugge M, Genta RM, Fassan M, et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long term follow-up study of 7436 patients. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1621-8.
10. Gupta S, Li D, El Serag HB, et al. AGA clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia. *Gastroenterology*. 2020;158:693-702.

CAPÍTULO 18

Helicobacter pylori en 2023: nuevo consenso de Maastricht VI/Florencia. Esquemas de erradicación y resistencias

José Luis Tamayo de la Cuesta

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (HP) continúa siendo un reto para los médicos, quienes deben equilibrar el uso juicioso de los antibióticos (AB) con los patrones cambiantes de la resistencia microbiana. La resistencia de HP a los AB es ahora un motivo importante de preocupación. Los tratamientos de erradicación de HP actuales comprenden principalmente un inhibidor de la bomba de protones (IBP) combinado con uno o dos AB, resultando en las llamadas terapias triples o cuádruples. Los AB más utilizados para la erradicación de HP incluyen claritromicina, metronidazol, levofloxacino, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina y rifabutina.

Los tratamientos para la erradicación de la infección por HP, por lo general, se eligen de manera empírica, con base en los patrones de resistencia bacteriana regional, en las recomendaciones locales y en la disponibilidad de los medicamentos. Los médicos deben usar tratamientos que demuestren ser altamente efectivos a nivel local¹, han de interrogar a los pacientes sobre el antecedente de cualquier uso o exposición previa a AB y tener en cuenta esa información en el momento de elegir un esquema de tratamiento².

RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

La resistencia antimicrobiana se define como la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de los AB; es una característica inherente de la bacteria o puede ser una capacidad adquirida durante el proceso infeccioso. La resistencia a los antimicrobianos es la razón principal del fracaso a las terapias antimicrobianas. La presencia de resistencia a los AB dentro de una población se refleja en la cantidad de su uso dentro de dicha población³⁻⁵. La resistencia a las fluoroquinolonas, los macrólidos y el metronidazol en la actualidad es casi universal, mientras que la resistencia a la amoxicilina, la tetraciclina,

la rifabutina y la furazolidona sigue siendo poco frecuente. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de 178 estudios de 65 países y un total de 66,142 aislamientos, cuyo propósito fue evaluar la distribución de la resistencia de HP a los AB de uso común, así como medir la asociación entre la resistencia a los AB y el fracaso del tratamiento, las tasas de resistencia primaria y secundaria a claritromicina, metronidazol y levofloxacina fueron superiores al 15% en todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud, excepto la resistencia primaria a la claritromicina en EE.UU. (10%; intervalo de confianza [IC] 95%: 4-16%) y la región del sudeste de Asia (10%; IC 95%: 5-16%) y la resistencia primaria a la levofloxacina en la región europea (11%; IC 95%: 9-13%). La resistencia a la claritromicina se asoció significativamente con el fracaso de los tratamientos que contenían claritromicina (*odds ratio* [OR]: 6.97; IC 95%: 5.23-9.28; $p < 0.001$)⁶. La resistencia de HP a la claritromicina es el factor más importante que influye en la disminución de la eficacia de la terapia triple de erradicación basada en claritromicina (IBP + amoxicilina + claritromicina). Las guías y consensos actuales para el manejo de la infección por HP recomiendan evitar los esquemas de erradicación basados en claritromicina en sujetos con el antecedente de exposición previa a los macrólidos^{2,7,8}. En la revisión de una gran base de datos por parte de médicos de Israel con el propósito de determinar el impacto de la exposición previa a los macrólidos en la eficacia del tratamiento de erradicación de HP, los autores identificaron a 7,842 sujetos tratados, incluyendo a 3,062 (39%) con exposición previa a macrólidos. La eficacia de la terapia triple con claritromicina fue del 74.3 y del 82.4% entre sujetos con y sin exposición a macrólidos, respectivamente (OR: 0.62; IC 95%: 0.55-0.70; $p < 0.0001$). El éxito de la terapia triple se vio afectado negativamente por la exposición previa a la claritromicina (55.5%; OR: 0.31; IC 95%: 0.24-0.39; $p < 0.0001$)⁹.

El entendimiento integral de los mecanismos moleculares de resistencia de HP basados tanto en el patógeno como en el huésped ayudaría a la implementación de una

terapia de precisión. En los últimos años, con una mayor comprensión de los mecanismos de resistencia de HP, el enfoque de la erradicación se ha desplazado del tratamiento específico de la enfermedad al tratamiento específico de cada paciente. La implementación de la medicina de precisión también ha proporcionado una nueva perspectiva en el tratamiento de otras enfermedades infecciosas.

PRINCIPIOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS

La administración de antimicrobianos es el esfuerzo sistemático para educar y persuadir a los médicos para que sigan la prescripción basada en evidencia, a fin de detener el uso excesivo de antimicrobianos y, por lo tanto, la resistencia a ellos.

Los diferentes AB antibacterianos o bactericidas actúan a través de distintos mecanismos para la erradicación de HP. Algunos bloquean la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos, como las quinolonas (levofloxacina), la rifampicina y los nitroimidazoles (metronidazol); otros bloquean la síntesis de ribosomas bacterianos, como los macrólidos (claritromicina) y las tetraciclinas; y otros influyen en la síntesis de la pared celular bacteriana, como los β -lactámicos (amoxicilina). Si existe una mutación en los genes diana claves para los antimicrobianos (*23S rRNA* para claritromicina, *16S rRNA* para tetraciclina, *gyrA* para quinolonas, *rpoB* para rifampicina y *rdxA* para el metronidazol), HP puede ser capaz de evadir la actividad del AB. Aunado a lo anterior, los cambios en la función de la barrera bacteriana, en la secreción de ciertas enzimas relacionadas con la resistencia o de factores de virulencia, en la transformación de su forma espiral a la forma cocoide y en la inducción de la autofagia también pueden contribuir a la resistencia bacteriana¹⁰.

La terapia antimicrobiana debe ser considerada como un conjunto coherente de acciones con el propósito de promover el uso responsable de los AB; mejorar y medir el uso apropiado de antimicrobianos y promover la selección de tratamientos farmacológicos óptimos, y promover el uso de antimicrobianos de manera que se garantice el acceso sostenible a una terapia eficaz para todos los que los necesitan¹¹.

PAPEL DEL BISMUTO EN LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

Se sabe que las sales de bismuto tienen actividad antibacteriana contra múltiples patógenos gastrointestinales

como *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*, y por ello se utilizan en el tratamiento de algunos tipos de gastroenteritis, como la diarrea del viajero. Existe un sinergismo entre las sales de bismuto y los AB; por ejemplo, las cepas de HP resistentes al metronidazol se vuelven susceptibles si se administran juntos metronidazol y bismuto¹².

Aunque el mecanismo de acción del bismuto contra HP no se conoce con exactitud, el bismuto ejerce un efecto bactericida directo sobre éste. Hasta la fecha, no se ha informado de resistencia al bismuto. El bismuto ejerce su actividad contra *Helicobacter* de cuatro formas diferentes: forma complejos en la pared bacteriana y el espacio periplásmico; inhibe diferentes enzimas de HP como la ureasa, la fumarasa, la alcohol-deshidrogenasa y la fosfolipasa; inhibe la síntesis de adenosín trifosfato (ATP) de bacterias, e inhibe la adherencia de HP a la mucosa gástrica¹³.

La elección del bismuto como parte indispensable de la terapia de primera línea es lógica, ya que las resistencias tanto al metronidazol como a la claritromicina se pueden superar agregando bismuto al tratamiento.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN ADECUADO

El alarmante incremento a nivel mundial en las tasas de resistencia de HP en pacientes sin tratamiento previo se puede correlacionar con el uso creciente y descontrolado de AB que se utilizan comúnmente para tratar otras infecciones en la población general. El aumento del uso de AB en todo el mundo ha llevado a la resistencia a los antimicrobianos entre muchas bacterias, incluido HP, lo que resulta en una caída de las tasas de éxito terapéutico en su erradicación. El objetivo actual de los esquemas de tratamiento es superar la creciente prevalencia de cepas resistentes de HP y lograr una tasa de erradicación superior al 90%⁷. Además, estos tratamientos también pueden ser mejorados optimizando el uso de AB para prevenir la resistencia antimicrobiana.

Las dosis, la frecuencia y la duración habitual de los distintos tratamientos de erradicación son las siguientes:

- Claritromicina triple: IBP dos veces al día, claritromicina 500 mg dos veces al día y amoxicilina 1 g dos veces al día por 14 días.
- Cuádruple con bismuto: subsalicilato de bismuto 300 mg cuatro veces al día, metronidazol 500 mg tres veces al día o cuatro veces al día, tetraciclina 500 mg cuatro veces al día e IBP dos veces al día por 14 días.
- Cuádruple sin bismuto (concomitante): claritromicina 500 mg dos veces al día, amoxicilina 1 g dos

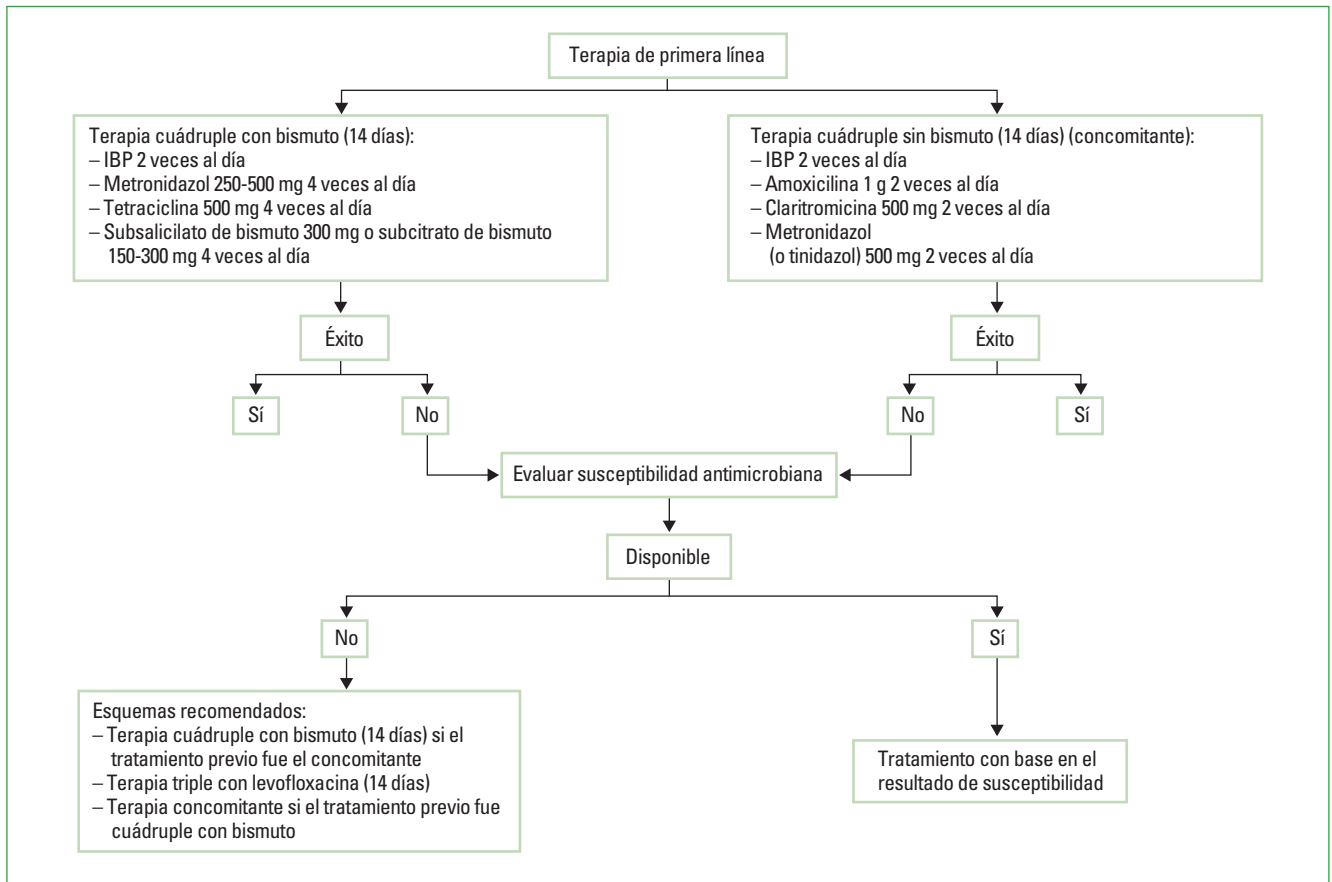


Figura 1. Algoritmo de tratamiento para la erradicación de HP en México (adaptado de Bosques-Padilla, et al.⁹).

veces al día, metronidazol o tinidazol 500 mg dos veces al día e IBP dos veces al día por 14 días.

- Cuádruple de levofloxacino: levofloxacina 500 mg una vez al día, IBP dos veces al día y dos AB (por ejemplo, amoxicilina y bismuto) de 10 a 14 días.
- Levofloxacino triple: levofloxacina 500 mg una vez al día, amoxicilina 1 g dos veces al día e IBP dos veces al día por 14 días.
- Rifabutina triple: rifabutina 150 o 300 mg una vez al día, amoxicilina 1 g dos veces al día e IBP dos veces al día por 10 días.
- Dosis alta doble: amoxicilina 2-3 g al día en tres o cuatro dosis fraccionadas, dosis alta de IBP dos veces al día por 14 días. La dosis alta de IBP implica el doble de la dosis estándar.

La terapia triple con claritromicina sigue siendo una opción para el tratamiento de primera línea en áreas de baja resistencia a la claritromicina (< 15%) y sin el antecedente de exposición previa a macrólidos⁶. Se puede utilizar metronidazol 500 mg dos veces al día, cuando la resistencia a la claritromicina está aumentando y si no se ha utilizado previamente^{7,8}.

Si las tasas de resistencia superan el 15% (situación frecuente en nuestro país), como primera y segunda línea de tratamiento se recomiendan los esquemas de terapia cuádruples, con o sin bismuto, durante 14 días (Fig. 1). Si existe fracaso de un primer tratamiento que incluya claritromicina, se recomienda una terapia cuádruple con levofloxacino (IBP dos veces al día + amoxicilina 1 g dos veces al día + levofloxacino 500 mg una vez al día + bismuto 240 mg dos veces al día). Otras alternativas serían: IBP dos veces al día + bismuto 120 mg cuatro veces al día (o 240 mg dos veces al día) + tetraciclina (doxiciclina 100 mg dos veces al día) + metronidazol 500 mg tres veces al día de 10 a 14 días. En pacientes con alergia a la penicilina se sugiere emplear una terapia triple con IBP + levofloxacino + claritromicina^{7,8} (Fig. 2).

En EE.UU. en el año 2019 la *Food and Drug Administration* (FDA), basándose en parte en los resultados de dos estudios en fase III que mostraron tasas de erradicación de HP del 84.1 y el 90.3%^{14,15}, aprobó un tratamiento preempacotado de terapia triple basado en rifabutina que consta de amoxicilina 1 g + omeprazol 40 mg + rifabutina 50 mg, los cuales se administran juntos cada 8 h durante 14 días.

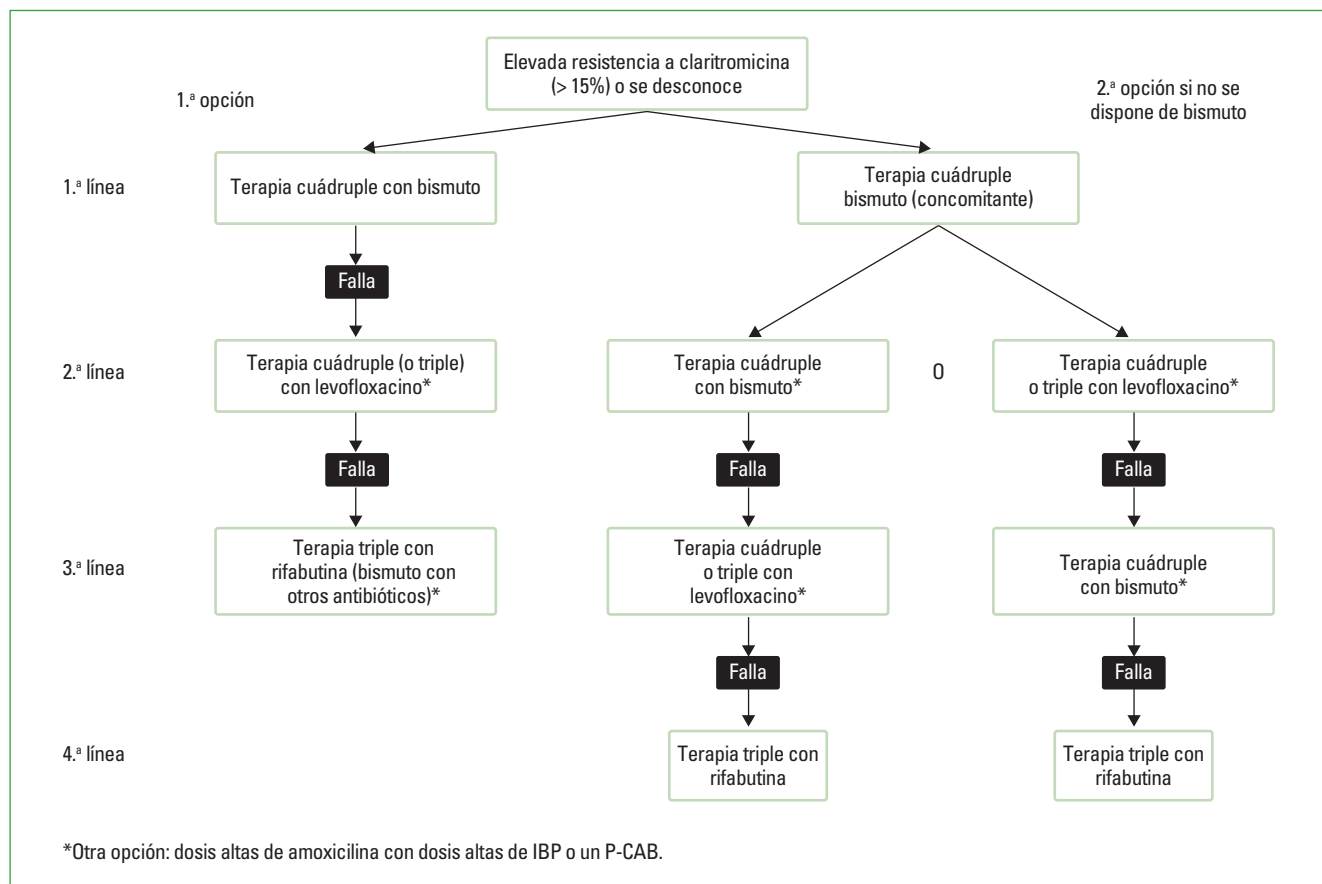


Figura 2. Algoritmo de tratamiento empírico para la erradicación de HP cuando la resistencia a la claritromicina es superior al 15% o se desconoce (adaptado de Malfertheiner, et al.⁷).

La primera terapia basada en un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB) fue aprobada por la FDA en mayo de 2022 y consiste en una terapia triple durante 14 días con vonoprazán (P-CAB) 20 mg dos veces al día + amoxicilina 1,000 mg dos veces al día + claritromicina 500 mg dos veces al día¹⁶.

INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI REFRACTARIA

Se define como el resultado de una prueba no serológica (prueba de aliento, antígeno en heces o prueba rápida de urea-ureasa) persistentemente positiva al menos cuatro semanas después de uno o más cursos completos de una terapia de erradicación de HP de primera línea recomendada por las guías actuales para el tratamiento de erradicación de HP, y libre del consumo de cualquier medicamento, como los IBP, que podría afectar a la sensibilidad de la prueba¹⁷. La resistencia a los AB y la falta de adherencia por parte del paciente son las dos principales

causas del fracaso de la terapia de erradicación. Como es de esperar, el fracaso de la erradicación es más probable cuando un AB al que HP demuestra resistencia *in vitro* está incluido en el tratamiento. Combinando estudios con pacientes vírgenes al tratamiento y pacientes refractarios, la resistencia *in vitro* a la claritromicina y el levofloxacino se asocia con una probabilidad 7.0 veces (IC 95%: 5.2-9.3 veces) y 8.2 veces (IC 95%: 3.8-17.6 veces) significativamente mayor de falla al tratamiento, respectivamente, mientras que la resistencia *in vitro* a los nitroimidazoles posee relativamente un menor impacto clínico, aumentando 2.5 veces (IC 95%: 1.8-3.5 veces) las probabilidades de fracaso del tratamiento⁶.

Si falla la terapia cuádruple de bismuto como tratamiento de primera línea, la toma de decisiones compartida entre el médico y el paciente debe guiar la selección entre las siguientes dos alternativas (Tabla 1):

- Tratamientos de terapia triple basados en levofloxacina o rifabutina con doble dosis alta de un IBP y de amoxicilina.

Tabla 1. Terapias de segunda línea para la erradicación de HP basadas en recomendaciones de algunos consensos internacionales

Falla a tratamientos de primera línea	Maastricht V/Florenia 2022 ⁷	Consenso de Toronto 2016 ¹⁸	Guía del ACG 2017 ²
Falla a terapia triple de primera línea con claritromicina	Bismuto cuádruple Levofloxacino triple o cuádruple	Bismuto cuádruple Levofloxacino triple	Bismuto cuádruple Levofloxacino triple
Falla a terapia cuádruple de primera línea con bismuto	Levofloxacino triple o cuádruple En caso de alta resistencia a levofloxacino: – Bismuto con otros AB – Rifabutina	Levofloxacino triple	Dependiendo del historial de consumo de AB Levofloxacino triple Claritromicina triple
Falla a terapia cuádruple de primera línea sin bismuto	Bismuto cuádruple Levofloxacino triple o cuádruple	Levofloxacino triple	No considerada
Falla a > 2 tratamientos	Tratamiento guiado de acuerdo a los resultados de resistencia	Evitar utilizar esquemas con claritromicina, levofloxacino y metronidazol Después de 3 fallas, considerar rifabutina triple	Dependiendo de los patrones locales de resistencia bacteriana y del historial de consumo de AB: – Concomitante – Rifabutina triple – Doble con dosis altas de AB e IBP

ACG: Colegio Americano de Gastroenterología. Adaptado de Shah, et al.¹⁷.

- Terapia cuádruple alternativa de segunda línea con bismuto y otros AB distintos.

La supresión inadecuada de ácido se asocia con el fracaso de la erradicación de HP. El uso de dosis altas del IBP, de IBP más potentes, de IBP no metabolizados por CYP2C19 o de un P-CAB debe considerarse en casos refractarios a la erradicación de HP. Las duraciones de tratamiento más largas (por ejemplo, 14 vs. 7 días) proporcionan tasas de éxito de erradicación más altas. Las terapias adyuvantes, incluidos los probióticos, tienen un beneficio no comprobado como tratamiento para la infección refractaria por HP, y, por lo tanto, su uso debe considerarse experimental.

CONCLUSIONES

Las guías internacionales recientes para el manejo de HP recomiendan la terapia cuádruple con bismuto o sin bismuto durante 14 días como tratamiento de primera línea para erradicar HP en áreas de alta resistencia a claritromicina y/o metronidazol. Aunque estos esquemas de tratamiento proporcionan tasas de erradicación aceptables, los tratamientos utilizados con varios AB no deben contribuir a futuras resistencias antimicrobianas. La resistencia de HP a los AB ha alcanzado niveles alarmantes en todo el mundo, lo cual repercute en la eficacia del tratamiento para su erradicación. Es necesario establecer redes de vigilancia local para seleccionar los tratamientos de erradicación apropiados para cada región. Una regla básica en el tratamiento de las enfermedades infecciosas

es prescribir de manera empírica solamente las terapias en las que su alta efectividad local haya sido demostrada y confirmada. Los tres enfoques para identificar dichas terapias son el historial del uso de AB, las pruebas de susceptibilidad y la experiencia personal o local. Sólo los resultados obtenidos localmente son importantes, y las guías o consensos para HP de países o sociedades no locales deben ignorarse, a menos que sus recomendaciones coincidan con la experiencia local. En ausencia de estudios de resistencia bacteriana, la terapia secuencial, la terapia concomitante y los tratamientos basados en bismuto pueden ser las opciones preferidas para el tratamiento de la infección por HP para los pacientes con exposición previa a macrólidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shiotani A, Roy P, Lu H, et al. *Helicobacter pylori* diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:1-19.
2. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112 (2):212-39.
3. Valle Muñoz J, Muñoz Gómez P, Sierra Bernal C, et al. Tailored *Helicobacter pylori* eradication based on prior intake of macrolide antibiotics allows the use of triple therapy with optimal results in an area with high clarithromycin resistance. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111:655-61.
4. Boltin D, Levi Z, Gingold-Belfer R, et al. Impact of previous exposure to macrolide antibiotics on *Helicobacter pylori* infection treatment outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:900-6.
5. Muñoz-Gómez P, Jordán-Castro JA, Abanades Tercero M, et al. Macrolide use in the previous years is associated with failure to eradicate *Helicobacter pylori* with clarithromycin containing regimens. *Helicobacter.* 2018;23:e12452.
6. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology.* 2018;155:1372-82.

7. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71:1724-62.
8. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, et al. The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(3):325-41.
9. Boltin D, Levi Z, Gingold-Belfer R, et al. Impact of Previous Exposure to Macrolide Antibiotics on *Helicobacter pylori* Infection Treatment Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:900-6.
10. Gong Y, Yuan Y. Resistance mechanisms of *Helicobacter pylori* and its dual target precise therapy. *Crit Rev Microbiol*. 2018;44(3):371-92.
11. Graham DY, Liou JM. Primer for development of guidelines for *Helicobacter pylori* therapy using antibiotic stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:973-83.
12. Dore MP, Graham DY, Mele R, et al. Colloidal Bismuth Subcitrate-Based Twice-A-Day Quadruple Therapy As Primary Or Salvage Therapy for *Helicobacter Pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):857-60.
13. Huseyin A, Ali Riza K, Salih B, et al. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017;24(6):e751-e757.
14. Graham DY, Cnaan Y, Maher J, et al. Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* Eradication: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(12):795-802.
15. Kalfus IN, Graham DY, Riff DS, et al. Rifabutin-Containing Triple Therapy (RHB-105) for Eradication of *Helicobacter pylori*: Randomized ERADICATE Hp Trial. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(10):685.
16. Chey WD, Mégraud F, Laine L, et al. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology*. 2022;163:608-29.
17. 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.
18. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151:51-69.

CAPÍTULO 19

Importancia de los centros de excelencia en enfermedad inflamatoria intestinal en Latinoamérica

Guillermo Veitia

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye enfermedades muy complejas y heterogéneas como la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI)¹. La atención de estos pacientes en las unidades de EII requiere la acción coordinada de equipos multidisciplinarios de EII (EMDEII) que aporten una evaluación y tratamiento adecuados, de forma precoz, para evitar así complicaciones que con frecuencia se ven debido al diagnóstico tardío y, en consecuencia, al tratamiento en una fase más avanzada de la enfermedad², 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.

La ventaja de contar con centros de excelencia (COE) en EII impacta en un diagnóstico oportuno, un seguimiento apropiado y un tratamiento especializado con criterios homogéneos, con la finalidad de mejorar la calidad en la atención de los pacientes con EII en Latinoamérica. La desventaja es que algunos países no pueden aplicar estos indicadores ya que no cuentan con clínicas especializadas en EII; sin embargo, tienen servicios de gastroenterología en donde se pueden cumplir los requisitos necesarios como COE.

El mejor entorno de atención para los pacientes con EII puede ser una unidad dedicada a la atención de sus pacientes con criterio de excelencia². Hay una serie de pasos que cualquier unidad de EII puede y debe desarrollar para optimizar el acceso de los pacientes a la atención interdisciplinaria. Se han desarrollado una serie de recomendaciones pragmáticas relacionadas con la optimización de las unidades de EII a través de la discusión en un gran panel de expertos.

La labor de las unidades de EII con sus EMDEII 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. Dichos indicadores deben ser medibles en el momento de evaluar las unidades de EII, para así identificar fortalezas,

debilidades y áreas de mejora. Es necesario disponer de criterios homogéneos y objetivos con el fin de aportar la acreditación que califique las unidades de EII como COE en EII³ en Latinoamérica, propósito que la Organización Panamericana de Crohn y Colitis (PANCCO) se ha trazado, con el objetivo de lograr que la atención prestada a los pacientes con EII sea de primera calidad.

En España existe la experiencia positiva de creación de COE en EII, encomiable labor desarrollada por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa³ (GETECCU), un ejemplo que la 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 trabajado 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 al GETECCU para alcanzar esa meta en nuestros países latinoamericanos.

El punto de partida del 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*³, en donde se identifica un conjunto de indicadores de calidad básicos que podrían ser útiles para la evaluación y certificación de las unidades de atención integral. Posteriormente, el GETECCU publicó un documento con el resultado de la normalización de dichos indicadores.

Esta norma creada por el 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 sus puntos críticos.

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 de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: PANCCO-GETECCU*⁴, cuyo objetivo fue establecer un consenso para la evaluación de los criterios de aprobación que debe cumplir una unidad de EII a nivel latinoamericano para ser considerada un COE.

El consenso está constituido por 52 enunciados⁴ divididos en tres tipos: de estructura, de proceso y de resultados. Por su importancia señalaremos aspectos relevantes de cada grupo.

En primer lugar, destacan los siguientes indicadores de estructura del COE:

- El COE debe 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).
- Ha de estar afiliado a un hospital con servicio de urgencias e imágenes^{5,6}, donde se realicen estudios de enterotomografía, entero-resonancia magnética (RM) y, a futuro, ecografía intestinal.
- Tiene que 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 experta en EII, con equipos de alta definición y de cápsula endoscópica y enteroscopia para el diagnóstico y tratamiento de estenosis intraluminales menores de 4 cm.
- Debe disponer de un EMDEII con coloproctólogo, radiólogo con experiencia en enterotomografía y entero-RM, patólogo enamorado de la EII con formación en el diagnóstico histológico de la CU, la EC y la CI, así como en el necesario diagnóstico diferencial anatomopatológico.
- Además, debe seguir las guías nacionales o latinoamericanas sobre el diagnóstico y tratamiento de la EII, disponer de protocolos para el tratamiento de la EII en pacientes de consulta y hospitalizados y tener una metodología para determinar la satisfacción del paciente.

Uno de los aspectos más importantes dentro de estos indicadores de estructura es la creación e incorporación

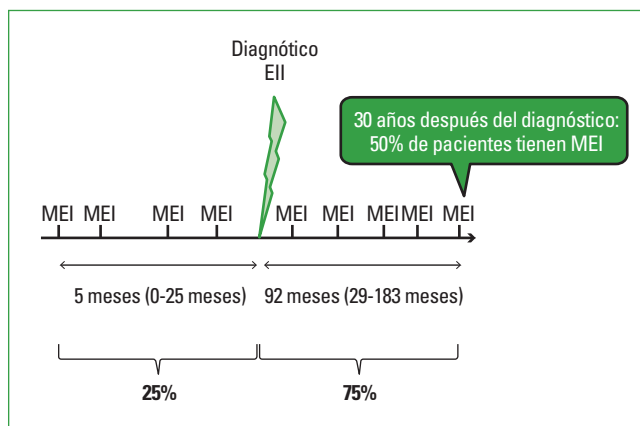


Figura 1. Manifestaciones extraintestinales en EII. (adaptado de Vavricka, et al.⁸).

de EMDEII⁷ que evalúen en conjunto de manera integral a los pacientes con CU y EC, dadas la complejidad de estas enfermedades y la presencia en un alto porcentaje de pacientes de manifestaciones extraintestinales (MEI)^{8,9}, que se pueden ver hasta en un 50% de ellos en el curso de su enfermedad y que requieren la participación de un grupo de especialistas que deben evaluarlos exhaustivamente con el fin de obtener los objetivos propuestos como el diagnóstico precoz, la remisión profunda y la evaluación adecuada de las MEI (Fig. 1).

Para ello, son necesarios un manejo multidisciplinario y un cuidado continuo. El equipo mínimo de EII debe incluir enfermera, gastroenterólogo, patólogo, radiólogo, cirujanos, nutricionista, psicólogo y especialistas en el manejo de estomas. 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 cuidado².

Este equipo debe ser ampliado con otras especialidades que se requerirán en cualquier momento en que se presente la necesidad de su evaluación^{10,11}.

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 son y serán afectados por estas enfermedades.

Las unidades especializadas en EII son servicios necesarios en todos los hospitales donde se evalúan pacientes con estas complejas enfermedades con la finalidad de proporcionarles la atención y el cuidado que 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 hospitalarias¹².

Las unidades 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 la participación de tres o cuatro gastroenterólogos y uno o dos profesionales de enfermería especializados en EII.

Además, debido a que en un porcentaje de casos se ven MEI (6-47%) y complicaciones relacionadas con la misma enfermedad o asociadas a un estado de desnutrición o a los efectos adversos de las terapias que reciben, es necesario contar con la participación y colaboración de diferentes especialidades médicas. Disponer de una atención multidisciplinaria¹³ de estas características permite actuar con rapidez frente a estas situaciones u otros problemas generados durante el transcurso de la enfermedad (Fig. 2).

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 (teléfono o correo electrónico) para hacer seguimiento, facilitar información, resolver casos de baja complejidad y derivar al especialista cuando 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).

En cuanto a las estrategias a utilizar para mejorar la adherencia al tratamiento, el papel de la enfermera EII dentro del EMDEII es fundamental en la parte educativa de los pacientes y para mantener una comunicación permanente con ellos a través de mensajes o llamadas telefónicas (Fig. 3), lo cual forma parte del servicio de excelencia que se les debe brindar insistiendo siempre en la importancia de la adherencia al tratamiento, que llevará a esa mejoría que, sin un cumplimiento estricto, no se logra.



Figura 3. Enfermera EII.

Revisando de manera breve la función de los demás miembros del equipo multidisciplinario, podemos destacar que es indispensable la presencia de un buen patólogo formado en el área para establecer el mejor diagnóstico luego de haberle informado en detalle del procedimiento endoscópico realizado, los hallazgos obtenidos y las tomas de biopsias realizadas. Es de especial relevancia establecer con los patólogos de 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 la EII, la información de anatomía patológica es de gran valor.

En vista de que el 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 la piel hace que el dermatólogo sea un miembro importante del equipo de EI. 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 la CU, debe ser evaluado por un nutricionista adscrito al grupo. La teoría psicósomática también puede jugar un papel importante en la fisiopatología de la EI, por lo que psicólogos y psiquiatra deben incorporarse en 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 los 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 enfermedades con un fuerte impacto en la calidad de vida del paciente, que afectan a sus relaciones personales y pueden 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 resulta 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 aconseja seguir una alimentación saludable con técnicas de cocción sencillas.

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, como por ejemplo en EE.UU., España y Reino Unido. Dentro de estas prácticas destacan las siguientes:

- El paciente como centro del modelo asistencial.
- La oferta de cuidado a nivel local.
- La introducción de equipos multidisciplinarios.
- 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 EI 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 de esta enfermedad, por lo que se tienden a ignorar las necesidades de los pacientes¹³. 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 enfermedad¹⁴. 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 EI. Estos factores impactan negativamente en la calidad de vida del paciente y generan repercusiones tanto en su 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 les resulta 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 son los viajes de ocio o profesionales, principalmente aquéllos que requieren de varias horas; muchos pacientes de entrada los descartan por su condición. Para todos aquéllos 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 a 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 EI es una enfermedad 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. En la actualidad, 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 enfermedades 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. Por otro lado, 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 complicación. 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 presentes 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, en algunos países se ha impulsado la creación de unidades especializadas en EII. 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 éstos se incluyen los hospitales con consultas y los 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 también intervienen 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; son fundamentales en la educación del paciente sobre la importancia de una muy buena adherencia al tratamiento y las medidas generales que se le recomiendan, así como en el cumplimiento de todo el esquema de vacunación que deben recibir, principalmente en las unidades especializadas, así como en los hospitales donde hay unidades de EII y en los hospitales de día¹⁴. Cabe destacar que en la actualidad no existen pautas definidas para la formación de estos profesionales, que en muchos casos se han autoformado a través de la experiencia adquirida en el día a día. Así pues, es necesario facilitar las herramientas para asegurar una formación que promueva y asegure la especialización y, en consecuencia, 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 y, además, 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, y muchas veces se pueden evitar con un control y seguimiento estrictos.
- Aumentar la concienciación social sobre la enfermedad. A pesar de su creciente prevalencia e incidencia en la población, la EII sigue siendo desconocida para la sociedad en general. Es necesario promover una mayor concienciación social de la EII incluyendo información sobre sintomatología, factores de riesgo, epidemiología, opciones asistenciales y tratamientos disponibles, así como sobre el alto impacto que tiene en los pacientes y su entorno.

En cuanto a los indicadores de proceso¹⁵⁻¹⁷, el COE debe disponer de un registro de todos los pacientes con EII y de un programa de vigilancia del cáncer colorrectal en estos pacientes, en consonancia con lo indicado en las guías internacionales.

Las decisiones de asistencia complejas, incluida la indicación de cirugía, deben tomarse con el EMDEII. 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 COE han de participar en actividades de formación sobre la EII y llevar a cabo proyectos de investigación sobre la enfermedad o participar en ellos.

Antes de iniciar un tratamiento con un fármaco biológico, inhibidores de moléculas pequeñas o inmunosupresores, debe hacerse una evaluación completa pretratamiento que incluya pruebas de detección de la tuberculosis de acuerdo con las recomendaciones vigentes, así como pruebas de detección de la hepatitis B, la hepatitis C y el VIH. Es de suma importancia que todos los pacientes con EII sean vacunados contra la hepatitis B y el herpes zóster si no cuentan con el antecedente de infección previa. Nunca hay que olvidar que en los pacientes con CU 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 un 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 el antígeno de superficie de la hepatitis B deben recibir fármacos antivirales mientras son tratados con una terapia biológica o un inhibidor de moléculas pequeñas.

Todos los pacientes con EII que han recibido dos o más ciclos de esteroides en un año deben haber contemplado un tratamiento con un fármaco inmunomodulador/biológico/inhibidor de moléculas pequeñas.

En los pacientes con recaída grave de CU que no responden a los esteroides intravenosos, debe iniciarse un tratamiento con ciclosporina o infliximab en un plazo de 3-5 días.

Debe indicarse una 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.

En la historia clínica debe documentarse que el paciente ha recibido la información adecuada sobre los beneficios y riesgos del tratamiento biológico o inmunosupresor antes de iniciarlo.

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 anual¹⁸ 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 Quantiferon Gold (según disponibilidad) o prueba cutánea de derivado proteico purificado anual¹⁸.

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 año¹⁹⁻²¹.

Debe documentarse en la historia clínica que el paciente ha recibido la información adecuada respecto a beneficios y riesgos antes de la cirugía¹⁹⁻²¹.

El COE debe contemplar y brindar un manejo integral en aspectos reproductivos de las pacientes con EII. Los pacientes en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado en el COE respecto a heredabilidad, fertilidad, embarazo y lactancia²²⁻²⁴.

Las pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas o biológicos deben mantener este tratamiento durante el embarazo²²⁻²⁴. El rechazo del tratamiento debe ser documentado.

En relación con los indicadores de resultados¹⁹⁻²¹, cabe destacar los siguientes:

- En los pacientes con EII a los que se les practican intervenciones quirúrgicas electivas, las tasas de morbilidad grave que requieren ingreso en una 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 COE.

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

Luego de revisar los aspectos clave 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 de EII como COE en EII, que cumplan de forma estricta con los indicadores de estructura, proceso y resultados ya enunciados.

Para finalizar, es necesario responder a dos preguntas que muchas veces se formulan:

- ¿Por qué acreditar mi unidad de EII como centro de excelencia? Porque debemos brindar a nuestros pacientes un servicio de excelencia con una evaluación

integral realizada por un EMDEII que proporcione, en las mejores condiciones posibles, la atención integral que necesitan, proporcionándoles así una mejor calidad de vida.

- ¿Cuáles son los pasos a seguir para acreditar una unidad de EI como COE? Conociendo los indicadores de excelencia de estructura, proceso y resultados, podemos evaluar la posibilidad cierta de postular nuestras unidades EI para que sean acreditadas como COE en EI. Se hace la solicitud a la PANCCO a través del correo pancco.org@gmail.com y se recibe el asesoramiento necesario para la solicitud de la acreditación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Las Condes*. 2019;30:262-72.
2. Louis E, Dotan I, Ghosh S. Optimising the Inflammatory Bowel Disease Unit to Improve Quality of Care: Expert Recommendations. *J Crohns Colitis*. 2015; 9:685-91.
3. 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.
4. Yamamoto-Furusho JK, Andrade D, Barahona J, et al. Latin American consensus on the quality indicators for comprehensive care clinics for patients with inflammatory bowel disease: PANCCO-GETECCU. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2022;87:89-102.
5. Kapasi R, Glatler 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.
6. 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.
7. Lee CK, Melmed GY. 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.
8. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M. Extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1982-92.
9. Luzoro A, Sabat P, Guzmán L, et al. Manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Las Condes*. 2019;30:305-14.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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):118-27.
14. 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.
15. Kapasi R, Glatler 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCOESCP consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:1-16.
21. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:4-25.
22. 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.
23. Bitton A, Vutcovici M, Lytyak E, et al. Selection of quality indicators in IBD: Integrating physician and patient perspectives. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:403-9.
24. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidencebased 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 **20**

Tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática grave

Raquel Yazmin López Pérez y Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

INTRODUCCIÓN

La historia natural de la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) sigue un curso clínico caracterizado por un inicio gradual o repentino de diarrea crónica de tipo inflamatorio, acompañada de dolor abdominal y hematoquecia, con síntomas que pueden incluir fiebre, pujo, tenesmo, urgencia e incontinencia fecal.

La mayoría de los pacientes tienen un curso crónico de la enfermedad remitente y recidivante con un riesgo acumulativo de recidiva a los 10 años del 70-80%^{1,2}.

El patrón de recaídas puede ser diferente en cada paciente: recaída rara (menos de una recaída al año), común (más de dos recaídas al año) o continua (síntomas persistentes de la CUCI activa sin un periodo de remisión).

La estrategia de manejo de la colitis ulcerosa grave aguda ha evolucionado durante la última década y ha pasado de estar completamente restringida a opciones de esteroides intravenosos o colectomía a incluir en la actualidad terapias de rescate como ciclosporina e infliximab³.

DEFINICIÓN DE COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA GRAVE

En el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal se define como recaída la exacerbación de los síntomas en un paciente con CUCI establecida que había estado en remisión clínica espontáneamente o después de un tratamiento médico⁴. Se considera que un paciente tiene una exacerbación grave de la enfermedad cuando cumple con criterios de severidad en la evaluación inicial con escalas validadas. Una de las más utilizadas es la clasificación de Truelove y Witts (Tabla 1), que dicta como exacerbación grave de la CUCI la presencia de ≥ 6 deposiciones con sangre al día, con uno o más de los cuatro criterios adicionales: hemoglobina (Hb) < 10 g/dl, velocidad de sedimentación globular (VSG) > 30 mm/h o proteína C reactiva (PCR) > 30 mg/l, fiebre > 37.8 °C y

Tabla 1. Clasificación de Truelove y Witts para evaluar la actividad de la enfermedad*

Puntuación	3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de evacuaciones	> 6	4-6	< 4
Sangre en las evacuaciones	+++/+++	+	-
Cifras de Hb			
Hombre	< 10	10-14	> 14
Mujer	< 10	10-12	> 12
Albumina (mg/dl)	< 3	3-3.2	> 3.2
Fiebre (°C)	> 38	37-38	< 37
Taquicardia	> 100	90-100	< 90
VSG	> 30	15-30	< 15
Leucocitos	> 13	10-13	< 10
Potasio	< 3	3-3.8	> 3.8

*Se consideran los siguiente puntajes para estadificar la severidad del cuadro: remisión: < 11 puntos; actividad leve: 11-15 puntos; actividad moderada: 16-21 puntos; actividad grave: > 21 puntos.

taquicardia > 90 latidos/min. Una puntuación dictada mayor de 6 puntos ayuda a discernir un cuadro de exacerbación grave en la CUCI.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA GRAVE

Se ha descrito que el 20% de los pacientes con diagnóstico de CUCI tendrán al menos un cuadro de exacerbación grave en el curso de su enfermedad, cuadro clínico en el cual se pueden sumar a los síntomas de actividad datos de alarma como pérdida de peso y fiebre^{5,6}.

También se conoce que el riesgo acumulativo de colectomía a 5 y 10 años es del 10-15% y puede incrementar con los cuadros de exacerbación grave; por tanto, la intervención oportuna y la terapia adecuada impactan en los desenlaces de morbilidad de estos pacientes.

Tabla 2. Índices de actividad de la CUCI**Índice de actividad de la CUCI**

- Combina los síntomas reportados por pacientes, la apariencia endoscópica y la actividad de la enfermedad

UCEIS

- Usa la combinación de síntomas clínicos en pacientes con CUCI e incluye patrón vascular, sangrado, erosiones y úlceras
- Correlaciona con la actividad de la enfermedad y se puede usar para predecir la respuesta terapéutica en los pacientes

Score clínico de Mayo

- Usa la combinación de síntomas clínicos, endoscópicos y aspectos de calidad vida en pacientes con CUCI y población pediátrica
- Muestra una buena correlación con la calprotectina fecal, la PCR y la VSG

Índice simplificado de la actividad de la colitis

- Usa sólo síntomas clínicos:
 - Muestra una correlación fuerte-moderada con la actividad endoscópica (subscore de Mayo)
 - Muestra una buena correlación con la calprotectina fecal y la PCR

Score modificado de Baron

- Usa una combinación de variables endoscópicas que incluyen: patrón vascular, granularidad, hiperemia, friabilidad, ulceración y sangrado

Nuevo índice integral de la actividad de la colitis ulcerativa de Yamamoto Furusho

- Usa una combinación de parámetros clínicos, endoscópicos, histológicos y marcadores bioquímicos para establecer el grado de actividad de la enfermedad
- Provee una evaluación más objetiva de la actividad de la enfermedad empleando múltiples variables

Índice de severidad de la colonoscopia

- Usa una combinación de variables endoscópicas: patrón vascular, granularidad, hiperemia, friabilidad, ulceración y sangrado
- Provee una puntuación simple y precisa

Índice de Walmsley

- Índice no invasivo usado para la actividad de la CUCI
- Usa una combinación de parámetros clínicos y de laboratorio que incluye Hb, hematocrito, conteo de plaquetas, albúmina sérica y VSG

EVALUACIÓN INICIAL EN LA EXACERBACIÓN DE LA COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA

La atención de un cuadro de exacerbación grave en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal debe hacerse con el paciente hospitalizado. Los objetivos de la hospitalización son mejorar notablemente los síntomas, el manejo de la transición a un tratamiento ambulatorio y prevenir complicaciones.

Inicialmente, los médicos involucrados en el manejo deben determinar el fenotipo y la gravedad del cuadro de exacerbación de la enfermedad para poder proporcionar una terapia médica óptima que tenga como resultado, tras la fase de inducción, mantener la remisión de la enfermedad.

Por tanto, el primer paso en la evaluación del paciente con sospecha de actividad de CUCI es establecer el grado de actividad de la enfermedad; para ello es posible utilizar varias escalas que establecen el grado de actividad usando diversos criterios, entre los que se describen parámetros clínicos, endoscópicos, histológicos y de biomarcadores (Tabla 2).

Entre estos índices se encuentra el nuevo índice integral de Yamamoto Furusho, validado en población mexicana, que establece una puntuación mayor de 21 para la exacerbación grave de la enfermedad. Este índice, a diferencia de otros *subscores*, incluye la actividad

endoscópica e histológica como parámetro de evaluación, y por ello genera una evaluación más objetiva de la actividad de la enfermedad al usar múltiples variables⁷.

Al evaluar a un paciente por las causas de la exacerbación de la actividad de la enfermedad, todos los consensos recomiendan realizar un estudio infeccioso, que ayude a descartar infecciones bacterianas como *Clostridium difficile*, e indagar sobre otros factores que pueden estar contribuyendo a la actividad de la enfermedad, como el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y el abandono reciente del hábito de fumar.

TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA GRAVE

El tratamiento médico de los brotes de actividad de la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), además de las medidas generales, debe tener en cuenta tres factores que impactarán en su evolución: la gravedad, la extensión de la enfermedad definida en la clasificación de Montreal (Fig. 1) y la historia clínica personal de cada paciente. Estos factores determinarán las decisiones terapéuticas, farmacológicas, generales, nutricionales o quirúrgicas.

Desde el momento del ingreso hospitalario es importante establecer la estrategia con metas a corto, mediano y largo plazo en la evolución del paciente con el

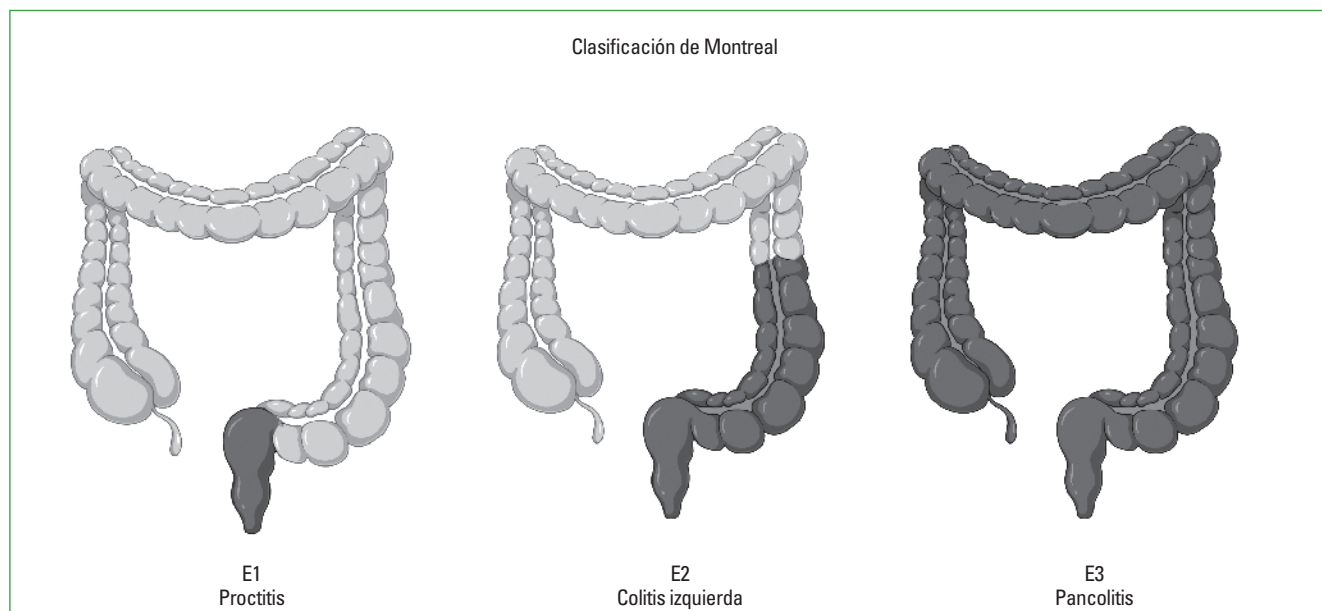


Figura 1. Clasificación de Montreal para extensión de la CUCI.

seguimiento de un equipo de multiespecialistas, incluido el cirujano colorrectal.

El tratamiento de la exacerbación grave se debe iniciar con corticoides sistémicos por vía intravenosa, si no existe una contraindicación absoluta. El equipo de Truelove y Witts demostró que el uso de cortisona a dosis de 100mg cada 8 h seguido de un esquema de reducción por 6 semanas disminuyó un 24% la mortalidad en pacientes con exacerbación grave de CUCI⁸.

Estudios subsecuentes han mostrado que los esteroides intravenosos reducen la morbimortalidad en esta población de pacientes. Fueron efectivos como tratamiento de primera línea para la CUCI severa aguda, con remisión clínica en 36 de 49 pacientes (73.5%) después de cinco días de tratamiento⁹. Actualmente la dosis establecida para el tratamiento de CUCI grave es de 1 mg/kg de prednisona/día o 60 mg/día de metilprednisolona y no se ha mostrado mayor beneficio de uso de dosis mayores a 60 mg/día.

Hasta el momento los estudios no han encontrado diferencias en la eficacia y seguridad al comparar formas de administración en dosis única o dividida ni en la administración intravenosa en infusión¹⁰. Se han utilizado esteroides intravenosos como hidrocortisona 200-400 mg/día, aunque algunas unidades prefieren metilprednisolona 40-60 mg/día, debido a su menor actividad mineralocorticoide, reduciendo la probabilidad de edema e hipertensión; se han comparado estos tratamientos sin diferencias significativas¹¹.

Respecto a la infusión intravenosa continua de corticosteroide, se encontró que logra una concentración

plasmática más alta de fármaco que la dosis intravenosa intermitente, sin otorgar beneficio adicional. No existe diferencia en las tasa de colectomía con el uso de diferentes esteroides.

En pacientes con tenesmo o pujo rectal importante, el tratamiento tópico asociado es clave para lograr una mejoría de los síntomas rectales; por lo tanto, se recomienda sumar la terapia tópica al tratamiento general.

Todo paciente con ingreso hospitalario por exacerbación grave de CUCI, amerita valoración por nutrición clínica para establecer el tipo de nutrición enteral o parenteral que lo beneficia (Fig. 2).

El tromboembolismo es una de las principales causas de mortalidad en el contexto de exacerbación grave y se sabe que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un riesgo 2-3 veces mayor de desarrollar un tromboembolismo venoso al compararlos con la población general. Se ha reportado incremento en riesgo de tromboembolismo en pacientes con exacerbación grave de CUCI¹². Y previamente se demostró que la enfermedad activa aumenta este riesgo: el grupo de Grainge documentó que algún grado y exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal se asociaba con el riesgo alto (*hazard ratio*: 8.4; IC 95%: 5.5-12.8) de tromboembolismo en comparación con los pacientes en remisión. También influye la extensión de la enfermedad, puesto que hasta el 71% de los pacientes con CUCI y tromboembolismo tenían pancolitis¹³.

Por el mayor riesgo de tromboembolismo en pacientes hospitalizados con EII, incluidos aquéllos hospitalizados

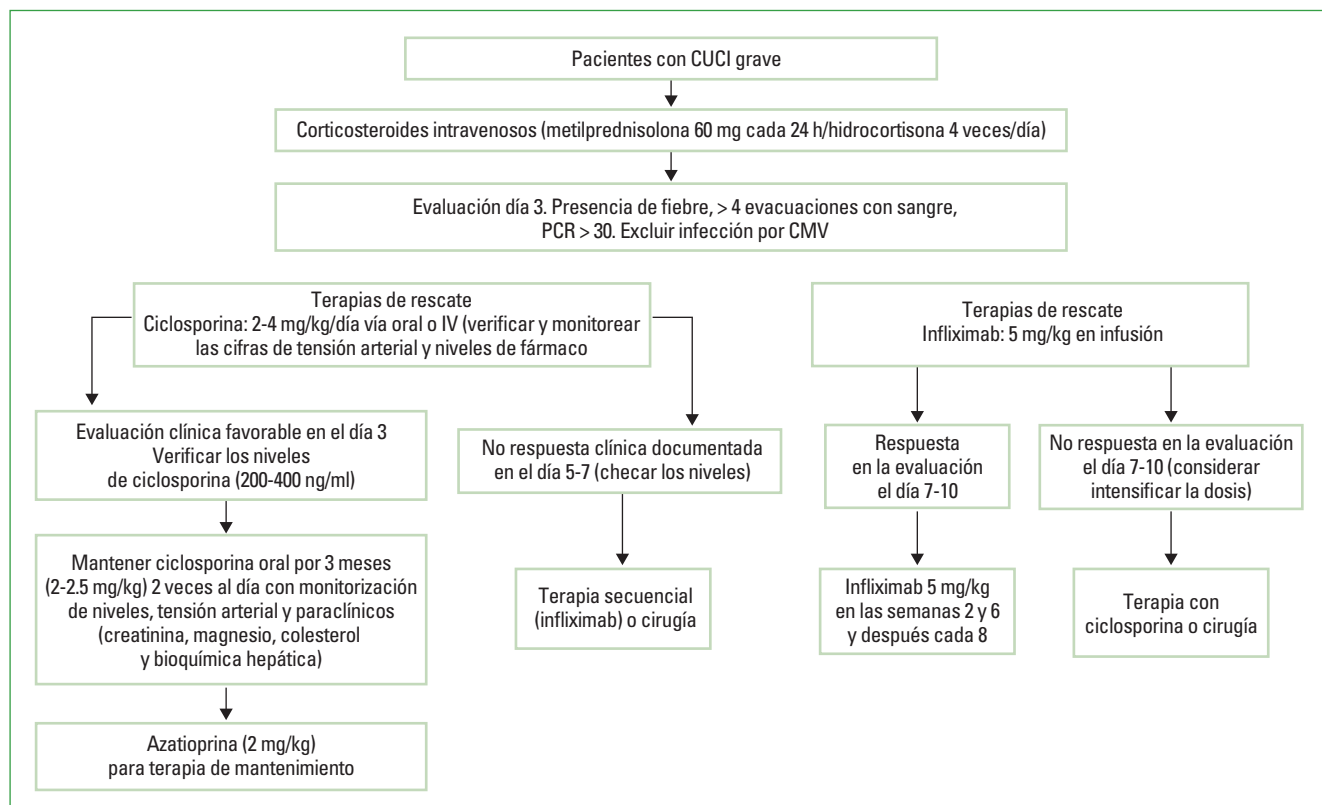


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la colitis ulcerativa grave.

por razones distintas a una exacerbación de la enfermedad, se recomienda la tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular en todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con actividad grave y en escenario hospitalario.

Tamizaje para oportunistas

En la evolución de la respuesta de los sujetos con CUCI grave hasta el 20-40% de los pacientes pueden requerir terapia de rescate en un corto tiempo. Una de las intervenciones que deben considerarse desde el ingreso es el estado del tamizaje para oportunistas para poder establecer sin demora la terapia de rescate ante la falla a los esteroides. Para este tamizaje es necesario solicitar serologías de citomegalovirus (CMV) (inmunoglobulina G [IgG]), virus de la hepatitis B (HBsAg, HBcAc, HBsAc) y virus de Epstein-Barr (IgG). Y para determinar la presencia de tuberculosis latente puede realizarse la prueba de la tuberculina (con *booster* en caso de tratamiento inmunosupresor de base si la prueba inicial es negativa), de preferencia el test de interferon gamma (por ejemplo, Quantiferon®), que debe complementarse con un estudio de imagen pulmonar, una radiografía de tórax o una tomografía simple¹⁴.

Evaluación radiográfica y endoscópica

Otro de los estudios de evaluación inicial que debe realizarse en pacientes con exacerbación grave es la radiografía simple de abdomen, de forma ideal una tomografía simple y con contraste hidrosoluble para descartar de forma temprana las complicaciones (perforación cólica o megacolon tóxico). Y desde el ingreso debe completarse o tenerse en consideración en la evolución de las primeras 48 h y con estabilidad del paciente el estudio de rectosigmoidoscopia con toma de biopsias, para buscar CMV o patógenos detonantes del cuadro de exacerbación^{15,16}.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

El monitoreo de la evolución del paciente debe realizarse diariamente, con un diario de síntomas, número y características de las evacuaciones. La respuesta a los corticoides debe valorarse continua y específicamente tras los primeros tres días de tratamiento. Existen diversas escalas (Tabla 3) que permiten predecir el riesgo de no respuesta al tratamiento con esteroides y el riesgo de colectomía y que consideran la determinación de reactantes

Tabla 3. Predictores de falla al tratamiento en la CUCI

Índice	Parámetros
Oxford	Frecuencia de evacuaciones > 8 al día o más de 3 al día con PCR > 45 en el día 3 de esteroides intravenosos
Lindgren	PCR sérica \times 0.14 (número de evacuaciones en el día 3 de uso de corticoides intravenosos)
Ho	Frecuencia de las evacuaciones, dilatación del colon, niveles de albúmina sérica (corte > 4 por día en el día 3 del corticoide intravenoso)
Seo	Frecuencia de evacuaciones, evacuaciones nocturnas, dolor abdominal
Jain	UCEIS > 6 puntos y calprotectina fecal > 1,000 pd/g en el día 3 de corticoides intravenosos

de fase aguda sumados a la exploración y anamnesis del paciente para evaluar la respuesta.

La persistencia de un elevado número de deposiciones (> 6 al día) con sangre, junto a niveles elevados de PCR (> 45 mg/dl) a las 72 h, permite pronosticar de manera temprana con gran exactitud (> 80%) la refractariedad a los corticoides¹⁶.

Otros factores que se han asociado a tasas mayores de colectomía son el género masculino, la extensión de la CUCI y el tabaquismo. Un metaanálisis que incluyó 20 estudios observaron estas constantes como factores de riesgo independiente para colectomía¹⁷.

En los pacientes sin respuesta al tratamiento en ese momento, debe descartarse una infección cólica activa por CMV, con histología, inmunohistoquímica y/o PCR en el tejido, pues existe evidencia de que en los pacientes con CMV la infección y la colitis aguda grave son más resistentes al tratamiento con corticosteroides que en los pacientes no infectados. En un metaanálisis reciente que ha utilizado datos de 1,306 sujetos, se observó que el 52.9% de los pacientes del grupo positivo para CMV tenían resistencia a los esteroides frente al 30.2% de los pacientes del grupo negativo para CMV. El riesgo de resistencia a esteroides se presenta más en pacientes con infección por CMV¹⁸.

Se ha demostrado que la terapia antiviral mejora significativamente la tasa libre de colectomía a los 30 días, beneficio que se mantiene hasta los 70 meses ($p < 0.01$). Por tanto, en todo paciente con infección con CMV es necesario el inicio de la terapia antiviral.

Las recomendaciones de la *European Crohn's and Colitis Organisation* establecen como tratamiento ganciclovir intravenoso 5 mg/kg dos veces al día durante 3-5 días seguido de valganciclovir oral 900 mg por vía oral dos veces al día durante 2-3 semanas. En caso de resistencia o mielotoxicidad por ganciclovir la opción es foscarnet durante 2-3 semanas^{19,20}.

Si no existe infección por CMV, ante la no respuesta al tratamiento con esteroides intravenoso, es necesario iniciar una terapia de rescate sin demorar más allá del quinto día de refractariedad al corticoide.

Tratamiento de rescate: uso de ciclosporina y antifactor de necrosis tumoral alfa

Dentro de las terapias de rescate como opciones de tratamiento en los pacientes con CUCI, existen las siguientes alternativas: ciclosporina, infliximab o colectomía. Para seleccionar cuál de las terapias de rescate es la óptima en cada individuo es necesario considerar los factores particulares de cada paciente y la experiencia del centro hospitalario.

Ciclosporina

La elección del uso de ciclosporina se considera en pacientes con falla al uso previo de tiopurinas o tuberculosis latente. Las contraindicaciones para el uso de ciclosporina incluyen: hipertensión arterial grave, insuficiencia renal, hipocolesterolemia (menor de 90) y niveles bajos de magnesio por el riesgo de convulsiones.

La dosis recomendada para la ciclosporina intravenosa es de 2-4 mg/kg de peso/día. La presentación oral es una alternativa a la intravenosa si no se cuenta con ésta. La fase de inducción debe mantenerse durante 7-14 días, junto con la administración de corticoides endovenosos, que pueden descenderse de manera rápida si existe una respuesta favorable. La monitorización del uso de ciclosporina debe realizarse con la medición de los niveles de fármacos. Los ajustes de dosis se realizan de acuerdo con los niveles de fármaco medidos cada 48-72 h para alcanzar los niveles terapéuticos de 200-200 ng/ml, la medición de la tensión arterial y el perfil analítico para vigilar los efectos adversos asociados.

Una vez alcanzada la remisión, la terapia debe continuar en promedio de tres a como máximo seis meses, sumando un inmunomodulador para continuar el mantenimiento con éste o cambiando a una terapia biológica²¹.

Si el paciente recibe triple inmunosupresión que incluya la suma de una tiopurina, ciclosporina y prednisona

mayor a 20 mg/día, es necesario la profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii*, que algunos consideran indicada también en el caso del infliximab.

Infliximab

Hay evidencia que muestra la seguridad y efectividad del uso de infliximab como terapia de rescate en la colitis ulcerativa grave para inducir la remisión. La dosis más frecuente es de 5 mg/kg de peso con esquema en las semanas 0, 2 y 6 y después cada ocho semanas.

La administración de infliximab incrementa la frecuencia de pacientes que logran la remisión (OR: 2.8; IC 95%: 1.89-4.14) o una respuesta clínica a corto y largo plazo (OR: 4.01 e IC 95%: 3.08-5.23 para los 3 meses y OR: 3.53 e IC 95%: 2.55-4.89 para los 12 meses²²).

Se puede considerar el esquema intensificado de infliximab como terapia de rescate. Cuando se compara la administración de infliximab a dosis de 5 mg/kg versus 10 mg/kg como dosis de inducción, hay poca o ninguna diferencia en la frecuencia de colectomía (OR: 0.30 e IC 95%: 0.08-1.15 al mes; OR: 0.37 e IC 95%: 0.12-1.16 a los tres meses y OR: 0.53 e IC 95%: 0.19-1.45 a los 12 meses). Por ello actualmente no se sugiere el uso rutinario de un esquema intensificado de infliximab en pacientes con CU grave²².

Existen varios estudios que comparan el uso de ciclosporina y infliximab, y muestran que tienen una eficacia muy similar para disminuir la necesidad de colectomía, con rescate hasta en el 60% de los pacientes en ambos tratamientos cuando se inician de forma oportuna.

El estudio CYSIF incluyó a 115 pacientes asignados al azar para recibir ciclosporina o infliximab. A los tres meses de seguimiento, ciclosporina e infliximab tuvieron tasas de colectomías similares: 17 y 21%, respectivamente. La tasa de colectomía se mantuvo similar a los cinco años de seguimiento: 39% para el uso de ciclosporina versus 35% para el uso de infliximab. No obstante, otro desenlace reportado fue que casi un 50% de los pacientes en rescate con ciclosporina necesitaban cambiar a infliximab dentro del primer año. El uso posterior de infliximab podría justificar la evolución más favorable a largo plazo²³. Estos datos han sido replicados por el estudio CONSTRUIR en 270 pacientes en Reino Unido.

Tanto en el caso de utilizar ciclosporina como infliximab el paciente recibirá inmunosupresión con tiopurinas simultáneamente (en el primer caso con intención de ser el tratamiento de mantenimiento posterior y en el segundo para mejorar los resultados y disminuir la inmunogenicidad).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La terapia de rescate más aceptada es iniciar el tratamiento de exacerbación grave de la CUCI: infliximab o ciclosporina, especialmente en pacientes que ya han recibido corticoides orales sin respuesta. Sin embargo, al no contar con el recurso o ante las condiciones de urgencias previamente citadas, la colectomía es el tratamiento de elección. Ésta constituye siempre una alternativa en el brote grave corticorrefractario, sobre todo en caso de falta de respuesta (o contraindicación) a la terapia de rescate. Estaría especialmente indicada ante una historia prolongada de CUCI mal controlada y/o presencia de displasia en controles previos, y a veces es necesaria ante la aparición de un megacolon tóxico o una hemorragia masiva, como indicaciones de urgencia.

CONCLUSIONES

Las terapias de tratamiento en la CUCI grave han impactado en la morbimortalidad de la enfermedad. Reconocer de forma oportuna el grado de severidad de un cuadro de exacerbación es prioritario para establecer la terapia correcta. En el contexto de CUCI grave resistente a los corticoides no debe demorarse la intervención con terapias de rescate.

Actualmente, se encuentran en fase de aprobación diversas moléculas que podrían abrir un panorama de oportunidad en el tratamiento de los pacientes con CUCI grave.

BIBLIOGRAFÍA

- Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al.; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(4):431-40.
- Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, et al. Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year – results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005–2009. *J Crohns Colitis.* 2014;8(3):215-2.
- Kedia S, Ahuja V, Tandon R. Management of acute severe ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;15(4):579-88.
- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la PanAmerican Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Méx.* 2017;82(1):46-84.
- Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(3):343-56.e3.
- Jeuring SF, Bours PH, Zeegers MP, et al. Disease Outcome of Ulcerative Colitis in an Era of Changing Treatment Strategies: Results from the Dutch Population-Based IBDSL Cohort. *J Crohns Colitis.* 2015;9(10):837-45.
- Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013;145(5):996-1006.
- Yamamoto-Furusho JK, Bozada-Gutiérrez KE, Sánchez-Rodríguez A, et al. Validación de un nuevo índice integral de enfermedad para evaluar el grado de actividad en pacientes mexicanos con colitis ulcerosa: un estudio de cohorte prospectivo. *Rev Gastroenterol Méx.* 2019;84(3):17-325.

9. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Brit Med J*. 1955;2:1041-8.
10. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030.
11. Islam MS, Grainger SL. Do we know how to use corticosteroids in acute severe ulcerative colitis? *Frontline Gastroenterol*. 2012;3(4):248-51.
12. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(12):1231-41.
13. Weng MT, Park SH, Matsuoka K, et al. Incidence and Risk Factor Analysis of Thromboembolic Events in East Asian Patients With Inflammatory Bowel Disease, a Multinational Collaborative Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24:1791-800.
14. Lewin S, Velayos FS. Day-by-Day Management of the Inpatient with Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16(9):449-57.
15. Lv YL, Han FF, Jia YJ, et al. Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease, especially steroid-resistant inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2017;10:511-9.
16. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:443-68.
17. 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.
18. Eronena H, Oksanen P, Jussilac A, et al. Long-term outcomes of patients with acute severe ulcerative colitis treated with cyclosporine rescue therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2022;1-6.
19. Viscido A, Papi C, Latella G, et al. Has infliximab influenced the course and prognosis of acute severe ulcerative colitis? *Biologics*. 2019; 13:23-31.
20. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed method, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):15-24.
21. De Simone B, Davies J, Chouillard E, et al. WSES-AAST guidelines: management of inflammatory bowel disease in the emergency setting. *World J Emerg Surg*. 2021;16:23.
22. Viscido A, Papi C, Latella G, et al. Has infliximab influenced the course and prognosis of acute severe ulcerative colitis? *Biologics*. 2019;13:23-31.
23. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed method, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):15-2.

CAPÍTULO 21

Estrategia *top-down* versus *step-up* en la enfermedad de Crohn

Guillermo Veitia

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades muy heterogéneas y complejas con un origen multifactorial que comprometen de forma significativa a los pacientes que las sufren, con recaídas frecuentes si no se tratan adecuadamente, manifestaciones extraintestinales en un 50% de las veces durante el curso de la enfermedad y múltiples complicaciones, algunas de ellas severas. Por todo ello es de gran importancia implementar cambios en la estrategia diagnóstica y terapéutica corrigiendo errores que se pueden cometer, como el reconocimiento tardío de la enfermedad, que nos deja consecuencias negativas, y no indicar un tratamiento agresivo temprano cuando está indicado, que nos ayudaría a lograr a proporcionar al paciente una mejor calidad de vida.

Si bien es cierto que la terapia convencional (aminosalicilatos, esteroides, inmunomoduladores)¹ da buenos resultados en un porcentaje considerable de los pacientes, sobre todo en CU, en la EC hay un grupo de pacientes no respondedores a esta terapia convencional, lo cual puede estar relacionado con los factores pronósticos no bien precisados, motivo por el cual, antes de pensar en indicar el tratamiento, después de estar seguros que estamos frente a una EC, debemos establecer los factores de bajo y alto riesgo y, seguidamente, decidir si es un paciente para una terapia convencional (*step-up*) o una terapia «agresiva» *top-down*².

En la medida en que han ido saliendo estudios en el campo de la EII, se han producido cambios en los objetivos del tratamiento de los pacientes con EC. Mientras que anteriormente el tratamiento estaba destinado a mejorar los síntomas, el enfoque ahora está dirigido al logro de la curación mucosa y a la prevención de daño a la pared intestinal. Evitar lesiones estructurales, relacionadas con el tratamiento «agresivo»³, y un uso más temprano de inmunosupresores y productos biológicos en aquel grupo de pacientes de alto riesgo o con factores de mal

pronóstico. El uso de inmunosupresores y biológicos, especialmente en pacientes con EC, ha disminuido las tasas de cirugía y de hospitalizaciones, lo que indica que hay un grupo de pacientes que definitivamente se benefician de un uso tan temprano de estas terapias. En este grupo de pacientes los beneficios superan el riesgo, que, aunque bajo, existe de infecciones, algunas veces graves y malignidades, complicaciones que debemos prevenir con un seguimiento estricto.

La emergencia de una terapia biológica eficaz en el tratamiento de la EC ha llevado a un debate clínico sobre la «estrategia ascendente frente a la descendente». *Step-up* se refiere al enfoque terapéutico clásico, es decir, a la intensificación progresiva del tratamiento a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad. *Top-down* hace referencia a la introducción temprana, en los pacientes con EC con factores de mal pronóstico o alto riesgo, de terapias intensivas, incluidos agentes biológicos con o sin fármacos inmunosupresores o nuevas terapias, con el objetivo de evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida, partiendo del supuesto de que estos fármacos pueden interferir con la historia natural de la enfermedad.

Es importante destacar que esta mejora se puede lograr al revertir la estrategia del tratamiento establecida, pero también se puede alcanzar con un tratamiento de «intensificación» (por ejemplo, comenzar con esteroides tópicos, intensificar hasta esteroide sistémico e ir a inmunosupresores y biológicos). Los pacientes con EC no deben ser subtratados (lo que ocurre con frecuencia) o permanecer en tratamiento prolongado con esteroides, ya que estos fármacos tienen efectos adversos conocidos.

En la actualidad disponemos de un buen grupo de terapias para la EC, como aminosalicilatos, que tienen pocas indicaciones en esta enfermedad a menos que se trate de una afectación colónica localizada, es decir, con compromiso menor de un 20%; corticosteroides orales, tópicos o intravenosos, los cuales están indicados en las crisis, pero nunca como terapia de mantenimiento; los inmunomoduladores, divididos en de rápida acción, como ciclosporina o

Tabla 1. Factores de bajo y alto riesgo en la EC (adaptado de Peyrin-Biroulet, et al. ²⁴)	
Bajo riesgo	Alto riesgo
> 30 años al diagnóstico	< 30 años al diagnóstico
Compromiso anatómico limitado	Extenso compromiso anatómico
Sin enfermedad perianal severa	Enfermedad perianal y/o rectal severa
Úlceras superficiales	Úlceras profundas
Sin cirugía previa	Cirugía previa
Sin enfermedad estenosante penetrante	Enfermedad penetrante y/o estenosante

tacrolimus, o de acción lenta (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato), con un inicio de acción al cabo de unas 12 semanas, motivo por el cual no están indicados en la inducción de la remisión, y las terapias biológicas, que tan buenos resultados aportan en aquellos pacientes con enfermedad moderada o severa⁴, así como las nuevas terapias existentes y muchas otras en investigación. Con toda esta gama de terapias debemos, después de un diagnóstico adecuado, seleccionar el tratamiento a indicar individualizando los casos de acuerdo a los factores pronósticos de cada paciente. Una edad de más de 30 años al diagnóstico, compromiso anatómico limitado, ausencia de enfermedad perianal o rectal severa, presencia de úlceras superficiales, sin cirugías previas y sin enfermedad penetrante o estenosante son factores de bajo riesgo; considerándose factores de alto riesgo o mal pronóstico: edad menor de 30 años al momento del diagnóstico, extenso compromiso anatómico, enfermedad perianal y/o rectal severa, úlceras profundas, cirugía previa o enfermedad penetrante y/o estenosante (Tabla. 1).

Múltiples medicamentos nuevos con mecanismos de acción novedosos están ahora disponibles para tratar la EC (Fig. 1). Identificar a los pacientes apropiados en quienes usar estas terapias es fundamental para maximizar el beneficio y reducir los riesgos innecesarios⁴. Una vez que se selecciona la terapia adecuada, se requiere el uso de un algoritmo de tratamiento, que incluye monitoreo sintomático, bioquímico y endoscópico, para mejorar los resultados clínicos⁵. Si los síntomas reaparecen, se deben considerar estos mismos principios, junto con el control terapéutico del fármaco, para confirmar la inflamación y determinar los próximos pasos terapéuticos.

La terapia *step-up* recomienda el uso ascendente de estos recursos farmacológicos: iniciar con aminosalicilatos, los cuales tienen un uso controversial en la EC, y esteroides, que ayudan en la crisis o recaída, ascendiendo a los inmunomoduladores que tienen eficacia, pero cuya seguridad debe ser controlada muy de cerca, y en la punta de la pirámide están las terapias biológicas, que son de gran ayuda en los pacientes con EC de alto riesgo (Fig. 2).

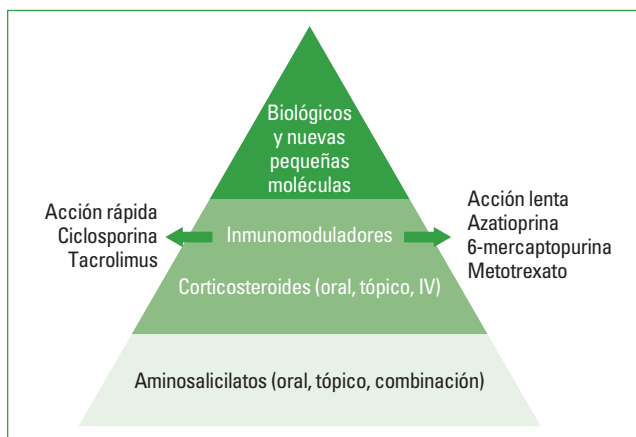


Figura 1. Terapias disponibles para el manejo de la EC.

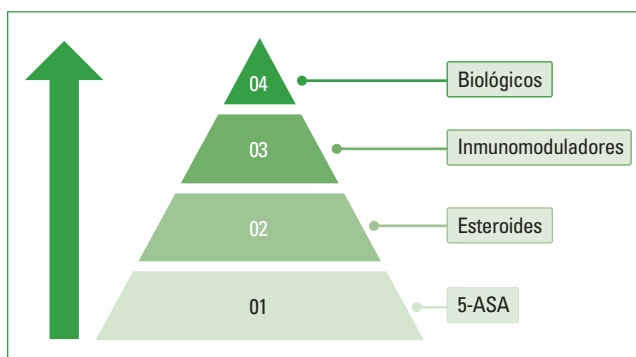


Figura 2. Estrategia de tratamiento *step-up*.

¿QUÉ SIGNIFICA INTENSIFICAR LA TERAPIA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN?

Por lo general, el término *step-up* en EC se refiere a un enfoque convencional de la terapia. En un paciente recién diagnosticado de EC, primero se venía utilizando un enfoque «intensificado», pensando en el riesgo relativamente menor de efectos secundarios. La elección de la terapia se basa en «el equilibrio entre la eficacia del fármaco y su seguridad», la respuesta previa al tratamiento y la presencia de manifestaciones extraintestinales o complicaciones⁶. Los avances alcanzados en el manejo de la EII han llevado a plantear estrategias efectivas individualizando los casos y clasificándolos en de bajo o alto riesgo, y según estos factores decidir la estrategia a seguir.

Los aminosalicilatos como la sulfasalazina o mesalazina en sus diferentes presentaciones (oral, enemas, espumas o supositorios) tienen un inicio de acción a los pocos días de haber iniciado el tratamiento y son útiles en enfermedad leve-moderada. Por su eficacia pueden ser considerados como la piedra angular del tratamiento de la

CU y son seguros, pero requieren control de laboratorio para detectar a tiempo posibles efectos adversos, como renales y hematológicos. No tienen inmunosupresión sistémica, algunos son de bajo costo, en comparación con otras terapias, y pueden administrarse en una sola dosis diaria (4 g en crisis o 2 g en mantenimiento), lo cual favorece, por confortabilidad, la adherencia al tratamiento. Tienen cuestionables beneficios en la EC, a menos que se trate de enfermedad colónica localizada⁷, es decir, aquella con compromiso menor de 20 cm.

A partir de revisiones Cochrane y metaanálisis, el beneficio de aminosalicilatos como sulfasalazina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) en la EC es bastante limitado⁸⁻¹⁰. En un metaanálisis de tres estudios aleatorizados y doble ciego sobre el papel de 5-ASA en el tratamiento de la EC activa, 4 g/día de 5-ASA fueron superiores al placebo en la reducción del índice de la actividad de la EC (*Crohn's disease activity index*); sin embargo, el efecto clínico no fue convincente¹¹.

En estudios de base poblacional del sureste de Noruega, el IBSEN, hay una cantidad significativa de pacientes con EC que sólo recibieron tratamiento con 5-ASA y nunca necesitaron esteroides^{12,13}. La interpretación de esos datos es discutible. Hay mejor evidencia para el uso de budesónida en brotes leves-moderados de EC como siguiente paso del tratamiento^{14,15}. Un total de 9 mg de budesónida por día es eficaz y superior al tratamiento con 5-ASA para la inducción de remisión en pacientes con EC. Este esteroide de metabolismo de primer paso inducirá la remisión en el 51-60% de los pacientes dentro de 8-10 semanas. La cicatrización de la mucosa se logra sólo en un 24% de los pacientes tratados¹⁶. El tratamiento se asocia con efectos secundarios limitados. Los efectos secundarios típicos asociados con los glucocorticoides son menos frecuentes en comparación con el tratamiento con glucocorticoides sistémicos¹⁷. En pacientes con alta actividad de la enfermedad y/o localización de la enfermedad en íleon y colon, budesónida es más eficaz. En una enfermedad más grave, el siguiente paso sería la administración de glucocorticoides sistémicos. Con un tratamiento de prednisona/prednisolona, en hasta el 92% de los pacientes se puede lograr la remisión dentro de las seis semanas posteriores al inicio. En una revisión sistemática de Cochrane sobre la eficacia del tratamiento con corticosteroides, los autores identificaron dos estudios que compararon corticosteroides con placebo y seis estudios que compararon corticosteroides con 5-ASA. Se encontró que los corticosteroides eran significativamente más efectivos que el placebo¹⁸ para inducir la remisión en la EC. Además, los glucocorticoides no se asociaron con más retiros del estudio debido a eventos adversos que el placebo o 5-ASA. Esto indica que los esteroides son relativamente seguros y bien tolerados para el tratamiento de brotes agudos de EC.

Los corticosteroides usados por vía oral, parenteral o tópica son efectivos en inducir la remisión, pero inefectivos como terapia de mantenimiento, donde no deben usarse debido a sus múltiples efectos adversos. Como beneficios destacan que son efectivos en pacientes que están muy enfermos, ya que actúan por lo general rápidamente con dosis de 40-60 mg cuando se usan por vía oral, como el caso de la prednisona o prednisolona 32-40 mg/día, o 100 mg/8 horas cuando son administrados por vía intravenosa, como en el caso de la hidrocortisona y por vía rectal supositorios de hidrocortisona o enemas. Como inconvenientes: efectos secundarios a corto plazo y una larga lista de efectos secundarios a largo plazo, algunos irreversibles. Además, necesitan ser retirados lentamente para permitir que las glándulas suprarrenales retomen su función después de haber estado inhibidas por tiempo prolongado y así el paciente no muestre manifestaciones de insuficiencia suprarrenal¹⁹. Con la finalidad de disminuir los efectos adversos se puede usar budesónida 9 mg/día, que es un corticosteroide «local» de alta potencia con entrega dirigida al intestino, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en la EC, y o budesónida multi-matrix, que actúa en el colon, por lo que también está aprobado por la FDA en CU. Tiene un amplio metabolismo hepático de primer paso, con efectos secundarios sistémicos mínimos. También está disponible como espuma rectal²⁰.

En pacientes que no responden a los esteroides (refractarios a los esteroides) o en los que no puedan reducirse gradualmente (esteroides dependientes), los inmunosupresores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) o biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, vedolizumab, ustekinumab) pueden ser utilizados²¹. Azatioprina (2-2.5 mg/kg peso corporal/día) y/o 6-mercaptopurina. Se ha demostrado que la mercaptopurina (1.0-1.5 mg/kg de peso corporal/día) es un inmunosupresor eficaz en la EC²². La cicatrización de la mucosa se ha informado en hasta el 83% de los pacientes. El metotrexato es una alternativa adecuada (25 mg por vía parenteral una vez a la semana)²³, tal vez poco usada en los países latinoamericanos.

FACTORES DE ALTO RIESGO EN ENFERMEDAD DE CROHN DONDE SE DEBE INDICAR DE FORMA PRECOZ LA ESTRATEGIA TOP-DOWN

En la EC, la edad mayor de 30 años al diagnóstico, un compromiso anatómico limitado, la ausencia de enfermedad perianal o rectal severa, la presencia de úlceras superficiales, sin cirugías previas y sin enfermedad penetrante o estenosante son factores de bajo riesgo; considerándose factores de alto riesgo o mal

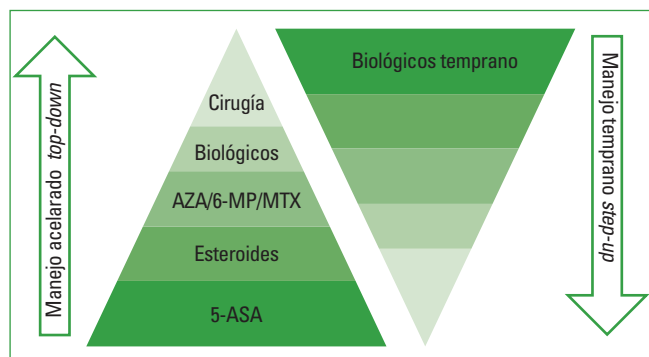


Figura 3. Inicio precoz de biológicos en estrategia *top-down*. AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; MTX: metotrexato.

pronóstico^{24,25}: la edad menor de 30 años al momento del diagnóstico, extenso compromiso anatómico, enfermedad perianal y/o rectal severa, úlceras profundas, cirugía previa o enfermedad penetrante y/o estenosante.

La terapia biológica, y en especial los antifactor de necrosis tumoral (TNF), ha proporcionado una poderosa herramienta en el tratamiento y manejo de la EC de alto riesgo. Varios ensayos controlados y aleatorizados a gran escala han demostrado claramente que la terapia biológica es eficaz en el tratamiento de la EC crónicamente activa y debe ser indicada de forma temprana (Fig. 3).

Después del infliximab, otras estrategias anti-TNF- α se han investigado con resultados positivos. Adalimumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano con el mismo objetivo, también ha demostrado ser eficaz para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en la EC luminal de moderada a grave²⁶⁻²⁹ en aquellos pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional y/o han perdido la respuesta o se han vuelto intolerantes al infliximab. Finalmente, certolizumab pegol, un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNF ligado a polietilenglicol, también ha demostrado cierta eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión en la enfermedad³⁰, pero se usa menos que infliximab y adalimumab.

Si se desea una respuesta rápida al tratamiento o si no se puede lograr la remisión con azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato, el tratamiento con anticuerpos contra el TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab) está asociado con una tasa de éxito en hasta el 60-70% de los pacientes³¹. Cerca del 60% de los pacientes que respondieron inicialmente lograrán una remisión a largo plazo³²⁻³⁴. Hay una cierta tasa de pérdida de respuesta secundaria que es similar para todos los productos anti-TNF³⁵⁻³⁸. Los diferentes anticuerpos difieren ligeramente en su eficacia terapéutica³⁹. En estos casos de no respuesta, intolerancia, pérdida de respuesta o comorbilidades del paciente, que

requieren fármacos eficaces y seguros, surgen como muy buenas alternativas terapias antiintegrinas como vedolizumab⁴⁰ y antiinterleucina 12/23 como ustekinumab, que pueden ser indicadas como tratamientos de primera línea⁴¹, de acuerdo al algoritmo propuesto en 2020 por la Asociación Americana de Gastroenterología (Fig. 4).

JUSTIFICACIÓN DEL ENFOQUE DE ARRIBA HACIA ABAJO

El paradigma de tratamiento tradicional en la EC se basa en un enfoque de «intensificación» en el que las terapias con la menor toxicidad se utilizan de manera temprana y luego se agregan terapias posteriores debido a la falta de respuesta o toxicidad. Desafortunadamente, bajo este tratamiento paradigma, los agentes con baja eficacia, como los aminosalicilatos, se usan durante periodos prolongados mientras la inflamación no se controla y ocasiona daño tisular. Los pacientes que no responden a los aminosalicilatos se tratan luego con corticosteroides en la forma de prednisona, o alternativamente con budesónida cuando la enfermedad se limita al íleon o al colon derecho. La terapia inmunosupresora se reserva para aquellos pacientes con enfermedad resistente o dependiente de esteroides. Muchos pacientes pueden permanecer en terapias a las cuales los pacientes no están respondiendo durante un periodo prolongado debido a que puede existir temor a intensificar la terapia que se percibe como más «tóxica», y pueden permanecer en una terapia de duración variable antes de decidir cambiar o escalar a otro tratamiento que está indicado por factores de mal pronóstico. Este enfoque es respaldado por el Colegio Americano de Gastroenterología⁴². Desafortunadamente, bajo este paradigma de tratamiento convencional, las tasas de intervención quirúrgica siguen siendo altas, con hasta un tercio de los pacientes que requirieron cirugía después de recibir esteroides orales por más de un año⁴³ y sin disminución significativa en la necesidad de cirugía en las últimas décadas a pesar del anterior y creciente uso de inmunomoduladores⁴⁴.

Un punto de suma importancia en el tratamiento de los pacientes con EII radica en el hecho de seleccionar terapias eficaces y seguras⁴⁵. Recientemente, Regueiro ha publicado la pirámide de seguridad que debemos siempre tomar en consideración (Fig. 5).

CONCLUSIONES

En la actualidad hay suficientes evidencias que sugieren que los beneficios de la terapia biológica se extienden más allá de la medida de la eficacia clínica. El uso

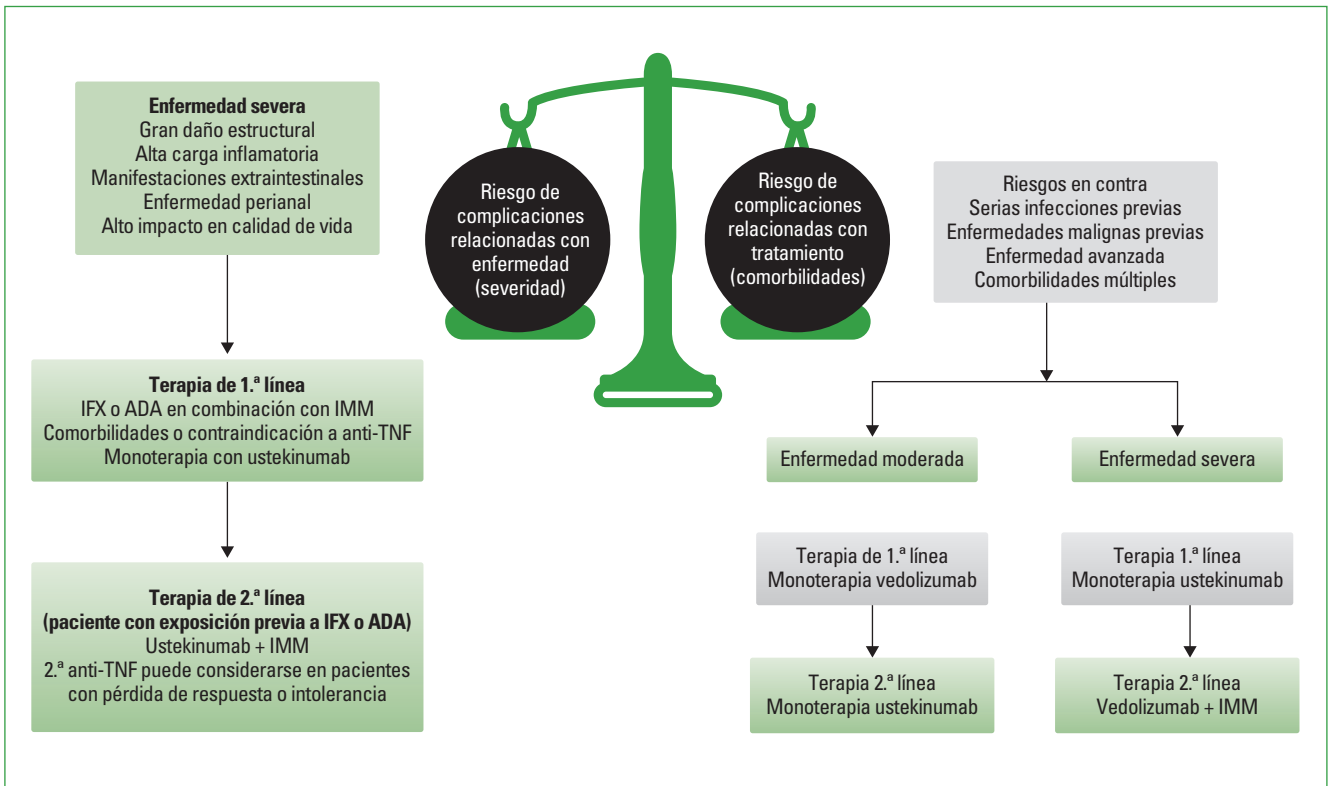


Figura 4. Algoritmo propuesto para pacientes de alto riesgo con EC⁴¹. IFX: infliximab; ADA: adalimumab; IMM: inmunomodulador. (adaptado de Saldaña C, Rullán IM, Elosua A, et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18:1249-51).

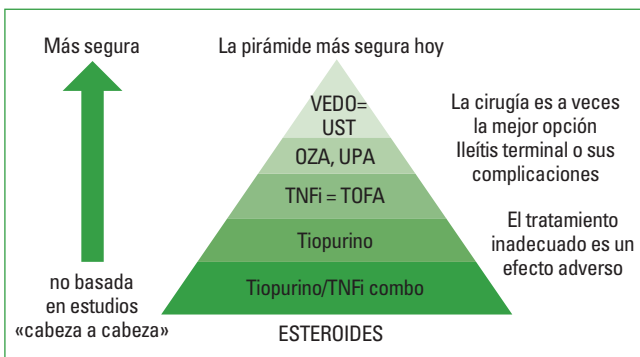


Figura 5. Pirámide de seguridad en EII (propuesta de Regueiro). VEDO: vedolizumab; UST: ustekinumab; OZA: ozanimod; UPA: upacitinib; TNFi: inhibidor del factor de necrosis tumoral; TOFA: tofacitinib. (adaptado de Click, et al.⁴⁶).

precoz de estos medicamentos en la EC está relacionado con mejores resultados de remisión profunda y el potencial de cambiar la historia natural de la enfermedad. Los médicos debemos comenzar a reconocer que un subgrupo de pacientes con EC con factores de mal pronóstico deben ser considerados para un enfoque y objetivo de arriba hacia abajo, identificando tempranamente a los pacientes de alto riesgo en los que la introducción de un

tratamiento precoz y más agresivo con terapia biológica está justificado, ya que claramente la estrategia de tratamiento top-down es superior al paradigma del tratamiento tradicional secuencial escalonado.

BIBLIOGRAFÍA

- Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:635-43.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2010;4:28-62.
- Ceballos D. Predictors: How to Approach the Individualization of Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:1876-7.
- Tallarico M, Palleria C, Ruffolo L, et al. Biologics for Inflammatory Bowel Disease in Clinical Practice: A Calabria (Southern Italy) Prospective Pharmacovigilance Study. *Pharmaceutics*. 2022;14:2449.
- Vachon A, Scott FI. The treatment approach to inflammatory bowel disease in 2020. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(4):247-56.
- Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology*. 2014;147:702-5.
- Sood A, Ahuja V, Midha V, et al. Colitis and Crohn's Foundation (India) consensus statements on use of 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2020;18(4):355-78.
- Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD008414.
- Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD003715.

10. Hanauer SB, Stromberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:379-88.
11. Dignass A, Marteau P. Mesalamine in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128:245-6.
12. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: Results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1430-8.
13. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Clinical course in Crohn's disease: Results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:602-10.
14. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000296.
15. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian inflammatory bowel disease study group. *New Engl J Med*. 1994;331:836-41.
16. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:375-82.
17. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli budesonide study group. *Gastroenterology*. 1998;115:835-40.
18. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD006792.
19. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:171-89.
20. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):113-21.
21. Laredo V, Cargallo-Puyuelo C, Gomollón F. How to choose the biologic therapy in a bio-naïve patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2022;11:829.
22. Pearson DC, May GR, Fick G, et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD000067.
23. Fraser AG. Methotrexate: First-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:225-31.
24. Peyrin-Biroulet L, Panes J, Sandborn WJ, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:348-54.
25. Siegel CA, Whitman CB, Spiegel BMR, et al. Development of an index to define overall disease severity in IBD. *Gut*. 2018;67:244-54.
26. Targan SR, Hanauer SB, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody ca2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease ca2 study group. *New Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
27. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The classic-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
28. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *New Engl J Med*. 2007;357:228-38.
29. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the Classic II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
30. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129:807-18.
31. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
32. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.
33. Sandborn WJ. Clinical perspectives in Crohn's disease. Moving forward with anti-tnf-alpha therapy: Current needs and future treatments. *Rev Gastroenterol Disord*. 2007;7 Suppl 2:S23-35.
34. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *New Engl J Med*. 2007;357:239-50.
35. Molnar T, Farkas K, Nyari T, et al. Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period – A single center experience. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:265-9.
36. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:685-98.
37. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:674-84.
38. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:987-95.
39. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:644-59.
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-21.
41. Saldaña Dueñas C, Rullán Iriarte M, Elosua González A, et al. Ustekinumab in Crohn's disease: effectiveness and safety in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(9):497-505.
42. Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:635-43.
43. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
44. Cosnes J, Nion-Laurmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005;54:237-41.
45. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(5): 831-42.

CAPÍTULO 22

COVID y enfermedad inflamatoria intestinal

Jaqueline Paola Bran-Alvarado, Fernando García-Villarreal y Francisco Bosques-Padilla

SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES Y COVID-19

Los síntomas más comunes de la covid-19 son de tipo respiratorio; sin embargo, actualmente se conoce que también se ha asociado a cambios en los hábitos intestinales y otros síntomas digestivos. Los reportes actuales se enfocan tanto en la presencia de síntomas gastrointestinales como en el hecho de que el virus sigue siendo detectable en heces por largo tiempo, incluso después de la desaparición de los síntomas respiratorios¹.

En una serie de más de 20,000 pacientes analizados en el Reino Unido, se evidenció como síntomas gastrointestinales dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea. El 29% de los pacientes mostraron dichos síntomas asociados a síntomas respiratorios, y solamente un 4% presentó los síntomas gastrointestinales de forma aislada².

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y COVID-19

Existen muchas preguntas respecto a los pacientes que presentan enfermedad inflamatoria intestinal (EII) al estar expuestos o infectados de covid-19. En las actualizaciones de la práctica clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) sobre el manejo de la EII durante la pandemia de la covid-19 se proponen varios tópicos de interés de los especialistas respecto a este tema. Algunos de ellos se mencionan a continuación¹.

Riesgo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de desarrollar la COVID-19

Es entendible que se considere que los pacientes presenten mayor riesgo de contraer el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) o desarrollar

la covid-19 debido a que los tratamientos para controlar la enfermedad incluyen inmunosupresores o inmunomodificadores tales como corticosteroides, los cuales están asociados a mayor riesgo de contraer otras infecciones virales. Asimismo, se considera aumento de riesgo de exposición al SARS-CoV-2 debido a las visitas constantes al hospital para estudios de control, administración de infusiones o citas médicas. Sin embargo, la opinión de los expertos fue que no se considera que los pacientes con EII presenten mayor riesgo que el resto de la población ante el SARS-CoV-2, ya que no está claro que la inflamación del intestino por sí misma sea un factor de riesgo para dicho virus¹.

Impacto de la enfermedad inflamatoria intestinal en el curso clínico de pacientes con la COVID-19

Como se ha mencionado anteriormente, existe una prevalencia importante de pacientes que desarrollan síntomas gastrointestinales tanto durante como después de presentar la covid-19, especialmente en los pacientes con EII. Los pacientes que presenten nuevos síntomas gastrointestinales, sin fiebre o síntomas respiratorios, deben ser monitorizados para determinar el momento de realizar pruebas para el SARS-CoV-2 y considerar nuevos ajustes en la terapéutica¹.

Riesgo de infección por el SARS-CoV-2 asociado a terapias de la enfermedad inflamatoria intestinal

Uno de los mayores interrogantes es qué hacer respecto al tratamiento de los pacientes con EII, especialmente en los que se sospecha o confirma la covid-19. Ante la falta de información sobre este tema, la AGA incorpora las declaraciones de consenso de la Sociedad Británica de Gastroenterología y la Organización Internacional para el

Estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IOIBD). Las consideraciones se dividen en tres categorías según el estado de infección de la covid-19 y la actividad de la enfermedad¹.

Paciente con enfermedad inflamatoria intestinal que no está infectado con el SARS-CoV-2

En general, la recomendación es mantener las terapias necesarias con la meta de mantener la remisión sostenida, tanto clínica como endoscópica. Se debe hacer énfasis en el cumplimiento de las terapias que actualmente llevan, con el fin de evitar las recaídas asociadas al mal apego^{1,3}. Además de las consecuencias negativas que implica una recaída, se agrega el requerimiento de uso de corticosteroides o infusiones intrahospitalarios, que aumentan el riesgo de exposición. Los pacientes con EII deben mantener el distanciamiento social estricto, trabajar desde casa si es posible, un lavado de manos meticuloso y constante, desinfección de superficies y evitar el contacto con personas infectadas con el SARS-CoV-2¹.

El consenso de la IOIBD recomienda el uso de los centros de infusión siempre que éstos cuenten con las medidas de seguridad requeridas, como evaluación previa de los pacientes por exposición o síntomas de la covid-19, controles de temperatura al ingreso, uso de cubrebocas, distanciamiento de al menos 1.5 m entre las sillas y adecuada limpieza a la salida del paciente. Asimismo, no se recomienda el cambio electivo de terapias inyectables, porque se ha demostrado que el cambio de infliximab a adalimumab se asoció a recaídas^{1,3}.

Paciente con enfermedad inflamatoria intestinal que está infectado con el SARS-CoV-2 sin manifestaciones de la covid-19

En este escenario, la IOIBD ha propuesto una serie de recomendaciones, entre las que se encuentra que los pacientes con uso de esteroides deben disminuir la dosis de prednisona a menos de 20 mg/día, o hacer la transición a budesónida cuando sea posible. Respecto a tofacitinib, metotrexato y tiopurinas, deben suspenderse temporalmente. Los anticuerpos monoclonales como terapias anti-factor de necrosis tumoral (TNF), ustekinumab o vedolizumab deben retrasar su administración durante dos semanas mientras se monitorea el desarrollo de síntomas de la covid-19. Se recomienda reiniciar la terapia después de dos semanas si el paciente no desarrolla síntomas de la covid-19¹.

Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que han sido confirmados con la covid-19 con o sin inflamación intestinal

Éste es el escenario más complicado. La Sociedad Británica de Gastroenterología y la IOIBD han propuesto una serie de recomendaciones. En las actualizaciones de práctica clínica de la AGA se propone un algoritmo que resume dichas recomendaciones, el cual se resume en la figura 1¹.

Es importante conocer las pautas del ajuste de la terapéutica dependiendo del estado de actividad de la EII y la actividad inmunosupresora de la terapia. En el caso de que el paciente se encuentre en remisión de la EII, el ajuste se basará en reducir la supresión inmunitaria durante la replicación viral activa con la finalidad de reducir el riesgo de complicaciones. En el caso de que el paciente presente síntomas gastrointestinales como manifestación de la covid-19, primero se debe excluir la presencia de patógenos gastrointestinales como *Clostridioides difficile*. En segundo lugar, se debe excluir actividad de la enfermedad de forma no invasiva, lo cual puede incluir reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o calprotectina fecal, entre otros; sin embargo, éstos se deben manejar cuidadosamente, ya que pueden estar aumentados también en la covid-19. Los estudios endoscópicos se deberán realizar únicamente si influyen en el cambio de decisiones respecto al manejo terapéutico^{1,3}.

RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DURANTE LA PANDEMIA DE LA COVID-19

Al inicio de la pandemia de la covid-19 se presentó el interrogante de si la EII por sí sola aumentaba el riesgo de contagio de SARS-CoV-2; sin embargo, como ya se ha mencionado, no se ha documentado evidencia de ello. En reportes de China e Italia se reportan tasas muy bajas de infección en pacientes con EII. Un reporte oficial de COVID-EII notificó únicamente 798 casos, siendo 466 enfermedad de Crohn (EC) y 329 colitis ulcerosa (CU), en casi tres millones de casos confirmados de covid-19⁴.

Entre las medidas para reducir el riesgo de contagio, se ha mencionado previamente seguir las recomendaciones de la población general, como lavado de manos y distanciamiento social, protocolos de atención en los centros de infusión y priorizar los procedimientos endoscópicos estrictamente necesarios. Asimismo, otras recomendaciones son:

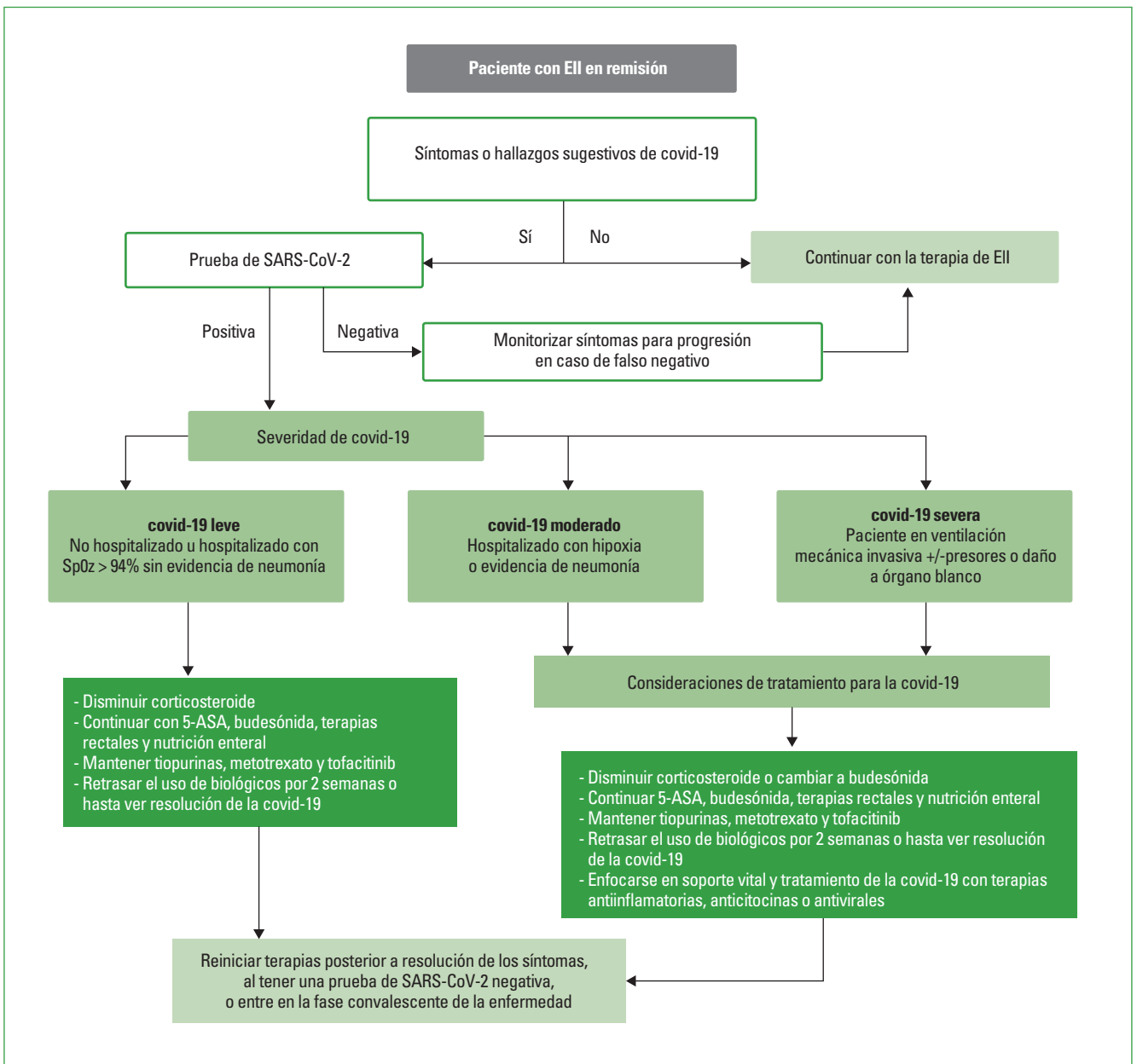


Figura 1. Algoritmo de manejo de pacientes con EII durante la pandemia de la covid-19¹.

- Optimizar la nutrición: la malnutrición incrementa el riesgo de infección en los pacientes con EII.
- Reducir la actividad de la enfermedad: se ha observado mayor riesgo de infección asociado a actividad moderada-severa. Asimismo, la actividad de la enfermedad conduce al requerimiento de esteroides, los cuales aumentan la susceptibilidad y severidad de la covid-19.
- Dejar de fumar: existe evidencia de que el tabaquismo incrementa el riesgo de padecer síntomas severos de covid-19.

- Vacunación: para reducir el riesgo de coinfección con otras enfermedades respiratorias como influenza y neumococo⁴.

Manejo de los medicamentos en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal no infectados de la covid-19

Las recomendaciones del manejo de los medicamentos en este tipo de pacientes se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Manejo de los medicamentos de EII durante la pandemia de la covid-19

Medicamento	Manejo durante la pandemia de la covid-19 ⁴
5-ASA	Seguro de iniciar Continuar en todos los pacientes
Corticosteroides	Evitar si es posible Disminuir la dosis rápidamente, pero no interrumpir abruptamente No automedicarse Preferentemente utilizar budesónida en EC o budesónida multi-matrix en CU
Budesónida	Seguro de iniciar Continuar si es requerido Recomendado como corticosteroide sistémico
Inmunomoduladores	Evitar su inicio o cambio de dosis a menos que sea necesario
Tiopurinas	Continuar en la mayoría de los pacientes
Metotrexato	Si se está utilizando con terapia biológica, en remisión profunda, buenos niveles de anti-TNF y especialmente en pacientes > 65 años, se puede considerar suspender el inmunomodulador
Anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab)	Continuar su uso Vía preferida subcutánea Considerar suspenderlo con los criterios mencionados en metotrexato
Antiintegrina (vedolizumab)	Seguro de iniciar Continuar terapia
Ustekinumab	Seguro de iniciar Continuar terapia
Inhibidores de cinasas Janus	Evitar su inicio debido a efectos adversos y la necesidad de control frecuente de laboratorio Continuar, dosis de mantenimiento recomendada de 5 mg

Manejo de los pacientes si se exponen o desarrollan la covid-19

Las recomendaciones del manejo de la terapia farmacológica se resumen en la tabla 2.

VACUNACIÓN EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La rápida propagación del virus causante del SARS-CoV-2, la elevada mortalidad y morbilidad se convirtieron en la máxima prioridad para el sistema de salud pública, que condujo al desarrollo de vacunas frente al virus del SARS-CoV-2. El desarrollo de vacunas seguras y efectivas ha disminuido las muertes y hospitalizaciones por esta causa. Los pacientes con diagnóstico de EC o colitis ulcerativa tratados con prednisona > 20 mg/día o equivalente, con uso de inmunomoduladores + biológico y edad avanzada son considerados factores de riesgo para tener una enfermedad severa por la covid-19, razón por la cual la vacunación juega un papel importante en estos pacientes.

El desarrollo de vacunas en los ensayos en fase III no incluyeron a pacientes con diagnóstico de EII ni

pacientes con uso de inmunosupresores, por lo que surgen dos preocupaciones. La primera, que la eficacia de la vacuna pudiera ser inhibida por los esteroides, inmunomoduladores o biológicos, y la segunda, que la vacunación pudiera desencadenar una exacerbación de la enfermedad de base⁵.

En la actualidad existen múltiples vacunas frente a la covid-19 autorizadas por *Food and Drug Administration* y por la Agencia Europea de Medicamentos: dos vacunas con ARN mensajero, (Pfizer-BioNTech BNT 162b2 y Moderna RNAm-1273), que estimulan la respuesta inmune celular y humoral; dos vacunas de vectores virales no replicantes (AstraZeneca y Janssen), que contienen una proteína en su estructura que estimula la respuesta inmune, y una vacuna de proteína recombinante (Novavax)⁶.

Actualmente hay pocos estudios que hayan valorado el efecto de las vacunas de la covid-19 en pacientes con EII y en uso de inmunomoduladores y/o biológicos.

El CLARITY-IBD es un estudio multicéntrico que involucró a más de 6,000 pacientes en el Reino Unido para determinar si biológicos como infliximab, vedolizumab y/o inmunomoduladores como tiopurinas o metotrexato alteran la inmunidad posterior a la vacunación frente a la covid-19. Las vacunas utilizadas en este estudio fueron Pfizer-BioNTech BNT 162b2 y AstraZeneca, y los resultados demostraron que las personas que recibieron

Tabla 2. Manejo de la terapéutica si se expone o desarrolla la covid-19⁴

Medicamento	Recomendaciones al exponerse a la covid-19 o prueba positiva en pacientes asintomáticos	Recomendaciones si desarrolla la covid-19
5-ASA	Sin evidencia de aumento de riesgo de infecciones virales	Sin evidencia de aumento de riesgo de infecciones virales
Budesónida	Continuar si es requerido	Continuar si es requerido
Corticosteroides	Disminuir dosis si es posible (< 20 mg/día)	Disminuir dosis si es posible (< 20 mg/día)
Inmunomoduladores: tiopurinas, metotrexato	Suspender temporalmente durante 14 días de observación de síntomas	Suspender temporalmente durante 14 días, con al menos 3 días sin fiebre y con mejoría clínica
Anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab)	Suspender temporalmente durante 14 días de observación de síntomas	Suspender temporalmente durante 14 días, con al menos 3 días sin fiebre y con mejoría clínica
Antiintegrina (vedolizumab)	Suspender temporalmente durante 2 semanas de observación de síntomas	Suspender temporalmente durante 14 días, con al menos 3 días sin fiebre y con mejoría clínica
Ustekinumab	Suspender temporalmente durante 14 días de observación de síntomas	Suspender temporalmente durante 14 días, con al menos 3 días sin fiebre y con mejoría clínica
Inhibidores de cinasas Janus	Suspender temporalmente durante 14 días de observación de síntomas	Suspender temporalmente durante 14 días, con al menos 3 días sin fiebre y con mejoría clínica

infliximab tenían menor nivel de anticuerpos y disminución de éstos frente a los que recibieron vedolizumab. Otro hallazgo demostrado fue que con una tercera dosis de vacuna los niveles de anticuerpos aumentaron considerablemente, independientemente de la vacuna administrada.

Por otro lado, el estudio CORALE-IBD valoró la seroconversión de anticuerpos de 582 pacientes con EII y sin historia previa de infección por la covid-19, utilizando vacunas con ARN mensajero, y encontró que el 99% de los participantes, independientemente de la medicación administrada, tuvieron seroconversión exitosa.

Un metaanálisis que incluyó 9,447 pacientes con EII demostró que la tasa de seroconversión de anticuerpos fue similar, independientemente del tipo de medicación usada para el control de la EII⁷.

Actualmente, con base en la evidencia disponible, las vacunas inactivadas son consideradas seguras y recomendadas para los pacientes con EII, teniendo claro que las vacunas vivas están contraindicadas en los pacientes inmunodeprimidos. Los efectos adversos son similares a los de la población en general, siendo la fatiga, escalofríos y fiebre los más frecuentes.

Otra de las incertidumbres es si la vacunación frente a la covid-19 puede desencadenar exacerbaciones de la enfermedad de base; sin embargo, la evidencia actual demuestra que la tasa de recaídas es similar en los pacientes vacunados y en los no vacunados⁸. Por la evidencia anterior, la Sociedad de Gastroenterología Británica, la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y CUCI (ECCO), recomiendan que todo paciente con EII debe ser vacunado en la primera oportunidad, independientemente de la vacuna ofrecida.

MANEJO DE LA PACIENTE EMBARAZADA CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DURANTE LA COVID-19

La EII afecta al 0.5% de la población de EE.UU., y aproximadamente el 50% de los pacientes son mujeres en etapa reproductiva. Los cuidados van desde prevención de tromboembolismo a manejo de inmunosupresores y recaídas. Las mujeres embarazadas, postoperadas, con EII, así como con covid-19 severa, tienen mayor riesgo tromboembólico a consecuencia del aumento en las concentraciones séricas en los factores VII y X, fibrinógeno y una disminución en las proteínas S, C y antitrombina III⁹. Por lo anterior, la anticoagulación profiláctica está recomendada en todo paciente con admisión hospitalaria. El manejo de la paciente embarazada con covid-19 y EII depende de si la paciente se encuentra en remisión o con actividad en recaída, y de ahí el ajuste de medicamentos inmunosupresores de base. Actualmente las guías de la ECCO recomiendan en las pacientes embarazadas con EII en remisión con la covid-19 suspender toda medicación, con excepción de los salicilatos, y vigilancia de la actividad clínica y manejo de anticoagulación profiláctica. En pacientes con recaídas y covid-19 se recomienda manejo hospitalario e inducción de la remisión con ciclosporina, antagonistas del factor de necrosis tumoral o salicilatos. Se deben evitar o destetar los esteroides y las tiopurinas. Los medicamentos suspendidos pueden ser reincorporados después de dos pruebas negativas tipo PCR de hisopados nasofaríngeos. En relación con la lactancia, los beneficios en el neonato están claramente demostrados. Hay estudios que han investigado la

presencia del virus SARS-CoV-2 en la leche materna; sin embargo, no se ha detectado. La Organización Mundial de la Salud recomienda promover la lactancia, el contacto piel con piel, el uso de mascarilla facial y la desinfección de superficies, ya que los beneficios superan el riesgo de infección¹⁰.

INFECCIÓN POR EL SARS-COV-2 COMO POSIBLE FACTOR DESENCADENANTE DE LA APARICIÓN DE NOVO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Se ha propuesto que la gastroenteritis viral aguda puede desencadenar la aparición de la EII. Existen reportes de casos y revisiones bibliográficas respecto a la aparición *de novo* de la EII posterior a la infección por la covid-19. En estas búsquedas se han identificado seis casos de EII de nueva aparición posterior a la covid-19, siendo principalmente en mujeres (cuatro de seis). La mitad de estos pacientes presentaron diarrea durante el curso de la infección por el SARS-CoV-2, de los cuales tres requirieron hospitalización y ninguno de ellos ventilación mecánica invasiva. El tiempo desde los síntomas hasta el diagnóstico de la EII varió de menos de un mes hasta cuatro meses. Se encontró que los pacientes con CU presentaron diarrea sanguinolenta, mientras que los pacientes con EC, deposiciones acuosas y voluminosas. Se plantea la hipótesis de que el SARS-CoV-2 tiene como objetivo celular importante las células epiteliales intestinales, en las cuales penetra después de unirse a su receptor funcional, la enzima convertidora de angiotensina 2. Se considera que la EII es causada por la pérdida de la autotolerancia frente a antígenos microbianos comensales debido a la inmunidad transitoria y la reconstitución inmunitaria anormal en sujetos que

están genéticamente predispuestos infectados con la covid-19. Después de la infección se da la producción desregulada de interferón y activación de citocinas, lo cual lleva a una respuesta inmunitaria anormal en el intestino. Los datos anteriormente mencionados sustentan la participación del SARS-CoV-2 en el desarrollo de la EII; sin embargo, es un tema que aún se encuentra sujeto a estudio, y se necesitan investigaciones prospectivas y con poblaciones más grandes para confirmar las hipótesis propuestas¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, et al. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the covid-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology*. 2020;159(1):350-7.
2. Hunt RH, East JE, Lanas A, et al. covid-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119-39.
3. Tripathi K, Godoy Brewer G, Thu Nguyen M, et al. covid-19 and Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(8):1265-79.
4. Aysha AA, Rentsch C, Prentice R, et al. Practical management of inflammatory bowel disease patients during the covid-19 pandemic: expert commentary from the Gastroenterological Society of Australia Inflammatory Bowel Disease faculty. *Intern Med J*. 2020;50(7):798-804.
5. Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology Guidance for Management of Inflammatory Bowel Disease during the covid-19 Pandemic. *Gut*. 2020;69:984-90.
6. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. covid-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*. 2021;11:993.
7. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, et al. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Responses Are Attenuated in Patients with IBD Treated with Infliximab. *Gut*. 2021;70:865-75.
8. Lev-Tzion R, Focht G, Lujan R, et al. covid-19 Vaccine Is Effective in Inflammatory Bowel Disease Patients and Is Not Associated With Disease Exacerbation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;20:e1263-82.
9. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6:632-7.
10. World Health Organization. covid-19 and breastfeeding. Ginebra, Suiza: WHO. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-on-covid-19-and-breastfeeding>
11. Tursi A, Lopetuso LR, Vetrone LM, et al. SARS-CoV-2 infection as a potential trigger factor for *de novo* occurrence of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(8):883-4.

CAPÍTULO 23

Nuevas terapias en la colitis ulcerativa crónica idiopática

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Luisangela Meza López

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), junto con la enfermedad de Crohn (EC), forman el grupo de enfermedades inflamatorias intestinales (EII), en las que ambas tienen un curso clínico crónico y recidivante, por lo que el tratamiento se basa en el manejo a largo plazo con la meta de mantener la remisión y evitar las recaídas. En 2006 se aprobó el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) para la EC, iniciando así la era de los biológicos en la EII. Sin embargo, el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, así como los efectos adversos de los fármacos convencionales, la refractariedad a corticoides y la pérdida de respuesta de los anti-TNF- α en aproximadamente el 23-46%¹ han llevado al desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, más específicos, con menos efectos adversos y mejores perfiles de seguridad, así como también vías de administración más efectivas para un mejor apego al tratamiento. En el presente capítulo se abordan las nuevas terapias en la CUCI posterior a la era de los inhibidores del TNF- α . En la figura 1 se resumen los mecanismos de acción de dichos fármacos, mientras que en la figura 2 se muestra el estado actual de los nuevos fármacos.

INHIBIDORES DE INTEGRINAS

Las integrinas son glicoproteínas transmembranales que juegan un papel clave en la adhesión de las células a la matriz extracelular, así como en la proliferación celular, señalización, migración, diferenciación y apoptosis.

Debido a la implicación de las integrinas en la retención y tráfico de células inmunes a nivel intestinal, es de esperar que sus funciones jueguen un papel importante en la fisiopatología de la EII, por lo que se han desarrollado anticuerpos que bloquean diferentes subunidades de las integrinas o sus receptores, que se muestran a continuación.

Natalizumab

Es el primer biológico inhibidor de integrinas aprobado para su uso en la EC, el cual fue aprobado en 2008 por la *Food and Drug Administration*. Actualmente se ha dejado de utilizar porque se ha asociado a la infección por el virus John Cunningham, que produce la leucoencefalopatía focal progresiva.

Vedolizumab

El vedolizumab (VDZ) es un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), que tiene como blanco a la integrina $\alpha 4\beta 7$ ², aprobado para la inducción y el mantenimiento de la remisión en CUCI y EC moderadas-graves. Su presentación es intravenosa, con dosis de 300 mg en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada ocho semanas como mantenimiento.

El estudio de fase III GEMINI 1 (multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) incluyó a pacientes con CUCI activo moderada-grave. En la fase de inducción, el VDZ fue superior al placebo para la respuesta clínica (47.1 vs. 25.5%, respectivamente; $p \leq 0.001$), mientras que en la semana 52 la respuesta clínica fue del 44.8 y 41.8% con ambos esquemas de VDZ en comparación con el 15.9% del grupo de placebo. No se reportaron infecciones graves en ninguno de los grupos².

El estudio VICTORY es una cohorte retrospectiva de 212 pacientes con EC moderada-grave, el cual es la experiencia en vida real del uso de VDZ y su perfil de seguridad. En este estudio se reportaron los factores predictores de ausencia de remisión con el uso de VDZ, como actividad grave al inicio de la enfermedad, involucramiento perianal basal, tabaquismo activo o previo y exposición a terapia anti-TNF- α ³.

El estudio VARSITY es el primer estudio cara a cara que comparó la eficacia de VDZ versus adalimumab. Sus

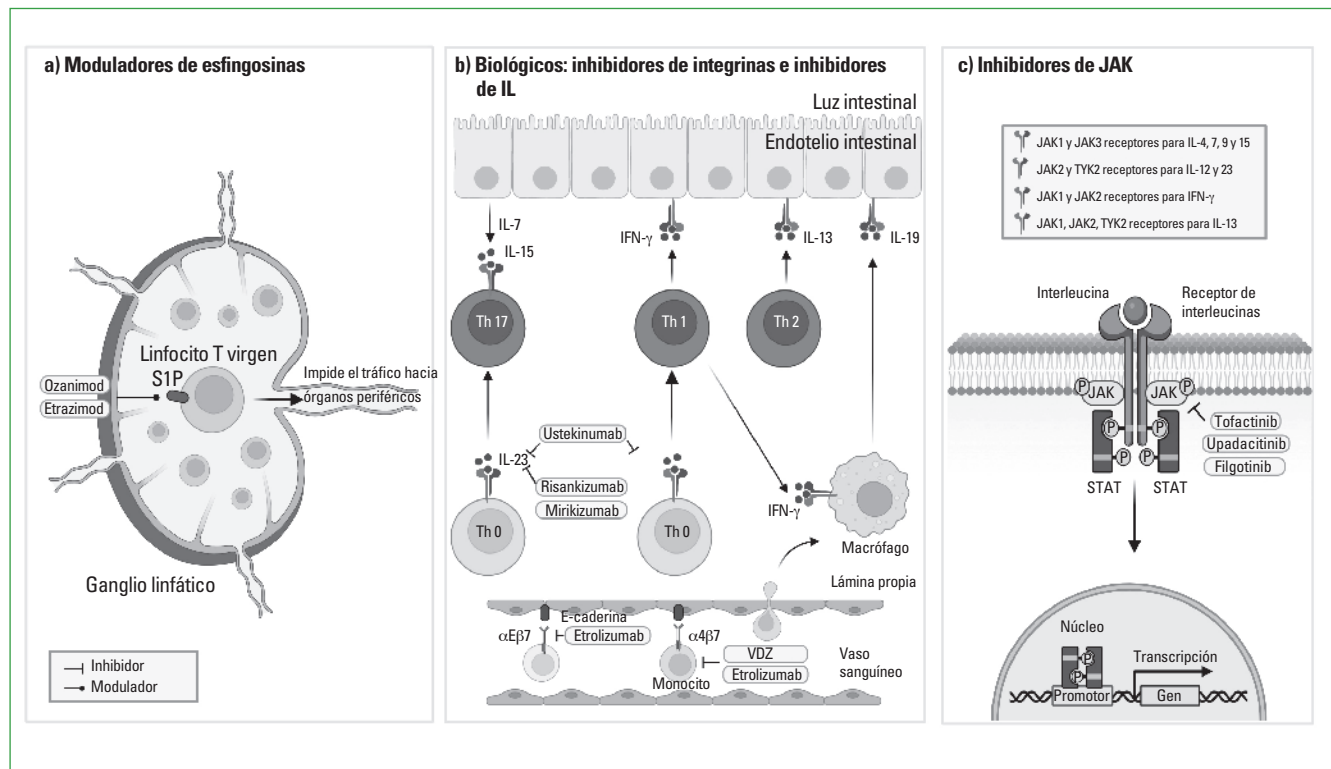


Figura 1. Mecanismo de acción de las nuevas terapias para la CUCI. **A:** la presencia de S1P₁ en los linfocitos T vírgenes en los nódulos linfáticos impide la salida de éstos hacia la circulación, previniendo el tráfico de linfocitos hacia sitios de inflamación, modulando así la inflamación. **B:** terapia biológica con bloqueo específico de integrinas e interleucinas. **C:** los receptores JAK acoplados a los transductores de la señal y activadores de la transcripción, al ser fosforilados, inician la cascada de señalización y de cambios celulares relacionados con las funciones y efectos de distintas citocinas, por lo que su inhibición tiene un amplio efecto en la señalización y control de los efectos proinflamatorios de estos mediadores, a diferencia de los agentes biológicos, que inhiben a un nivel más específico para las IL. *Inhibidores JAK selectivos para JAK1.

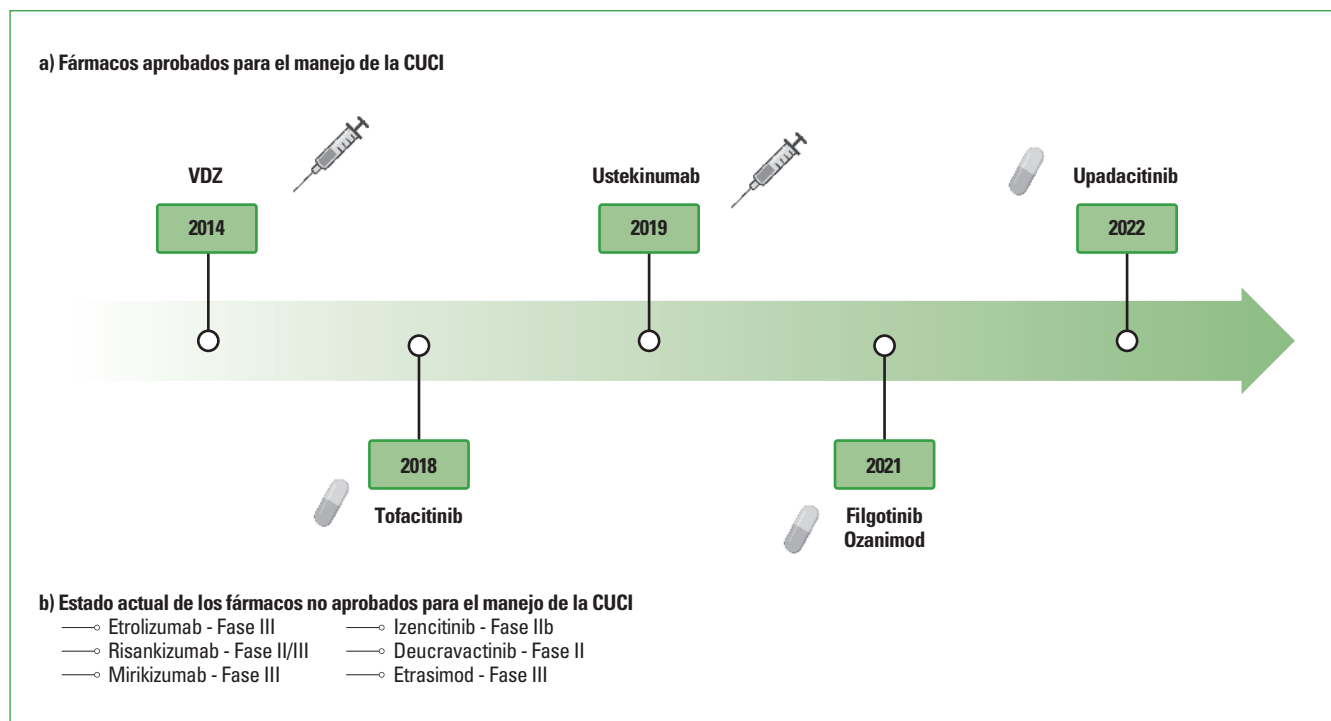


Figura 2. Estado actual de las nuevas terapias para la CUCI.

resultados mostraron superioridad de VDZ, y se observó mayor porcentaje de remisión clínica y endoscópica (31.3 vs. 22.5% y 39.7 vs. 27.7%, respectivamente), con diferencias estadísticas significativas, a excepción de la remisión libre de esteroides, en donde el adalimumab fue superior⁴.

Etrolizumab

El etrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 inhibidor de la subunidad $\beta 7$, por lo que bloquea a las integrinas $\alpha 4\beta 7$ y $\alpha E\beta 7$, teniendo así un efecto dual inhibiendo la atracción y retención de linfocitos en el intestino al inhibir a estas subunidades de las integrinas⁵.

Existen a la fecha dos estudios de etrolizumab comparados con placebo: el LAUREL (realizado en pacientes con CUCI moderada-grave sin antecedente de uso de anti-TNF- α) y el HICKORY (pacientes con antecedente de uso de agentes anti-TNF); además de tres estudios cara a cara –el HIBISCUS I, el HIBISCUS II (etrolizumab contra adalimumab contra placebo) y el GARDENIA (etrolizumab contra infliximab)– y un estudio *open-label* de extensión y seguridad, así como el COTTONWOOD, que continúa actualmente⁶.

El estudio LAUREL fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y placebo controlado en pacientes con CUCI moderada-grave, en el cual no se encontraron diferencias significativas en la remisión clínica en la semana 10 (29.6% con etrolizumab vs. 20.6% con placebo; $p = 0.19$). Sin embargo, etrolizumab fue superior al placebo en relación con la mejoría endoscópica (38 vs. 23%; $p = 0.24$), remisión endoscópica (31 vs. 17%; $p = 0.029$) y remisión histológica (42 vs. 22%; $p = 0.0075$), y no hubo diferencias en relación con la remisión libre de esteroides (18 vs. 8%; $p = 0.14$)⁷.

El HICKORY es un estudio multicéntrico, de fase III, doble ciego y placebo controlado, cuyos resultados en la fase de inducción en la semana 14 fueron que el 18.5% de etrolizumab versus el 6.3% del placebo presentaron remisión clínica ($p = 0.0033$); sin embargo, en la semana 66 (fase de mantenimiento) ya no existieron diferencias significativas en la remisión clínica entre etrolizumab y placebo (24.1 vs. 20.2%, respectivamente; $p = 0.50$)⁸.

Los estudios HIBISCUS I y II fueron dos estudios idénticos en pacientes con CUCI moderada-grave sin antecedente de uso de anti-TNF- α en donde se comparó etrolizumab, adalimumab y placebo. Los resultados mostraron que etrolizumab fue superior al placebo para lograr la remisión clínica (19.4 vs. 6.9%; $p = 0.017$); sin embargo, en el estudio HIBISCUS II no se encontraron diferencias significativas (18.2 vs. 11.1%; $p = 0.17$). Finalmente, al comparar

los grupos de etrolizumab y adalimumab no existieron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en relación con la inducción a la remisión, mejoría endoscópica, respuesta clínica, remisión endoscópica e histológica⁹.

El estudio GARDENIA no demostró superioridad entre etrolizumab e infliximab; sin embargo, se reportaron efectos adversos más graves en el grupo de etrolizumab (16 vs. 10%)¹⁰.

TERAPIA CON ANTIINTERLEUCINAS

Las interleucinas (IL) son mediadores químicos implicados en la respuesta inmune, la cual tiene un papel importante en la fisiopatogenia de la EII.

La IL-23 es una citocina proinflamatoria que se compone de dos subunidades, una subunidad p19 y otra p40, la cual comparte con la IL-12. Esta última se ve implicada en la EII al promover la expansión celular de T helper (Th)1 y la producción de interferón¹¹.

Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 que bloquea la subunidad p40, la cual ejerce un efecto dual al inhibir las IL-12 e IL-23, y actualmente está aprobado para su uso en EC y CUCI en nuestro país. El estudio UNIFI (de fase III, aleatorizado, doble ciego y placebo controlado), que incluyó pacientes con CUCI moderada-grave, demostró que ustekinumab es superior al placebo para la respuesta y remisión clínica, así como en la remisión bioquímica, remisión libre de esteroides y mejoría endoscópica e histológica tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento¹².

El esquema de tratamiento actual para la CUCI es una infusión intravenosa de ustekinumab ajustada al peso del paciente como inducción a la remisión, y ocho semanas después 90 mg subcutáneos con intervalos de cada ocho semanas para la fase de mantenimiento.

Risankizumab

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 cuyo blanco es la subunidad p19, por lo que inhibe selectivamente a la IL-23. En la EC se ha demostrado que risankizumab es superior al placebo para presentar respuesta clínica y endoscópica, remisión clínica y endoscópica, así como en la remisión profunda¹³. Actualmente se están realizando estudios de fase II/III del

uso de risankizumab como inducción a la remisión en pacientes con CUCI moderada-grave y un estudio de fase III de su uso como mantenimiento a la remisión en pacientes con CUCI.

Mirikizumab

Mirikizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 selectivo para la IL-23 al inhibir la subunidad p19 de la misma, actualmente estudiándose para EC y CUCI, entre otras enfermedades. En el estudio de fase III LUCENT-1, publicado en 2022, mirikizumab fue superior al placebo (24.2 vs. 13.3%; $p = 0.00006$) para inducir a la remisión en CUCI moderada-grave, así como también en inducir respuesta clínica, remisión endoscópica, remisión sintomática, respuesta clínica en pacientes con falla previa a biológicos y mejoría en parámetros histológicos y endoscópicos¹⁴. Actualmente, se está llevando a cabo el estudio LUCENT-2 para valorar la eficacia de mirikizumab como terapia de mantenimiento para pacientes con CUCI.

INHIBIDORES DE JANUS- CINASAS (PEQUEÑAS MOLÉCULAS)

Los inhibidores de Janus-cinasas (JAK) son catalogados como pequeñas moléculas por ser compuestos con un peso molecular inferior a 500 Da, los cuales, gracias a su tamaño, pueden entrar fácilmente en la célula para afectar la función de varias proteínas¹⁵. La presentación de los inhibidores de JAK disponible es en forma de tabletas administradas por vía oral.

Las proteínas JAK son estructuras intracelulares asociadas a los receptores celulares de citocinas. Se conocen cuatro proteínas pertenecientes a esta familia: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK. Las moléculas JAK1, JAK2 y TYK se expresan de manera ubicua, mientras que JAK3 se encuentra principalmente en células hematopoyéticas¹⁶.

Tofacitinib

El tofacitinib es un inhibidor pan-JAK (JAK1, JAK2 y JAK3) que fue valorado en el estudio OCTAVE (de fase III, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado y multicéntrico), realizado en pacientes con CUCI moderada-grave, en el que se demostró la eficacia de tofacitinib al ser superior para lograr la remisión clínica y cicatrización mucosa comparada con el grupo de placebo durante la fase de inducción¹⁷. En la fase de mantenimiento se encontró que la administración de tofacitinib 10 mg dos veces al día

por vía oral mostró mayor porcentaje de remisión de la enfermedad (40.6%) que pacientes con 5 mg dos veces al día (34.3%) y el placebo (11.1%), así como también otros parámetros como remisión sostenida, cicatrización de la mucosa, remisión libre de esteroides y respuesta clínica¹⁷.

Se recomienda que se administre tofacitinib 10 mg dos veces al día por ocho semanas como inducción, con un máximo de 16 semanas para esta dosis, y si el paciente presenta respuesta, se continúa con la fase de mantenimiento de 5 mg cada 12 horas.

En un estudio global de ensayos clínicos se reportó un mayor número de eventos de infecciones por herpes zóster comparado con el placebo, y en donde fue mayor en aquellos pacientes con dosis de 10 mg dos veces al día que en los que recibieron 5 mg dos veces al día¹⁸. Por lo anterior, se recomienda vacunación contra el virus de herpes zóster con vacuna inactivada, de preferencia cuatro semanas antes de su inicio.

Upadacitinib

El upadacitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 que a dosis altas puede inhibir a JAK2 y de menor manera a JAK3 y TYK2¹⁹, lo que lo vuelve un inhibidor con más selectividad y menos efectos adversos que un inhibidor pan-JAK.

El programa de estudios de fase III del upadacitinib constó de tres estudios: U-ACHIVE inducción, U-ACCOMPLISH y U-ACHIVE mantenimiento (dos estudios de inducción y uno de mantenimiento, respectivamente). En el estudio U-ACHIVE, la tasa de remisión clínica fue del 26% y en el U-ACCOMPLISH fue del 34%, comparados con el 5 y 4% del placebo, respectivamente ($p \leq 0.0001$). En el estudio U-ACHIVE, el mantenimiento de la respuesta clínica con upadacitinib a dosis de 15 mg fue del 42%, en la dosis de 30 mg del 52% y en el grupo de placebo fue del 12% ($p < 0.0001$)²⁰.

El esquema de dosificación para la CUCI es de 45 mg al día por vía oral por ocho semanas para la fase de inducción, y de 15 mg al día para el mantenimiento. Se puede considerar dosis de 30 mg al día en aquellos pacientes con enfermedad refractaria, grave o pancolitis.

Filgotinib

El filgotinib es un inhibidor selectivo de JAK1 (más de cinco veces más selectivo que para JAK2, JAK3 y TYK2)²¹. La selectividad de este inhibidor de JAK le confiere un mejor perfil de seguridad, además de permitir un mejor apego al tratamiento por su dosificación por vía oral una vez al día.

El estudio SELECTION fue un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, placebo controlado y de fase IIb/III

realizado en pacientes con CUCI moderada-grave. Los resultados en la fase de inducción mostraron diferencias estadísticamente significativas superiores en el grupo que recibió 200 mg de tofacitinib comparado con el grupo contra placebo en cuanto a la remisión clínica, remisión endoscópica e histológica. Estos desenlaces no presentaron significancia estadística en el grupo de 100 mg contra el placebo. Los resultados de la fase de mantenimiento demostraron que filgotinib a dosis de 100 o 200 mg al día es superior al placebo para la remisión clínica; sin embargo, para el resto de los desenlaces, como remisión libre de esteroides a seis meses, remisión clínica sostenida, remisión endoscópica e histológica, sólo la dosis de 200 mg al día fue superior al placebo²².

Izencitinib

Izencitinib (TD-1437) es un inhibidor pan-JAK selectivo para el tracto gastrointestinal que fue evaluado en pacientes con CUCI²³. En el estudio de inducción de fase IIb, en el que se comparó izencitinib contra placebo en pacientes con CUCI moderada-grave, no se encontraron diferencias significativas en la respuesta y remisión clínica ni en los desenlaces secundarios a las ocho semanas. Aún se encuentran pendientes los resultados de la fase de inducción extendida a 16 semanas y la fase mantenimiento a 44 semanas.

Deucravacitinib

Es un inhibidor selectivo de TYK2 que fue evaluado para pacientes con CUCI moderada-grave en un estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado y multicéntrico, el LATTICE-UC, en el que se reportó que a la semana 12 las tasas de remisión clínica fueron del 14.8 y 16.3% de deucravacitinib y placebo, respectivamente ($p = 0.59$). Para la respuesta endoscópica la terapia tampoco fue superior al placebo (19.3 vs. 27.9%; $p = 0.88$)²⁴.

MODULADORES DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO

Las esfingosinas-1-fosfato (S1P) son un grupo de lisofosfolípidos membranales que, al unirse a su receptor acoplado a la proteína G, inicia una cascada de señalización implicada en la adhesión, migración y endocitosis de células inflamatorias. La S1P₁ actúa en el sistema inmune regulando el tráfico de linfocitos desde los órganos linfoides secundarios hacia la circulación linfática y sanguínea.

Los moduladores de esfingosinas también son considerados moléculas pequeñas. Su administración es por vía oral, lo que permite una producción más fácil del fármaco, mejor apego al tratamiento y efectos del fármaco más rápidos en comparación a las presentaciones convencionales de los biológicos.

Ozanimod

Es un modulador oral del receptor de S1P con alta afinidad por los receptores de S1P₁ y S1P₅, otorgándole un perfil más selectivo y de mayor seguridad. El estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego y placebo controlado TOUCHSTONE reportó mejores resultados clínicos, endoscópicos e histológicos en el grupo de ozanimod comparado con placebo. La remisión clínica a las ocho semanas se logró en el 16% a dosis de 1 mg diario contra el 6% del grupo placebo ($p = 0.048$)²⁵.

El estudio TRUENORTH (fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y placebo controlado) fue realizado en pacientes con CUCI moderada-grave. Los resultados mostraron que la remisión clínica fue significativamente superior en el grupo de ozanimod versus el de placebo tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento (18.4 vs. 6% [$p < 0.001$] y 37 vs. 18.5% [$p < 0.001$], respectivamente). La respuesta clínica también fue superior con ozanimod²⁶. Los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de ozanimod fueron elevación de transaminasas y bradicardia (en la fase de inducción, pero no en la de mantenimiento); las infecciones se presentaron de igual medida en ambos grupos²⁶.

Se recomienda que, antes de su administración, los pacientes se sometan a una evaluación oftalmológica, cardiológica y tamizaje para infecciones oportunistas, incluyendo varicela zóster (recomendada la vacunación con virus inactivados en aquellos sin inmunidad), así como citometría hemática y pruebas de función hepática.

El esquema de tratamiento para la CUCI con ozanimod es iniciar con una tableta de 0.23 mg al día los primeros cuatro días de tratamiento, posteriormente 0.46 mg del quinto al séptimo día, y finalmente 0.92 mg una vez al día a partir del octavo día y durante el resto del tratamiento. La titulación de las tabletas se realiza para evitar bradicardia. Es importante la monitorización estrecha de la frecuencia cardíaca durante el inicio del tratamiento.

Etrasimod

El etrasimod es un modulador de S1P actualmente en estudio para el tratamiento de la EII. Actúa selectivamente

para S1P₁, S1P₄ y S1P₅. El estudio OASIS evaluó la eficacia y seguridad de etrasimod en CUCI moderada-grave, y se encontró que la dosis de 2 mg de etrasimod fue superior al grupo de placebo para alcanzar una mejoría endoscópica (41.8 vs. 17.8%, respectivamente; $p = 0.003$)²⁷.

Los resultados preliminares del estudio de fase III ELE-VATE 12, realizado en pacientes con CUCI moderada-grave con antecedente de falla a tratamiento con otras terapias, han reportado que etrasimod a dosis de 2 mg fue mejor que el placebo para inducir la remisión clínica.

CONCLUSIONES

Actualmente las nuevas terapias ya aprobadas para el tratamiento de la CUCI pueden ser elegidas como primera opción en pacientes refractarios al tratamiento convencional, considerando los aspectos de seguridad y el perfil clínico de cada paciente, así como de la disponibilidad, costo y preferencia por la vía de administración.

BIBLIOGRAFÍA

- Santiago P, Braga-Neto M, Loftus E. Novel Therapies for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(8):453-65.
- Narula N, Peerani F, Meserve J, et al. Open: Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1345.
- Lichong C, Klabunde S, Becker E, et al. Cellular Mechanisms of Etrolizumab Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:39.
- Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1215-26.
- Agrawal M, Verstockt B. Etrolizumab for ulcerative colitis: beyond what meets the eye. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(19):2-4.
- Vermeire S, Lakatos PL, Ritter T, et al. Etrolizumab for maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (LAUREL): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(1):28-37.
- Peyrin-Biroulet L, Hart A, Bossuyt P, et al. Etrolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis in patients previously treated with tumour necrosis factor inhibitors (HICKORY): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):128-40.
- Rubin DT, Dotan I, DuVall A, et al. Etrolizumab versus adalimumab or placebo as induction therapy for moderately to severely active ulcerative colitis (HIBISCUS): two phase 3 randomised, controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(1):17-27.
- Danese S, Colombel JF, Lukas M, et al. Etrolizumab versus infliximab for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (GARDENIA): a randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):118-27.
- Almradi A, Hanzel J, Sedano R, et al. Clinical Trials of IL-12/IL-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *BioDrugs*. 2020;34(6):713-21.
- Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
- Lorenzo T, Iaucci M, Ghosh S. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline?. *J Crohns Colitis*. 2022;16(Suppl_2):ii6-72.
- D'Haens G, Kobayashi T, Morris N, et al. OP26 Efficacy and safety of mirikizumab as induction therapy in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: Results from the Phase 3 LUCENT-1 study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(Suppl_1):i028-29.
- Li Q. Mechanisms of Action for Small Molecules Revealed by Structural Biology in Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5262.
- Danese S, Argollo M, Le Berre C, et al. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter? *Gut*. 2019;68:1893-9.
- 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.
- Sandborn WJ, Penés J, D'Haens GR, et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1541-50.
- Napoltano M, D'Amico F, Ragaono E, et al. Evaluating Upadacitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: Design, Development, and Potential Position in Therapy. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022;16:18977-1913.
- 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, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-28.
- Van Rompaey L, Galien R, van der Aar EM, et al. Preclinical characterization of GLPG0634, a selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases. *J Immunol*. 2013;191(7):3568-77.
- Feagan B, Danese S, Loftus E, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-84.
- Hardwick RN, Brassil P, Badagnani I, et al. Gut-Selective Design of Orally Administered Izecitinib (TD-1473) Limits Systemic Exposure and Effects of Janus Kinase Inhibition in Nonclinical Species. *Toxicol Sci*. 2022;186(2):323-37.
- Danese S, Vermeire S, Panes J, et al. DOP42 Efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective tyrosine kinase 2 inhibitor, in patients with moderately-to-severely active Ulcerative Colitis: 12-week results from the Phase 2 LAT-TICE-UC study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(Suppl 1):i091-2.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1754-62.
- 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.
- 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.
- Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;S0140-6736(23)00061-2.

Aspectos quirúrgicos de la gastroenterología. Lo más actual en cirugía de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Carlos Arnaud Carreño

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define de acuerdo con el consenso de Montreal como «una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido del estómago causa síntomas molestos y/o complicaciones». Presenta habitualmente síntomas como pirosis, regurgitación, disfagia, laringitis, problemas dentales, asma de inicio en la edad adulta y/o neumonía por aspiración.

Basándonos en los estudios con datos sobre la presencia de síntomas de reflujo al menos semanales en EE.UU. y Europa, la prevalencia poblacional de la ERGE en adultos varía entre aproximadamente el 10 y el 20%¹. Locke, et al. utilizaron un cuestionario de síntomas validado para evaluar la prevalencia de la ERGE definida por síntomas en la población general de Olmsted County (Minnesota, EE.UU.)². De los 1,511 entrevistados, de 24 a 74 años de edad, un 19.8% indicó pirosis y/o regurgitación al menos una vez por semana.

La ERGE es una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido del estómago causa síntomas molestos y/o complicaciones, siendo ésta la consecuencia de una mayor exposición esofágica al jugo gástrico, lo que puede deberse a un esfínter esofágico inferior mecánicamente defectuoso, aclaramiento esofágico ineficaz del contenido gástrico refluído y anomalías del reservorio gástrico, que aumentan el reflujo fisiológico.

¿QUIÉN SE BENEFICIA DE LA CIRUGÍA ANTIRREFLUJO?

El advenimiento de la cirugía laparoscópica en los procedimientos quirúrgicos ha generado un interés renovado en el tratamiento quirúrgico de la ERGE. Se pueden identificar tres grupos de pacientes particularmente aptos para la cirugía antirreflujo laparoscópica:

- La falta de respuesta al tratamiento médico ha sido históricamente la principal indicación de la cirugía. Con la disponibilidad de fármacos antisecretores modernos, la mayoría de los pacientes con ERGE crónica pueden controlar sus síntomas adecuadamente; sin embargo, la terapéutica con estos fármacos no está exenta de problemas. Además, en muchos pacientes se produce una recaída rápida y constante de los síntomas y el regreso de las manifestaciones clínicas al suspender el tratamiento.

Algunos de estos pacientes no quieren depender de una forma de medicamento que aún tiene que establecer firmemente su seguridad durante muchos años de uso continuo.

- Un segundo grupo de pacientes fácilmente identificable son los que a menudo describen «reflujos de volumen». Les molesta la regurgitación persistente de líquidos a pesar del control adecuado de su acidez estomacal con medicamentos supresores de ácido.
- En tercer lugar están aquellos individuos que desarrollan estenosis esofágicas y los que tienen esófago de Barrett y síntomas de reflujo concomitantes, y también aquellos con complicaciones respiratorias asociadas con la supuesta aspiración de jugo gástrico hacia la faringe y hacia el sistema respiratorio.

La baja morbilidad asociada con la cirugía laparoscópica que se ha logrado en las mejores series modernas muestra que el tratamiento quirúrgico adecuado en el paciente correcto se ha hecho muy importante.

Técnicamente, si no se crea una reparación crural adecuada detrás de la envoltura del fondo gástrico sobre el esófago, se asocia con un riesgo de hernia paraesofágica postoperatoria temprana y migración de la envoltura proximal. La cuestión de la cirugía antirreflujo personalizada basada en la función motora preoperatoria del cuerpo del esófago se aplica ampliamente, aunque la base

científica para estos enfoques selectivos es bastante débil.

La funduplicatura parcial parece estar asociada con tasas muy bajas de disfagia y de burbuja de gas atrapada. Idealmente, la evaluación del resultado postoperatorio debe ser realizada por un observador independiente y debe considerar no sólo las medidas de resultado tradicionales, sino también el impacto de la cirugía en la calidad de vida del paciente. Las investigaciones sobre la utilidad de estas estrategias terapéuticas quirúrgicas sugieren beneficios importantes de la cirugía, que deben incorporarse en el proceso de decisión clínica al evaluar diferentes alternativas de manejo a largo plazo para pacientes con ERGE crónica.

La cirugía antirreflujo está diseñada para corregir un esfínter defectuoso, con una presión media inferior a 6 mmHg, una longitud menor de 2 cm, sobre todo la parte expuesta a la presión intraabdominal menor de 1 cm, lo que es frecuente en estos pacientes, por lo que el tratamiento quirúrgico se reserva generalmente para pacientes con complicaciones del reflujo, como esofagitis recurrente o refractaria, estenosis, metaplasia de Barrett, «síntomas de reflujo» persistentes a pesar de la supresión de ácido, o asma, los pacientes que no toleran la medicación y los que son poco dependientes y poco dispuestos a tomar medicamentos de por vida. Pero habrá que tener mucho cuidado con la persistencia de los síntomas a pesar de la terapéutica adecuada con inhibidores de la bomba de protones (IBP), debido a que esos síntomas pueden tener un origen diferente a la exposición esofágica al ácido, pues en ocasiones se superponen síntomas no gastrointestinales como los del tracto respiratorio superior, que incluyen ronquera, laringitis, sibilancias, asma nocturna, tos, aspiración, o la erosión dental.

Generalmente estos síntomas pueden mejorar considerablemente con una funduplicatura en los pacientes que también tienen síntomas típicos de reflujo. Los efectos del tratamiento de la ERGE sobre los resultados benéficos en personas que presentan una o más exacerbaciones y la hospitalización por este motivo siguen siendo inciertos. El tratamiento médico para la ERGE en personas con asma puede proporcionar un pequeño beneficio para varios propósitos relacionados con el control del asma. El tratamiento determinó con certeza moderada que las medidas de la función pulmonar mejoraron levemente y se redujo el uso de medicamentos de rescate para el control del asma. Además, la evidencia es insuficiente para evaluar los resultados en niños o para comparar la cirugía versus el tratamiento médico.

Antes de la cirugía antirreflujo se requieren pruebas esofágicas para evaluar anatómica y fisiológicamente la presencia y gravedad de la ERGE, y determinar la

indicación y el mejor abordaje quirúrgico para cada paciente. En consecuencia, es recomendable efectuar una endoscopia digestiva alta, una prueba de pH estándar, una manometría esofágica y un esofagograma con bario antes de la cirugía antirreflujo. Es posible que se requiera una prueba de pH no estándar o un estudio de vaciado gástrico para algunos pacientes. Asimismo, es ideal la impedancia intraluminal multicanal (MII) para detectar el movimiento del *bolus* intraluminal dentro del esófago. La MII se realiza en combinación con manometría o pruebas de pH. Una prueba de doble sonda de pH se realiza generalmente en pacientes con sospecha de eventos de reflujo laringofaríngeo.

En el caso de encontrar una esofagitis grave, esófago de Barrett ≥ 1 cm comprobado por biopsia o una estenosis péptica benigna, éstos son criterios suficientes para establecer el diagnóstico de ERGE patológica.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Los procedimientos antirreflujo disponibles actualmente pueden ser una innovación terapéutica, como es la referente al entrenamiento muscular inspiratorio modificado (m-IMT) como tratamiento prometedor para la ERGE. Parece que el IMT puede aumentar la presión generada por el esfínter esofágico inferior y reducir sus relajaciones espontáneas, y por ende reducir la exposición al ácido y el uso de IBP, y mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Por lo que se concluye que el entrenamiento muscular inspiratorio es una terapia de bajo costo y sin efectos secundarios. Podría ser útil en asociación con IBP o sólo para casos seleccionados de ERGE y para formas leves de ERGE no erosiva, en asociación con la dieta. Se requieren más estudios para probar los efectos del m-IMT en los síntomas de ERGE y decidir el mejor programa de tratamiento.

Otras formas de procedimientos para el reflujo son los endoscópicos, como la radiofrecuencia (Stretta) y la funduplicatura endoscópica transoral (TIF).

Y finalmente, los procedimientos quirúrgicos son el aumento del esfínter magnético (LINX), la gastropexia laparoscópica de Collis y Toupet, el procedimiento de Hill y las funduplicaturas parcial o total.

En la última década se ha propuesto como alternativa a la cirugía antirreflujo el uso de un dispositivo de potenciación del esfínter esofágico inferior comercializado como LINX (Ethicon, Johnson & Johnson). El dispositivo consta de una cadena expandible de perlas de titanio con un núcleo magnético diseñado para aumentar el tono del esfínter esofágico inferior y evitar su relajación inadecuada. Los resultados preliminares han sido alentadores; sin

embargo, no está exento de complicaciones. Las indicaciones más aceptadas son: ERGE con motilidad esofágica normal y sin esofagitis erosiva, hernia de hiato < 3 cm, IMC < 35 kg/m² y pacientes sin cirugías gastroesofágicas previas. Se instala por laparoscopia. Los efectos adversos más importantes son disfagia, con necesidad de dilataciones endoscópicas, y la retirada del dispositivo, entre el 1 y 7% a los 2.5 años.

De las distintas opciones terapéuticas mencionadas, el procedimiento antirreflujo laparoscópico de Nissen se ha convertido en el más efectuado. La funduplicatura de Nissen laparoscópica es el estándar de oro del tratamiento quirúrgico para pacientes con ERGE, con un perfil de seguridad y resultados satisfactorios a largo plazo en un 80%; sin embargo, se asocia con disfagia en aproximadamente el 13% de los pacientes más allá de un año después de la cirugía, por lo que se han desarrollado funduplicaturas parciales como alternativas, como las modificaciones del procedimiento de Nissen original o las funduplicaturas parciales, como los procedimientos de Toupet o Dor; sin embargo, se han expresado preocupaciones acerca de su efectividad a largo plazo con respecto al control del reflujo.

Un metaanálisis y revisión sistemática, conducida por Mcinley y publicada por *Nature* el 2 de marzo de 2021, reporta la alta prevalencia mundial de la ERGE y hace hincapié en la incertidumbre con respecto al tratamiento médico versus el quirúrgico y sus diferentes técnicas quirúrgicas.

Esta revisión evaluó los resultados de la cirugía anti-reflujo versus el tratamiento médico de la ERGE en adultos y niños, funduplicatura robótica versus laparoscópica, funduplicatura completa versus parcial y disección mínima versus máxima en pacientes pediátricos.

Los autores realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane (2004-2019) para identificar estudios comparativos aleatorizados y de control no aleatorizados. Dos revisores independientes evaluaron la elegibilidad. El metaanálisis de efectos aleatorios fue realizado sobre datos comparativos. La calidad del estudio se evaluó mediante la escala Cochrane de riesgo de sesgo y Newcastle Ottawa. De 1,473 registros, se incluyeron 105 estudios. La mayoría tenían un riesgo de sesgo alto o incierto. El análisis demostró que la cirugía antirreflujo se asoció con una mejor calidad de vida a corto plazo, superior en comparación con los IBP (diferencia media estándar de -0.51; IC 95%: -0.63--0.40; I² = 0%); sin embargo, el control de los síntomas a corto plazo no fue significativamente superior (riesgo relativo [RR]: 0.75; IC 95%: 0.47-1.21; I² = 82%). Una proporción del 28% de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico continuarán con el tratamiento con IBP.

Los resultados de la funduplicatura robótica y laparoscópica fueron similares. Cuando se comparó la funduplicatura total versus la funduplicatura parcial, esta última se asoció con tasas más altas de uso prolongado de IBP (RR: 2.06; IC 95%: 1.08-3.94; I² = 45%). No hubo diferencia estadísticamente significativa para el control de los síntomas a largo plazo (RR: 0.94; IC 95%: 0.85-1.04; I² = 53%) o disfagia a largo plazo (RR: 0.73; IC 95%: 0.52-1.02; I² = 0%). Se informó que la disección mínima durante la funduplicatura se asoció con tasas de reoperación más bajas que la disección máxima (RR: 0.21; IC 95%: 0.06-0.67), por lo que los autores concluyen que la evidencia disponible sobre el tratamiento óptimo de la ERGE a menudo presenta un alto riesgo de sesgo. Los ensayos controlados y aleatorios de alta calidad pueden ayudar posteriormente en la toma de decisiones quirúrgicas en el tratamiento de la ERGE.

Cuando se comparan la efectividad del LINX versus funduplicatura laparoscópica, existe un artículo publicado en endoscopia quirúrgica en septiembre de 2021 firmado por O'Neil, Sean M. con un seguimiento a cinco años.

Si bien los resultados a corto plazo del LINX se comparan favorablemente con los de la cirugía de Nissen, faltan comparaciones directas de los resultados a largo plazo, aunque la hipótesis es que los resultados a largo plazo informados por los pacientes con LINX serían similares a los logrados con Nissen.

En una cohorte retrospectiva que se sometió a los procedimientos de Nissen versus LINX entre marzo de 2013 y julio de 2015, el resultado primario fue la puntuación de GERD-*Health Related Quality of Life*. Los resultados secundarios incluyeron puntajes de disfagia y distensión abdominal, suspensión del IBP, reoperaciones y satisfacción general con la cirugía. En este estudio, 70 pacientes (25 LINX y 45 Nissen) cumplieron los criterios para la inclusión en el estudio. Los pacientes con LINX tenían un IMC basal más bajo y disfagia (0-3) frente a 3 (1-4), y distensión abdominal (LINX: 1.5 [0.5-3.0]; Nissen: 3.0 [1.0-4.0]), no mostrando diferencias estadísticamente significativas. La extracción del dispositivo se realizó en cuatro pacientes (16%) con LINX y la reoperación en tres pacientes (7%) con Nissen. El 89% de los pacientes con Nissen informaron satisfacción con el procedimiento, en comparación con el 70% de los pacientes con LINX (p = 0.09).

El estudio concluye que el procedimiento de LINX parece ofrecer una mejora a largo plazo similar en la calidad de vida específica de la enfermedad en comparación con el procedimiento de Nissen. En los casos de LINX hubo una tendencia hacia la reducción de burbuja atrapada a largo plazo en comparación con el procedimiento de Nissen, pero la necesidad de una nueva operación y la

extracción del dispositivo pueden estar asociadas con la insatisfacción del paciente.

En cuanto a la cirugía robótica, hasta la fecha no se han reportado operaciones antirreflujo con la nueva plataforma robótica Da Vinci Single-Port (SP)^{3,4}. En un estudio muy pequeño, dos pacientes fueron sometidos a cirugía antirreflujo SP robótica a través de una única incisión de 2.7 cm (una funduplicatura de Nissen y una funduplicatura de Redo Nissen). El tiempo medio de acoplamiento fue de 2.5 min y el tiempo medio de consola fue de 147 (119-155) min. No se necesitaron puertos adicionales y no se produjeron complicaciones intraoperatorias. Los pacientes toleraron una dieta blanda en el día uno del postoperatorio y fueron dados de alta al segundo día del postoperatorio. Esta plataforma ofrece ventajas similares a la cirugía robótica multipuerto, al tiempo que agrega una menor invasividad y una estética mejorada. Se necesitan más estudios para confirmar nuestros resultados y evaluar los resultados a largo plazo de este abordaje quirúrgico.

En conclusión, estos procedimientos varían según la eficacia y durabilidad, por un lado, y los efectos adversos, por el otro. En un extremo del espectro, la funduplicatura laparoscópica de Nissen es muy eficaz para aliviar los síntomas de la ERGE y es la más duradera de todos los procedimientos; sin embargo, también se asocia con el mayor potencial de efectos adversos, como disfagia, dificultad para vomitar y sensación de burbuja atrapada. En el otro extremo del espectro, los procedimientos endoscópicos como Stretta y TIF son los más «fisiológicos» y, por lo tanto, los que tienen menos probabilidades de estar asociados con efectos adversos; sin embargo, su eficacia y durabilidad no son tan buenas como las de una funduplicatura completa.

Elección de la cirugía

Factores como el grado de acortamiento esofágico, trastornos de la motilidad esofágica, operaciones anteriores y la experiencia del cirujano con las técnicas laparoscópicas influyen en la elección de la operación. Aún no está claro qué características del paciente influyen en el éxito postoperatorio tras una funduplicatura. Si comparamos la cirugía laparoscópica frente a laparotomía, una operación laparoscópica realizada por un cirujano experimentado puede ofrecer ventajas significativas sobre la operación abierta, con eficacia y seguridad similar, y puede ser una alternativa atractiva para el tratamiento médico de por vida. Un metaanálisis de 12 ensayos prospectivos conducido por Niebisch S., tomado de un reporte del Colegio Americano de Cirujanos (J Am Coll Surg. 2012;215:61),

encontró una reducción de las tasas de complicaciones del 65% para los pacientes tratados con cirugía antirreflujo laparoscópica en comparación con la cirugía antirreflujo abierta. Los pacientes sometidos a un abordaje laparoscópico tenían una tasa más rápida de convalecencia (tres días menos en el hospital), un retorno más rápido al trabajo (ocho días antes) y un resultado de un tratamiento similar; sin embargo, los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica también tenían una tasa del 79% más alta de reintervención (*odds ratio*: 1.79; IC 95%: 1.00-3.22).

Además de las bajas tasas de morbilidad, las tasas de mortalidad a 30 días también son bajas. En una revisión retrospectiva de 7,531 pacientes sometidos a una funduplicatura laparoscópica, la tasa de mortalidad global fue del 0.19%. La tasa de mortalidad fue significativamente menor en los pacientes < 70 años en comparación con los pacientes ≥ 70 años (0.05 vs. 0.8%).

La Asociación Europea de Cirugía Endoscópica está desarrollando, con estrictos criterios metodológicos y metaanálisis en red del ensayo clínico aleatorizado (ECA), un estudio, y proporciona una recomendación débil en favor de la funduplicatura posterior parcial sobre otras alternativas.

La comparación de las opciones quirúrgicas es un tema complejo, ya que existe heterogeneidad de técnicas y opciones técnicas que pueden afectar al resultado. Como tal, la mejor opción para un paciente individual puede ser el procedimiento en el que el cirujano esté más capacitado. En Europa, los dos procedimientos preferidos son la funduplicatura de Nissen laparoscópica y la funduplicatura parcial posterior (Toupet), y en EE.UU., la funduplicatura de Nissen laparoscópica se realiza con mayor frecuencia.

Un estudio desarrollado por la Universidad de Oxford demuestra la viabilidad de la medición de la distensibilidad de la unión esofagogástrica durante la funduplicatura de Nissen⁵ y bajo la premisa de que el aumento de la distensibilidad de la unión esofagogástrica se ha implicado en el desarrollo de la ERGE. Los autores de este estudio demostraron una reducción de la distensibilidad después de la cirugía antirreflujo, pero los cambios durante la operación no están claros.

La distensibilidad intraoperatoria se midió con el sistema EndoFLIP, que consta de una unidad de registro y visualización (EndoFLIP EF-100, Crospon Ltd.), en la que se conecta un catéter de imagen precalibrado de un solo uso (catéter EndoFLIP EF-325) haciendo mediciones después de la inducción de la anestesia y la parálisis muscular, antes de la incisión, después de la incisión de la piel y la insuflación de neumoperitoneo de 15 mmHg de movilización hiatal, después de la movilización completa de la unión esofagogástrica y/o la reducción de la hernia hiatal,

reparación de hiato, funduplicatura, después de la formación de la funduplicatura de Nissen de 360° y finalmente preextubación final después de la liberación del neumoperitoneo, dando como resultado una reducción global significativa en el índice de distensión. Dos casos individuales de la serie destacan la utilidad del sistema para cambiar potencialmente la operación. Tras la funduplicatura, el paciente número 7 registró una índice de distensión de 0.47 mm/mmHg, la más baja de nuestra serie, y posteriormente precisó reintervención por cuadro importante de disfagia. El paciente número 12 tenía una funduplicatura que parecía visualmente demasiado apretada y se convirtió intraoperatoriamente a una envoltura Lind de 270°.

La funduplicatura laparoscópica de Nissen produce una reducción significativa de la distensibilidad de la unión esofagogástrica. El sistema EndoFLIP puede demostrar cambios significativos durante la operación y puede ayudar a guiar la modificación intraoperatoria. Los estudios

multicéntricos más grandes con seguimiento a largo plazo serían beneficiosos para desarrollar un rango objetivo de distensibilidad asociado con un buen resultado.

BIBLIOGRAFÍA

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Actualización sobre la epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: una revisión sistemática. *Gut*. 2014;63:871.
2. Lazarchik DA, Frazier KB. Dental erosion and acid reflux disease: an overview. *Gen Dent*. 2009;57:151.
3. Kopsaftis Z, Yap HS, Tin KS, et al. Pharmacological and surgical interventions for the treatment of gastroesophageal reflux in adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD001496.
4. Cubisino A, Dreifuss NH, Schlottmann F, et al. Robotic single port anti-reflux surgery: Initial worldwide experience of two cases with a novel surgical approach to treat gastroesophageal reflux disease. *Int J Med Robot*. 2022;18(6):e2437.
5. Ilczyszyn A, Botha AJ. Feasibility of esophagogastric junction distensibility measurement during Nissen fundoplication. *Diseases of the Esophagus*. 2014;27(7):637-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dote.12130>

CAPÍTULO
25

¿Cuándo enviar a tratamiento quirúrgico a un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal?

Jorge Pérez Manauta y Paulina Gálvez Castillejos

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) hace referencia a un conjunto de enfermedades que comprenden la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerativa (CU) y la colitis indeterminada, que han sido relacionadas con causas genéticas, ambientales y propias del hospedero que contribuyen al desarrollo de inflamación intestinal crónica^{1,2}.

Es más común en los países occidentales, particularmente en el norte de Europa y América del Norte. Aproximadamente 1.6 millones de americanos son afectados por la EII, predominantemente por CU. La CU afecta generalmente a la población entre 15 y 25 años, mientras que la EC se presenta con mayor frecuencia en pacientes entre 25 y 35 años¹.

El tratamiento médico y quirúrgico conjunto de dichas enfermedades ha evolucionado significativamente en las dos últimas décadas con el advenimiento de nuevos tratamientos farmacológicos y biológicos. Al considerarse el tratamiento quirúrgico como una indicación de manejo terapéutico, debe contemplarse que la mortalidad postoperatoria es mayor en los procedimientos de emergencia comparada con los procedimientos electivos tanto en la EC como en la CU, lo que sugiere que el empleo de terapias de rescate individualizadas puede contribuir a la reducción de procedimientos quirúrgicos urgentes, y con ello mejorar la evolución y el pronóstico de los pacientes. Por otro lado, existe evidencia que sugiere que ambos factores, el retraso en la indicación de tratamiento quirúrgico, así como el empleo prolongado de terapias inmunosupresoras, se asocian con un incremento en la morbimortalidad posterior a la cirugía. En consecuencia, el manejo multidisciplinario y la interacción efectiva entre el gastroenterólogo y el cirujano son fundamentales para

establecer las indicaciones precisas, así como tiempos oportunos para las distintas intervenciones requeridas en el manejo individual de cada paciente.

ENFERMEDAD DE CROHN

La EC se caracteriza por una inflamación crónica transmural que puede comprometer el tracto digestivo desde la boca hasta el ano; las regiones más frecuentemente afectadas son el íleon terminal y el ciego. A pesar de los tratamientos médicos disponibles, la cirugía es un importante componente en su manejo, reservada generalmente para pacientes con fallo al tratamiento médico (refractarios) o en presencia de complicaciones como estenosis, abscesos, fístulas, hemorragias o transformación maligna. Se estima que hasta el 80% de los pacientes con EC requerirán cirugía a lo largo de su vida y que el 15-20% la requerirán en el primer año posterior al diagnóstico. Hasta el 50% requerirán cirugías subsiguientes posteriores al primer abordaje quirúrgico. La indicación oportuna para el tratamiento quirúrgico disminuye significativamente el riesgo intraoperatorio y las complicaciones posteriores. Debido al sitio principal de afección en la EC, el procedimiento quirúrgico más común es la resección ileocolónica. La enfermedad perianal se desarrolla en el 23-38% de los pacientes, y se manifiesta como colgajos, úlceras profundas, fístulas, abscesos y estenosis rectal.

Deberá considerarse el tratamiento quirúrgico en los siguientes casos:

- Estenosis sintomáticas que no responden a tratamiento médico y que no son candidatas a dilatación endoscópica. Cabe mencionar que toda estenosis colorrectal debe ser previamente evaluada y

abordada mediante biopsias endoscópicas para descartar malignidad.

- Obstrucción intestinal por estenosis fibróticas o resistentes a tratamiento.
- En el caso de estenosis de intestino delgado (las que se presentan con mayor frecuencia en la EC), se requiere tratamiento quirúrgico en las que causan obstrucción intestinal con riesgo de perforación, en estenosis largas o múltiples, cuando la estenosis no es accesible endoscópicamente, cuando existe fallo a tratamiento endoscópico y ante sospecha o confirmación de malignidad.
- Hemorragia gastrointestinal que condiciona inestabilidad hemodinámica cuando los procedimientos endoscópicos y de radiología intervencionista no han sido exitosos.
- Perforación libre y/o peritonitis purulenta o fecal.

La colectomía subtotal con creación de ileostomía es el procedimiento de elección en casos de emergencia para colitis severa aguda y refractaria, con abordajes laparoscópicos abiertos como opciones apropiadas dependiendo del estado hemodinámico del paciente. No existe suficiente evidencia para recomendar la cirugía robótica en un procedimiento quirúrgico en el contexto de una indicación urgente.

Una consideración de importancia es la decisión de realizar una anastomosis primaria posterior a la resección quirúrgica. Es imperativo considerar el estado clínico y la presentación del paciente, así como la indicación quirúrgica. Se recomienda tomar en cuenta los siguientes factores en la toma de decisiones:

- Factores asociados al paciente: sepsis, grado de contaminación abdominal, estabilidad hemodinámica, requerimiento de vasopresor, estado nutricional, niveles séricos de albúmina, presencia de abscesos e inmunosupresión.
- Factores asociados a la enfermedad: si se trata de la variante fistulizante/perforante versus la estenosante, y la localización de la enfermedad.

Si el paciente en un contexto urgente tiene dos o más factores de riesgo, se prefiere la resección intestinal con creación de estoma sobre la realización de una anastomosis³.

La afección perianal es común en los pacientes con EC. El tratamiento quirúrgico para dicha afección se ha reportado con mayores tasas de éxito en combinación con tratamiento médico, principalmente con agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF) (infliximab, adalimumab). Se sugiere inicialmente manejo con setones, ligadura en caso de fistulas interesfintéricas, pegamento de fibrina y, en casos seleccionados, tratamiento de trasplante autólogo de células madre derivadas de tejido adiposo.

En caso de presentarse datos de sepsis abdominal y pélvica o síntomas asociados a enfermedad perianal compleja refractarios a tratamiento médico, se sugiere valoración quirúrgica para control mediante derivación por estoma⁴.

Las estenosis intestinales que condicionan cuadros de obstrucción intestinal se presentan frecuentemente en el curso de la EC. En ausencia de peritonitis o datos de perforación, el manejo médico, así como el empleo de esteroides para disminuir la carga inflamatoria, son el tratamiento de elección. La colectomía segmentaria es una alternativa terapéutica viable para los pacientes con involucramiento de un segmento único afectado por estenosis obstructivas.

Otra complicación común asociada a la EC es el desarrollo de abscesos intraabdominales, cuyo tratamiento de elección en caso de ser accesibles en su localización es el drenaje percutáneo y tratamiento antibiótico. El tratamiento quirúrgico se reserva para recidivas y falla al tratamiento médico.

Las condiciones perioperatorias son de vital importancia, ya que influyen en la evolución posquirúrgica del paciente. Se debe realizar una valoración nutricional completa para optimizar las condiciones del paciente previas al procedimiento quirúrgico, ya sea con alimentación enteral o parenteral según sea el caso. El uso preoperatorio de esteroides (principalmente en dosis altas o por tiempo prolongado) se asocia con complicaciones posquirúrgicas. Se consideran dosis elevadas 20 mg de prednisolona al día por más de seis semanas o equivalencia de dosis de otros esteroides. Los puntos de corte que se han reconocido hasta el momento para riesgo incrementado de complicaciones posquirúrgicas son entre 10 y 40 mg de prednisolona al día por más de tres a seis semanas. En tal caso, en el contexto de cirugía electiva está indicada la reducción gradual de esteroide previo a la cirugía. Las tiopurinas pueden emplearse con seguridad en el periodo preoperatorio. En el caso de los agentes anti-TNF, específicamente vedolizumab y ustekinumab no incrementan el riesgo de complicaciones postoperatorias⁴.

COLITIS ULCERATIVA

En la CU aproximadamente el 20% de los pacientes requerirán manejo quirúrgico. Las indicaciones quirúrgicas pueden ser en el contexto de una situación electiva (CU refractaria y en presencia de displasia o cáncer) o en situación de emergencia, como la CU aguda severa, que se define, de acuerdo con la clasificación de Truelove y Witts, como una condición aguda en la cual

el paciente presenta incremento en la frecuencia de evacuaciones con sangre (≥ 6 evacuaciones al día) y taquicardia (≥ 90 latidos por minuto), fiebre (temperatura ≥ 37.8 °C), anemia (hemoglobina de 10.6 g/dl o elevación de la velocidad de sedimentación globular (> 30 mmHg). Los criterios endoscópicos para la colitis severa incluyen la presencia de mucosa hemorrágica con ulceraciones profundas y desprendimiento mucoso en la periferia de éstas^{2,3}.

Se sabe que la mayoría de los pacientes con cuadros severos responderán adecuadamente al tratamiento médico. En 2007, Turner, et al. condujeron una revisión sistemática que incluía 32 ensayos clínicos que analizaron la respuesta a la terapia con esteroides en CU severa, y encontraron que la tasa de respuesta fue del 66% y que el 34% de los pacientes requirieron colectomía a corto plazo. La introducción de tratamientos médicos con agentes biológicos ha creado nuevas perspectivas en cuanto a las terapias de rescate en los pacientes refractarios al tratamiento con esteroides. Algunos estudios han demostrado una tasa de respuesta de hasta el 80% a dichos agentes, evitándose así una colectomía urgente.

Deberá considerarse el manejo quirúrgico en los siguientes casos:

- Si la condición del paciente no mejora o se deteriora en las siguientes 48-72 h posteriores al inicio de tratamiento médico.
- Hemorragia que condiciona inestabilidad hemodinámica (se presenta aproximadamente en el 6% de los pacientes) y que no puede cohibirse mediante manejo endoscópico o procedimiento de radiología intervencionista. En dicho caso, es idóneo, si las condiciones del paciente lo permiten, contar con una angiografía o angiografía por tomografía computarizada que permita identificar el sitio de sangrado previo al tratamiento quirúrgico. En un estudio retrospectivo, Nagata, et al. reportaron que las tasas de detección en colonoscopia de lesiones vasculares sangrantes fueron mayores (35.7 vs. 20.6%; $p = 0.01$) en los pacientes con sitios de sangrado identificados previamente mediante angiografía por tomografía.
- Hemorragia gastrointestinal significativa, recurrente y refractaria a tratamiento endoscópico.
- Presencia de megacolon tóxico, una complicación poco frecuente pero severa y potencialmente fatal secundaria a la inflamación colónica. Sus principales características son: evidencia radiográfica de distensión colónica total o segmentaria > 6 cm, presencia de toxicidad sistémica, etiología infecciosa identificada. Ante la sola presencia de megacolon, la indicación quirúrgica es aún controversial. Parte

de la evidencia médica sugiere que existen tasas de respuesta al tratamiento médico agresivo y vigilancia estrecha en unidades de cuidados intensivos de hasta el 50%; sin embargo, el retraso en la intervención quirúrgica conlleva el riesgo de perforación colónica, sepsis abdominal, desarrollo de síndrome compartimental y muerte. En este escenario, la fiebre persistente posterior a 48-72 h del inicio de tratamiento con esteroides debe incrementar la sospecha de formación de un absceso o perforación local. La perforación libre, hemorragia masiva, incremento en los requerimientos transfusionales y de signos de toxicidad sistémica, así como la progresión en la dilatación colónica, son indicaciones de cirugía urgente.

- Perforación libre.
- Peritonitis generalizada³.

El procedimiento quirúrgico más común en los pacientes que no tienen indicación quirúrgica urgente es la proctocolectomía con anastomosis ileoanal. En los pacientes que no son candidatos a cirugía de restauración, la proctocolectomía total con ileostomía permanente es la cirugía de elección².

La CU aguda severa se presenta como episodios agudos de una enfermedad con un patrón de recaídas y remisión. Puede ser el evento de presentación hasta en un tercio de los pacientes y se asocia con un riesgo del 30 al 40% de colectomía después de una o más exacerbaciones severas.

La cirugía reconstructiva puede ofrecerse a los pacientes refractarios al tratamiento con esteroides y dependientes de los mismos, pues mejora la calidad de vida, a pesar del riesgo de complicaciones tempranas y tardías. La proctocolectomía con ileostomía terminal es una alternativa para algunos pacientes y tiene una menor morbilidad.

Tal y como se mencionó en la EC, la corrección de las alteraciones en la composición corporal, así como en las deficiencias nutricionales, es imprescindible en el periodo preoperatorio. No existen indicaciones puntuales para el manejo exclusivo de los pacientes con nutrición parenteral. En cuanto al uso de esteroides, los estudios reportan que el uso de > 20 mg de prednisolona por más de seis semanas incrementa hasta cinco veces el riesgo de complicaciones infecciosas del reservorio a corto plazo. No existe evidencia bien definida sobre el pronóstico y la evolución posquirúrgica de pacientes que son sometidos a proctocolectomía con anastomosis íleo-reservorio en una sola etapa.

En cuanto a las estrategias quirúrgicas para el manejo de la CU refractaria moderada-severa, la proctocolectomía con anastomosis ileoanal (procedimiento de elección) o bien con creación de una ileostomía terminal son

opciones aceptables. La creación del estoma puede ofrecerse a pacientes que no son candidatos al procedimiento de elección. Ambos procedimientos son similares en su morbimortalidad principalmente relacionados con complicaciones del reservorio ileoanal o bien el estoma según corresponda.

La proctocolectomía con anastomosis ileoanal se puede llevar a cabo como un procedimiento en dos o tres etapas. El procedimiento en dos etapas modificado comprende, en primer tiempo, una colectomía con ileostomía terminal, dejando el recto *in situ*, seguida de una proctectomía y reconstrucción del reservorio ileoanal con desmantelamiento de la ileostomía. Dicho procedimiento ha mostrado evidencia a favor de tasas menores de fuga

anastomótica, menores complicaciones sépticas postoperatorias y menores eventos de obstrucción intestinal⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin N Am*. 2019;99(6):1051-62.
2. Solina G, Mandala S, La Barbera C, et al. Current management of intestinal bowel disease: the role of surgery. *Updates Surg*. 2016;68(1):13-23.
3. Simone B, Davies J, Chouillard, et al. WSES – AAST guidelines: management of inflammatory bowel disease in the emergency setting. *World J Emerg*. 2021;16(23):1-27.
4. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2019;14(2):155-8.
5. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2019;16(2):179-89.

CAPÍTULO 26

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular en la era laparoscópica

Miguel Ángel Carrasco Arróniz y David Reyes Jiménez

INTRODUCCIÓN

La cirugía laparoscópica para las enfermedades colorrectales ha ganado popularidad entre los cirujanos generales y coloproctólogos, y aunque se considera como vía de elección en las enfermedades benignas colorrectales, en realidad no existe un consenso general en cuanto a esta predilección, debido al alto grado de complejidad durante su abordaje (por ser un órgano móvil), sección de múltiples vasos sanguíneos, donde se requiere de un tiempo quirúrgico mayor y la realización de una anastomosis intestinal, que constituye la parte más trascendental de cualquier operación colorrectal. La experiencia previa con colecistectomía, funduplicatura y plastia inguinal no proporciona un conocimiento ni destreza adecuados para la cirugía colorrectal. Actualmente disponemos de una amplia experiencia y suficiente evidencia científica para que los cirujanos podamos seguir unos patrones bien definidos con pautas básicas y concretas, basadas en la evidencia científica más reciente, con el objetivo de ayudar en la toma de decisiones en la práctica clínica¹.

En un seguimiento enviado por miembros de la Sociedad Americana de Cirujanos Endoscopistas Gastrointestinales y por la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto, se reportó que la resección de colon por laparoscopia es realizada por el 48% de los cirujanos y sólo en el 21% de sus pacientes². Esto podría reflejar la curva de aprendizaje, la cual ha sido reportada con un amplio rango de 30 a 100 procedimientos³.

La diverticulitis sigmoidea es una de las principales enfermedades gastrointestinales responsables de la hospitalización de pacientes en la sociedad occidental. Históricamente se ha informado que entre el 10 y el 25% de los pacientes con diverticulosis eventualmente desarrollarán diverticulitis según la historia natural de la enfermedad realizada por Parks, en 1975⁴. Datos más recientes sugieren que el riesgo de por vida de desarrollar diverticulitis por diverticulosis tradicionalmente es exagerado. En un

estudio sobre veteranos con diverticulosis con un seguimiento de 11 años, hubo un 1% de riesgo de diverticulitis confirmado por tomografía o en el momento de la cirugía. En una cohorte de 2,100 pacientes, hubo un 4.3% de riesgo de diverticulitis durante una mediana de seguimiento de siete años. Se espera que estos números aumenten sustancialmente con el aumento de la prevalencia de esta enfermedad a medida que la población envejece y con una mayor incidencia en individuos más jóvenes⁵.

FISIOPATOLOGÍA

El concepto tradicional de la patogenia de la diverticulosis ha sido que el desarrollo de divertículos se asocia con estreñimiento crónico, que conduce a un aumento de la presión intraluminal, hipertrofia muscular del colon y herniación de la mucosa y la submucosa en los puntos de entrada de los vasos sanguíneos penetrantes. Si bien pueden desarrollarse a lo largo de todo el colon, la distribución característica predomina en el colon sigmoide y del lado izquierdo, donde se forman las heces⁶. La patogenia de la enfermedad diverticular aún no se comprende por completo y parece tener múltiples facetas. La diverticulosis es la presencia de divertículos solos sin signos inflamatorios y normalmente no causa ningún síntoma. Las dos complicaciones verdaderas más comunes de la diverticulosis son sangrado (generalmente de divertículos no inflamados) y diverticulitis. El sangrado diverticular plantea un desafío común de diagnóstico y tratamiento, ya que el sangrado puede ser cíclico y difícil de localizar, incluso se puede especular que el origen probablemente esté en el colon del lado izquierdo. Sin embargo, la presencia de divertículos por sí sola puede no ser evidencia suficiente para un tratamiento dirigido, particularmente porque el diagnóstico diferencial de una malformación arteriovenosa sangrante se encuentra más comúnmente en el lado derecho⁷. La diverticulitis incluye estasis y obstrucción

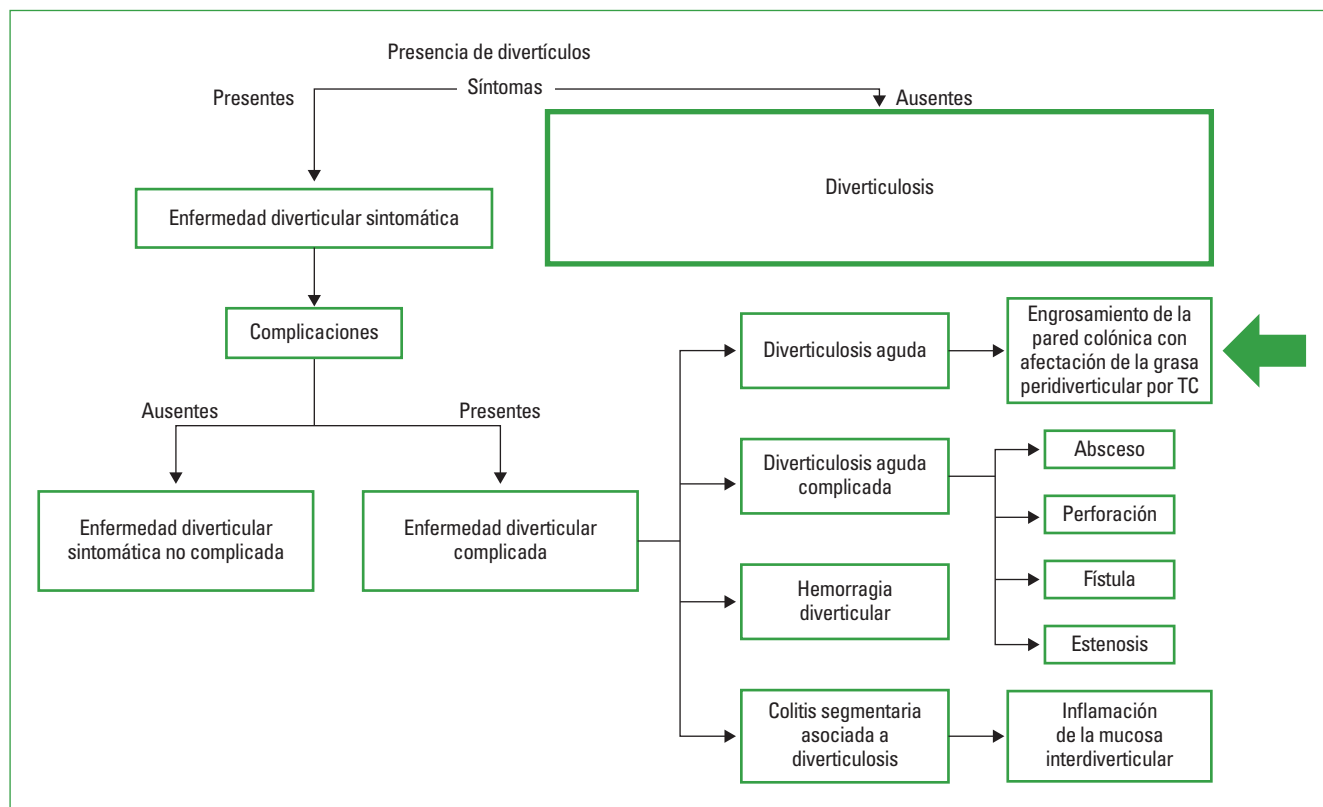


Figura 1. Clasificación de la enfermedad diverticular¹⁰.

dentro de un divertículo, alteración en el microambiente/microbioma intestinal, isquemia tisular local y una microperforación (Fig. 1). Dependiendo de la ubicación y la evolución del proceso inflamatorio frente a la prontitud y eficacia de la respuesta del huésped, se producen diversos grados de inflamación local de la mucosa y tejido pericolónico, con la resultante formación de abscesos o incluso macroperforación.

CUADRO CLÍNICO

Clínicamente, la diverticulitis aguda generalmente se presenta con una tríada básica de aumento del dolor abdominal, fiebre y parámetros inflamatorios elevados (glóbulos blancos, proteína C reactiva) con diversos grados de agravamiento de los síntomas. Las formas más crónicas de diverticulitis se manifiestan como diverticulitis latente con o sin formación de una estenosis que cause obstrucción del colon o de fístulas a otros órganos (vejiga, vagina, ocasionalmente intestino delgado y piel), e incluso una constelación clásica de síntomas que están lejos de ser específica para la diverticulitis y se debe considerar una amplia gama de diagnósticos diferenciales⁸.

La evaluación de la diverticulitis tiene como objetivo definir la agudeza y la gravedad de los síntomas y los patrones de complicaciones o cronicidad. Además de los parámetros clínicos y los análisis de sangre, las imágenes transversales con tomografías computarizadas se han convertido universalmente en la herramienta radiológica de elección, con una sensibilidad extremadamente alta (93-97%) y una especificidad cerca del 100%, para evaluar la gravedad de la enfermedad⁹.

La gravedad de la diverticulitis se califica de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Internacional de la Cirugía de Emergencia (WSES) (Tabla 1)¹¹.

Basándose en la gravedad y el estadio de la enfermedad, se establece lo siguiente:

- Estadio 0-1a-b WSES: considera la resección sigmoidea electiva después de un episodio tratado de forma conservadora de diverticulitis aguda del colon izquierdo en pacientes de alto riesgo, como los pacientes inmunocomprometidos (si son aptos para la cirugía), enfermedad diverticular muy sintomática que compromete la calidad de vida¹². No se considera la resección sigmoidea electiva después de un episodio tratado de forma conservadora de diverticulitis aguda del colon izquierdo en pacientes

Tabla 1. Clasificación de la WSES¹¹

0	Diverticulitis no complicada; divertículos, engrosamiento de la pared, aumento de la densidad de la grasa pericólica
1	Localmente complicado con absceso local
1a	Neumoperitoneo localizado en forma de burbujas de gas
1b	Absceso < 4cm
2	Diverticulitis complicada con absceso pélvico Absceso > 4 cm en pelvis
3	Diverticulitis complicada con absceso distante. Absceso en la cavidad abdominal (fuera de la pelvis)
4	Diverticulitis complicada con otras complicaciones distantes. Abundante neurnoperitoneo y/o líquido libre intraabdominal

asintomáticos sin estenosis, fístulas o hemorragia diverticular recurrente¹³.

- Estadio 2a WSES: en este rubro se agrega drenaje percutáneo a la terapia ya establecida, y está indicado sólo en pacientes que permanecen estables sin *shock* séptico, así como las habilidades y las instalaciones así lo permitan, un tamaño de 4 cm como punto de corte para la indicación de drenaje percutáneo¹⁴.
- Estadio 3 WSES: desde que Henri Hartmann, en 1921, describiera la técnica para la resección del cáncer de sigma, ésta se modificó y se popularizó, y llegó a ser el *gold standard* en la cirugía resectiva del sigma de urgencias. Es una técnica rápida, reproducible y evita el riesgo de fallo anastomótico, aunque presenta el gran inconveniente del estoma. El tratamiento ha ido evolucionando a lo largo de los últimos años y se tiende cada vez más hacia un tratamiento más conservador. La mayor controversia se encuentra en la diverticulitis con Hinchey III/IV, en la que diferentes procedimientos (procedimiento de Hartman, resección colónica y anastomosis o lavado y drenaje laparoscópico) buscan su posicionamiento. Este último fue publicado por primera vez en 1996 por O'Sullivan con una serie de ocho pacientes. Dos tuvieron complicaciones médicas, pero todos se recuperaron sin necesidad de cirugía posterior¹⁵. Actualmente, el lavado y drenaje laparoscópico es citado en las más recientes guías clínicas, que señalan como principal ventaja el evitar laparotomías y procedimientos derivativos, lo que reduce las complicaciones consecuentes, como reducción del dolor postoperatorio (y uso de analgésicos), reducción de infección del sitio quirúrgico, potencial reducción de las hernias incisionales, así como mejoría de la incapacidad en el postoperatorio. Además, en caso de necesidad posterior de resección

colónica, las adherencias tras lavado laparoscópico son menores, lo que facilita la cirugía definitiva¹⁶. Cirocchi, et al. publicaron una revisión con 871 pacientes y concluyeron que el lavado peritoneal se puede considerar una opción segura y efectiva para el tratamiento de diverticulitis con Hinchey III, y puede representar un «procedimiento puente» con la intención de evitar el procedimiento de Hartman¹⁷. Se puede concluir que el lavado y drenaje realizado por laparoscopia podría ser una opción terapéutica en la diverticulitis aguda con Hinchey III; sin embargo, en la actualidad no existe evidencia sólida que sustente su uso. Esta actuación debería considerarse en pacientes sin toxicidad sistémica y en centros experimentados en cirugía mínimamente invasiva.

- Estadio 4 WSES: el abordaje laparoscópico ha demostrado claros beneficios respecto a la cirugía abierta tradicional en la cirugía electiva por enfermedad diverticular, ya que a día de hoy todavía no existe consenso acerca del papel que la resección laparoscópica puede jugar en el tratamiento urgente de la diverticulitis perforada. Teóricamente, este abordaje permitiría una recuperación más rápida y con menor morbilidad del paciente, y simplificaría la cirugía reconstructiva posterior, que idealmente podría realizarse también por vía laparoscópica. El procedimiento de Hartman laparoscópico se ha propuesto como una opción con menor morbilidad respecto al procedimiento de Hartman abierto en casos de diverticulitis perforadas (grados de Hinchey III y IV), sin inestabilidad hemodinámica. No obstante, en un estudio retrospectivo sobre 1,236 procedimientos de Hartman por diverticulitis perforadas, de los cuales 70 (5.6%) se realizaron por vía laparoscópica, no se encontró una reducción significativa de la mortalidad (4.5 vs. 3%) ni de la morbilidad (30 vs. 25%) respecto al abordaje abierto¹⁸. La revisión más reciente incluye cinco series de casos con 104 pacientes. Se practicaron 84 procedimientos de Hartman laparoscópicos y 20 anastomosis primarias también por vía laparoscópica. La mortalidad global fue del 3%, con una morbilidad global del 21% y una tasa de conversión del 13.5%. Es relevante destacar que al 76% de los pacientes a los que se les practicó un procedimiento de Hartman se les pudo ofrecer cirugía de reconstrucción del tránsito en un segundo tiempo, y en todos los casos esta segunda intervención pudo realizarse por vía laparoscópica (conversión del 0%)¹⁹. Actualmente, la

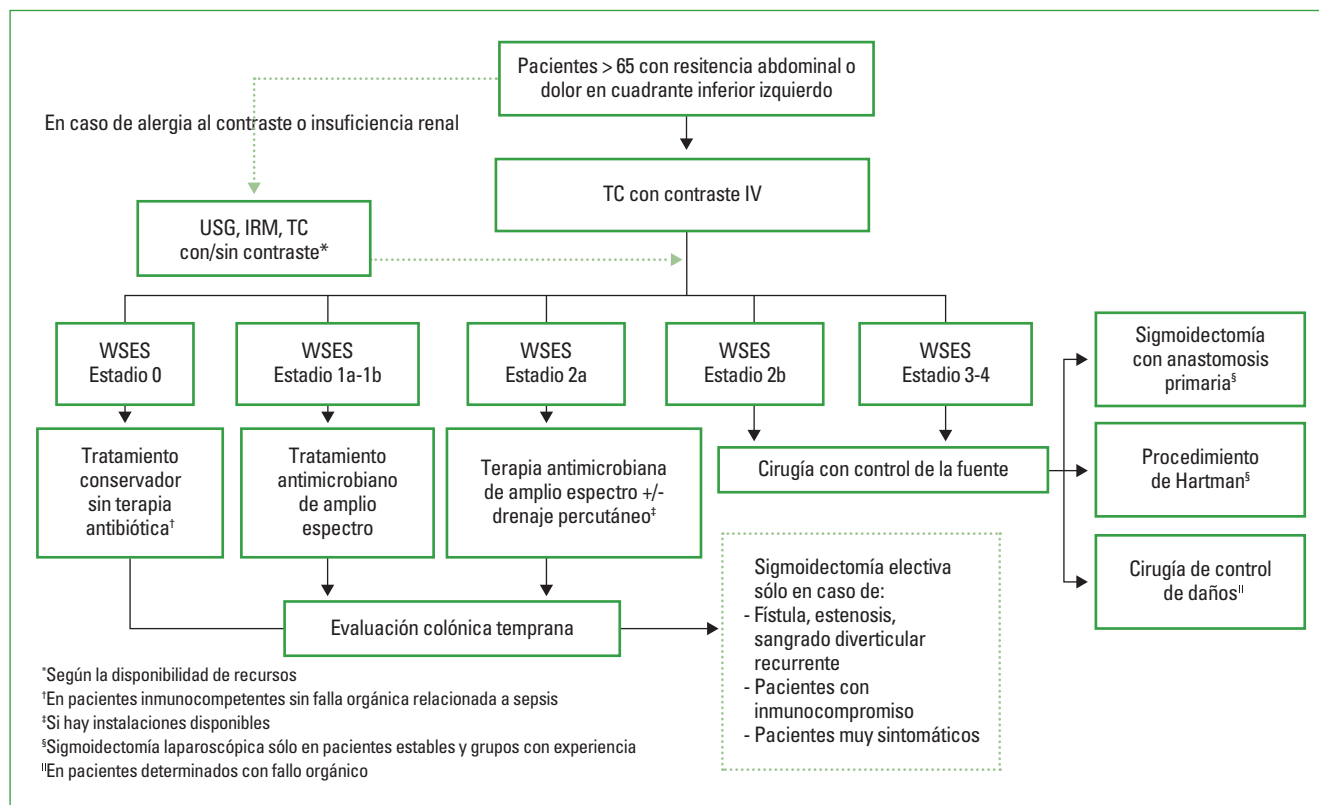


Figura 2. Abordaje de la diverticulitis¹¹. IV: intravenoso; USG: ultrasonido; IRM: imagen por resonancia magnética nuclear.

realidad es que el abordaje laparoscópico en este contexto es minoritario. Según el análisis de una gran base de datos multicéntrica sobre 67,645 pacientes tratados con resección sigmoidea urgente por diverticulitis perforada en EE.UU. entre los años 2003 y 2007, únicamente el 3.9% fue intervenido por vía laparoscópica, con una tasa de conversión elevada (55%)²⁰. Se puede concluir que la resección sigmoidea vía laparoscópica en casos de diverticulitis perforada con peritonitis generalizada, es factible en manos experimentadas, pero no existe suficiente evidencia (Fig. 2)¹¹.

CIRUGÍA CON ABORDAJE LAPAROSCÓPICO POR ENFERMEDAD DIVERTICULAR DE FORMA ELECTIVA

La mayoría de las guías clínicas recomiendan individualizar la indicación de cirugía en los pacientes que se mantienen asintomáticos u oligosintomáticos entre episodios. Es más clara la necesidad de cirugía electiva en los casos de enfermedad diverticular complicada (estenosis,

fístulas)²¹. Respecto a la vía de abordaje, actualmente existe suficiente evidencia para recomendar la laparoscopia como abordaje de elección en la cirugía resectiva electiva por enfermedad diverticular, y así lo recomiendan las guías de varias sociedades científicas.

El metaanálisis más completo y más reciente analiza 22 series de casos (incluyendo el ensayo Sigma) con un total de 10,898 pacientes, de los cuales 1,538 (14%) recibieron un abordaje laparoscópico (tasa de conversión global del 8.4%). Los autores concluyen que la resección electiva laparoscópica en la enfermedad diverticular es segura, presenta menor morbilidad global (riesgo relativo: 0.56; [0.4-0.8]; p = 0.001) y una recuperación postoperatoria más rápida respecto al abordaje abierto convencional, sin que existan diferencias respecto a mortalidad o recidiva posterior de la enfermedad diverticular²².

La resección sigmoidea laparoscópica electiva en casos no complicados de enfermedad diverticular es segura y proporciona beneficios al paciente respecto al abordaje abierto convencional en los casos complicados por presencia de fístulas o estenosis asociadas. La resección laparoscópica electiva también resulta apropiada en hospitales con suficiente experiencia en cirugía laparoscópica²³.

BIBLIOGRAFÍA

- Rendon E, Mancilla G, Barrios E, et al. Sigmoidectomía totalmente laparoscópica en enfermedad diverticular: Técnica de un disparo. *Asociación Mexicana de Cirugía Endoscópica A.C.*; 2004. p. 145-50.
- Maurantonis C, Wexner SD, Nogueras JJ, et al. Current attitudes in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2002;16:1152-7.
- Schlachta CM, Mamazza J, Seshadri PA, et al. Defining the learning curve for laparoscopic colorectal resections. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:217-22.
- Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol.* 1975;4:53-69.
- Hanna MH, Kaiser AM. Uptodate on the management of sigmoid diverticulitis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(9):760-81.
- Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *Lancet.* 2004;363:631-9.
- Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:755.
- Strate LL, Morris AM. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology.* 2019;156:1282-98.
- Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:910-7.R.
- Raña-Garibay R, Salgado-Nesme N, Carmona-Sánchez R, et al. Consenso mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(2):220-40.
- Sartelli M, Moore FA, Ansaloni L, et al. A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis. *World J Emerg Surg.* 2015;10:1-11.
- Devaraj B, Liu W, Tatum J, et al. Medically treated diverticular abscess associated with high risk of recurrence and disease complications. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(3):208-15.
- Sartelli M, Weber DG, Kluger Y, et al. 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):1-18.
- Kumar RR, Kim JT, Haukoos JS, et al. Factors affecting the successful management of intra-abdominal abscesses with antibiotics and the need for percutaneous drainage. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(2):183-9.
- O'Sullivan GC, Murphy D, O'Brien MG, et al. Laparoscopic management of generalized peritonitis due to perforated colonic diverticula. *Am J Surg.* 1996;171:432-4.
- Kaushik M, Bhullar JS, Bindroo S. Minimally invasive management of complicated diverticular disease: Current status and review of literature. *Dig Dis Sci.* 2016;61:663-72.
- Cirocchi R, Trastulli S, Vettoretto N, et al. Laparoscopic peritoneal lavage: A definitive treatment for diverticular peritonitis or a «bridge» to elective laparoscopic sigmoidectomy?: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e334.
- Turley RS, Barbas AS, Lidsky ME, et al. Laparoscopic versus open Hartmann procedure for the emergency treatment of diverticulitis: A propensity-matched analysis. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:72-82.
- Vennix S, Boersema GS, Buskens CJ, et al. Emergency laparoscopic sigmoidectomy for perforated diverticulitis with generalised peritonitis: A systematic review. *Dig Surg.* 2016;33:1-7.
- Rea JD, Herzig DO, Diggs BS, et al. Use and outcomes of emergent laparoscopic resection for acute diverticulitis. *Am J Surg.* 2012;203:639-43.
- Carrasco MA, Avila OA, Reyes Jimenez D, et al. Surgical Management of Colovesical Fistula at A Public Hospital In Southeastern Mexico. *Eur J Gastroenterol Digestive Dis.* 2022;1:1-10.
- Siddiqui MR, Sajid MS, Khatri K, et al. Elective open versus laparoscopic sigmoid colectomy for diverticular disease: A meta-analysis with the Sigma trial. *World J Surg.* 2010;34:2883-901.
- Rosado-Cobian R, Blanco Segura T, Ferrer Vasquez M, et al. Complicated diverticular disease: Position statement on outpatient management, Hartmann's procedure, laparoscopic peritoneal lavage and laparoscopic approach. *Cir Esp.* 2017;95:369-77.

CAPÍTULO 27

Colecistectomía segura: ¿cómo prevenir la lesión de la vía biliar?

Alberto Manuel González Chávez

INTRODUCCIÓN

La colecistectomía es la cirugía más frecuentemente realizada por los cirujanos generales en México y el mundo. En EE.UU., por ejemplo, se calcula que se realizan casi un millón de cirugías anualmente para extirpar la vesícula biliar¹. La complicación más temida de este procedimiento quirúrgico es la lesión de la vía biliar, entendida como cualquier tipo de daño inducido a los conductos biliares principales, que puede conducir a dos escenarios catastróficos: la fuga de bilis o la estenosis de los conductos, con una mortalidad asociada de alrededor del 5%².

Con la aceptación de la colecistectomía laparoscópica como la técnica estándar para remover la vesícula en la década de 1990, las lesiones de las vías biliares se hicieron más frecuentes. Dicha complicación era hasta dos veces más común durante la colecistectomía laparoscópica que durante la cirugía abierta (0.3 vs. 0.6%)³. Sin embargo, series más recientes han mostrado que la estandarización de la técnica y la cultura de la colecistectomía segura han contribuido a disminuir esta diferencia⁴.

COLECISTECTOMÍA SEGURA

En 1995, Strasberg describió la visión crítica de seguridad que debería procurarse durante el abordaje laparoscópico, y con ello se convirtió en el padre de la cultura de la colecistectomía segura⁵, cuyo propósito fundamental es evitar la disrupción de la vía biliar, algún compromiso vascular o la perforación de una víscera hueca, pero también prevenir problemas legales para los cirujanos.

Actualmente se considera que dicha cultura tiene 10 principios fundamentales^{6,7}:

- Conocer la anatomía relevante, las referencias de seguridad y las variantes anatómicas.
- Comprender los mecanismos implicados en las lesiones, siendo el más importante la identificación incorrecta del conducto cístico y el colédoco.

- Conocer los predictores preoperatorios y transoperatorios de una «vesícula difícil».
- Retraer adecuadamente la vesícula biliar, utilizando la maniobra de la bandera.
- Utilizar de forma segura los dispositivos de energía.
- Comprender la visión crítica de seguridad, objetivarla y, preferentemente, documentarla (con una fotografía y por escrito), haciendo una pausa momentánea antes de clipar y cortar.
- Saber que empezar la disección por el fondo se ha asociado a más lesiones de la vía biliar.
- Conocer y utilizar los procedimientos de rescate, siendo el más relevante la colecistectomía subtotal.
- Ayudarse de imágenes transoperatorias para verificar la anatomía.
- Pedir ayuda a otro cirujano más experimentado en caso necesario.

VISIÓN CRÍTICA DE SEGURIDAD

Dicha visión tiene tres criterios que deben cumplirse para alcanzarla⁸:

- El triángulo hepatocístico (formado por el conducto cístico, el conducto hepático común y el borde inferior del hígado) debe limpiarse completamente del tejido graso y fibroso que lo rodea.
- Debe discarse el tercio inferior de la placa cística para separar el cuello de la vesícula de su lecho.
- Deben verse dos y sólo dos estructuras tubulares entrando en la vesícula biliar (Fig. 1).

Y aunque forma parte de la cultura de seguridad en la colecistectomía laparoscópica, tiene algunos inconvenientes. Primero, la evidencia disponible que avala su utilidad es de baja calidad, porque requeriría un ensayo clínico con miles de pacientes por brazo⁹; sin embargo, procurarla es una recomendación de importantes consensos como el de la Sociedad Americana de Cirujanos Gastrointestinales y Endoscópicos (SAGES) y el Instituto

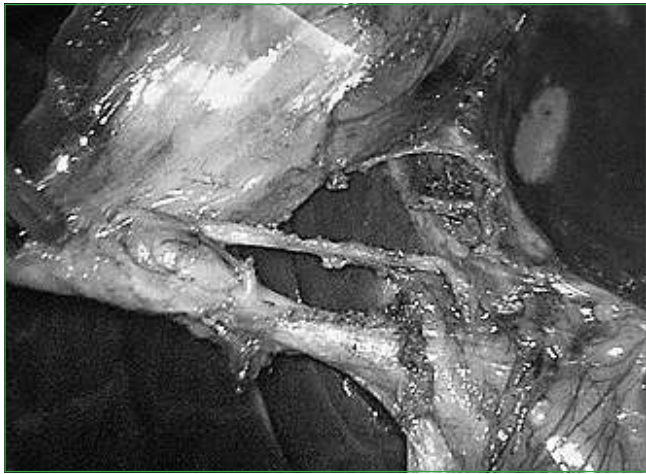


Figura 1. Visión crítica de seguridad descrita por Strasberg (adaptado de Sgaramea, et al. *Surgical Endoscopy*. 2021;35[7]:3698-708).

de Investigación contra el Cáncer Digestivo (IRCAD)^{7,10}. Segundo, en el 10-15% de las colecistectomías laparoscópicas no será posible conseguir la visión crítica por la inflamación de los tejidos circundantes, y empeñarse en hacerlo puede conducir a lesionar la vía biliar¹¹. Y tercero, distintas series han demostrado que cuando auditores expertos revisan las visiones críticas de seguridad obtenidas por otros cirujanos, se cumplen los tres criterios antes mencionados en menos del 50% de los casos^{12,13}.

VESÍCULA DIFÍCIL

Por vesícula difícil se debe entender aquel escenario en el cual el abordaje quirúrgico conlleva mayor riesgo de complicaciones, en comparación con una colecistectomía regular, situación que se traduce en una mayor morbimortalidad para los pacientes. Dicho escenario puede estar determinado por las características y las comorbilidades propias del enfermo, o por el grado de inflamación de la vesícula y el tejido circundante¹⁴.

Entre los predictores preoperatorios para la vesícula difícil, se pueden enlistar los siguientes: edad mayor de 65 años, sexo masculino, obesidad mórbida, pared muy engrosada > 5 mm, presencia de una sonda de colecistostomía, vesícula palpable, más de 72 h de evolución, más de 18,000 leucocitos, evidencia de perforación o gangrena, cirrosis con hipertensión portal o síndrome de Mirizzi¹⁵.

Para la valoración transoperatoria de la dificultad para colecistectomizar, se han propuesto distintas escalas. La más utilizada en la actualidad por su facilidad para implementarla clínicamente, su reproducibilidad y su coeficiente de correlación positivo es la escala de Parkland, descrita apenas en el año 2017¹⁶.

PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

En el contexto de comorbilidades graves como cirrosis hepática, cáncer o insuficiencia cardíaca, que predicen un alto riesgo quirúrgico y una vesícula difícil (en donde anteriormente la única posibilidad era el drenaje percutáneo con una sonda de colecistostomía), encuentran un lugar las técnicas para drenar endoscópicamente la vesícula biliar, que siempre deben ser consideradas como una terapia puente para la cirugía definitiva¹⁸.

Se han descrito dos técnicas (Fig. 2):

- Drenaje vesicular por ultrasonido endoscópico con prótesis metálica de aposición luminal: consiste en la creación de una fístula entre la vesícula y el duodeno o el estómago, desplegando un *stent* metálico recubierto y autoexpandible que proporciona una vía para la eliminación de los litos y, por lo tanto, favoreciendo una menor probabilidad de recurrencia de eventos biliares. Es la técnica endoscópica con el mayor porcentaje de éxito técnico (90%) y clínico (96%) a un seguimiento que sólo alcanza el corto plazo, pero es también la más costosa y la que tiene los eventos adversos más graves (perforación, migración del *stent* y sangrado). Está contraindicada en carcinomatosis, coagulopatía y ascitis, y es importante señalar que el *stent* que se utiliza no cuenta con la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para este procedimiento¹⁹.
- Colecistostomía transpapilar endoscópica: consiste en la colocación de una endoprótesis plástica *pig-tail* de 5 a 7 Fr, que va del ámpula hasta el interior de la vesícula biliar, mediante la canulación del cístico por medio de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Es una técnica ideal para el tratamiento simultáneo de la colecistitis aguda que coexiste con una coledocolitiasis. Puede ameritar la asistencia con un colangioscopio, y es importante considerar que hay císticos que son incanulables. Somete al paciente a los riesgos habituales de la CPRE y no proporciona una vía de salida para los cálculos contenidos en la vesícula biliar^{18,20}.

Procedimientos de rescate

Los procedimientos de rescate están indicados cuando, durante el transoperatorio, la inflamación del cuello de la vesícula y el tejido circundante imposibilitan la obtención de la visión crítica de seguridad. Se reconocen claramente cuatro: la colecistectomía que empieza por el fondo, la instalación de una sonda de colecistostomía, la colecistectomía subtotal y la conversión a cirugía abierta. De todas las

Tabla 1. Escala de severidad de colecistitis aguda de Parkland

Escala	Parkland	Validación ¹⁷
Grado I	Normal. Vesícula sin adherencias	<ul style="list-style-type: none"> - El ASA tiende a ser mayor en pacientes con Parkland IV o V - La prevalencia de diabetes es mayor en los grados IV o V - A mayor Parkland, mayores niveles de proteína C reactiva - A mayor Parkland, mayor severidad en el Clavien-Dindo - Mayor incidencia de colecistitis gangrenosa en Parkland V - A mayor Parkland, mayor Tokio
Grado II	Adherencias menores al cuello	
Grado III	Cualquiera de los siguientes: hiperemia, líquido perivesicular, adherencias al cuerpo, vesícula biliar distendida y tensa	
Grado IV	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Adherencias que cubren casi la totalidad de la vesícula - Tokio grado I-III con anatomía hepática alterada, vesícula intrahepática o síndrome de Mirizzi 	
Grado V	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Perforación - Necrosis - Vesícula completamente cubierta de adherencias 	

ASA: American Society of Anesthesiologists Physical Status.

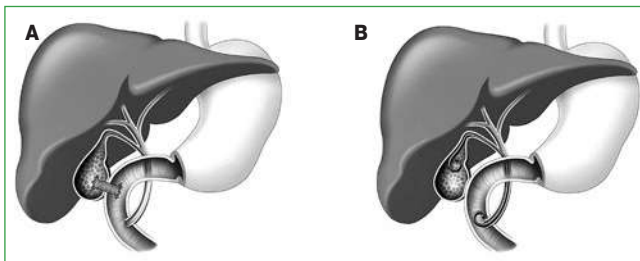


Figura 2. Drenaje vesicular por ultrasonido endoscópico con prótesis metálica de aposición luminal (A) y colecistostomía transpapilar endoscópica (B) (adaptado de Oh, et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;89[2]:289-98).

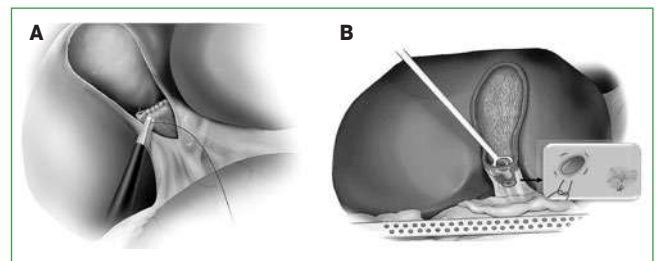


Figura 3. Colecistectomía reconstitutiva (A) y colecistectomía fenestrada (B) (adaptado de Dissanaikie. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;223[2]:e15-8; y Lidsky, et al. *Hpb*. 2017;19(6):547-56).

anteriores, la que debe preferirse cuando sea posible es la colecistectomía subtotal²¹. El término correcto debe ser subtotal, y no parcial, porque el esfuerzo quirúrgico debe enfocarse siempre en remover con seguridad la mayor cantidad de vesícula biliar que sea posible. Existen dos tipos principales de colecistectomía subtotal²²:

- Colecistectomía subtotal fenestrada (procedimiento de Bornman-Terblanche): consiste en resear toda la pared anterior de la vesícula, extrayendo los litos y dejando sólo un pequeño bordecito del cuello, que se conoce como el escudo de McElmoyle. La pared posterior se deja adherida al hígado y el cuello se deja abierto, lo que permite cerrar el orificio cístico con una jareta. Esta técnica se asocia a menos eventos biliares por litos recurrentes, pero a mayor incidencia de fístulas biliares.
- Colecistectomía subtotal reconstitutiva: consiste en dejar un verdadero remanente del cuello, después de resear la pared anterior y posterior de la vesícula, extrayendo los cálculos. El remanente se cierra con suturas habituales o mecánicas. Esta técnica se asocia a más eventos biliares por litos recurrentes y a mayor tiempo operatorio (Fig. 3).

Como sugieren algunos metaanálisis recientes, la técnica ideal es la que no deja un remanente vesicular donde puedan recurrir los litos, y si bien puede asociarse a una fístula biliar, suelen ser de bajo gasto y de resolución espontánea²³.

¿Convertir es la respuesta?

No necesariamente, y sobre todo cuando no se planea hacer algo distinto que lo que podría hacerse por vía laparoscópica. Las causas más frecuentes de conversión a cirugía abierta son: hemorragias, no tener clara la anatomía del Calot y adherencias que no permiten llegar a la vesícula²⁴.

Lo que definitivamente debe evitarse es convertir a cirugía abierta para hacer una colecistectomía que empiece por el fondo cuando el cuello está muy inflamado e impide disecar el Calot. Strasberg considera esta conducta como una trampa, que parece facilitar el procedimiento, pero en realidad lo complica, ya que se asocia a lesiones «vasculobiliares» severas, que consisten en la disrupción parcial o total del pedículo portal principal, provocando que se infarte parcial o totalmente el hígado o el árbol biliar²⁵. La inflamación contrae al Calot y lo vuelve paralelo



Figura 4. Colangiografía por fluorescencia con verde de indocianina (adaptado de Goldstein, et al. *JAMA surgery*. 2020;155(10):978-9).

al pedículo portal. Convertir no garantiza conseguir la visión crítica y tampoco el no lesionar la vía biliar.

Uso del verde de indocianina

La colangiografía transoperatoria es considerada hasta la actualidad como el mejor método para corroborar o aclarar la anatomía e identificar defectos de llenado en la vía biliar. Sin embargo, tiene varios inconvenientes: requiere el uso de catéteres especiales, implica la exposición a radiación y la necesidad de inyectar medio de contraste a través de los conductos biliares, lo que por sí mismo puede favorecer una lesión²⁶.

Por todo lo anterior, la colangiografía por fluorescencia cercana al infrarrojo ha ido ganando popularidad como un método que podría ayudar a evitar lesiones de la vía biliar (Fig. 4). Requiere una inyección intravenosa preoperatoria de verde de indocianina, que se unirá a las proteínas plasmáticas llegando a los hepatocitos, para finalmente excretarse al intestino a través de la bilis. Al entrar en contacto con la luz infrarroja, emite fluorescencia, la cual puede ser captada por una cámara laparoscópica especial²⁷.

Ishizawa reportó en el año 2009 la primera experiencia con esta técnica durante una colecistectomía laparoscópica²⁸. Algunos metaanálisis han demostrado que el uso de verde de indocianina es un método no invasivo, seguro y efectivo para identificar correctamente la vía biliar principal, disminuyendo el tiempo operatorio y el porcentaje de conversión a cirugía abierta, y prácticamente sin reacciones adversas. Sin embargo, no hay una técnica estandarizada que defina el mejor momento para administrarlo ni cuál es la dosis óptima, y es por eso mismo que no existe evidencia de calidad que permita afirmar que es útil para evitar lesionar la vía biliar²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michael Brunt L, Deziel DJ, Telem DA, et al. Safe cholecystectomy multi-society practice guideline and state-of-the-art consensus conference on prevention of bile duct injury during cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2020;34(7):2827-55.
2. Booi KAC, de Reuver PR, van Dieren S, et al. Long-term Impact of Bile Duct Injury on Morbidity, Mortality, Quality of Life, and Work Related Limitations. *Ann Surg*. 2018;268(1):143-50.
3. Mercado MA, Chan C, Orozco H, et al. Acute bile duct injury. *Surg Endosc*. 2003;17(9):1351-5.
4. Mangieri CW, Hendren BP, Strode MA, et al. Bile duct injuries (BDI) in the advanced laparoscopic cholecystectomy era. *Surg Endosc*. 2019;33(3):724-30.
5. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 1995;180(1):101-25.
6. Gupta V, Jain G. Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy. *World J Gastrointest Surg*. 2019;11(2):62-84.
7. Pucher PH, Brunt LM, Fanelli RD, et al. SAGES expert Delphi consensus: critical factors for safe surgical practice in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2015;29(11):3074-85.
8. Singh R, Brunt LM. Critical view of safety—its feasibility and efficacy in preventing bile duct injuries. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;3(1):2.
9. Strasberg SM. A three-step conceptual roadmap for avoiding bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy: an invited perspective review. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(4):123-7.
10. Conrad C, Wakabayashi G, Asbun HJ, et al. IRCAD recommendation on safe laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24(11):603-15.
11. Mischinger HJ, Wagner D, Kornprat P, et al. The “critical view of safety (CVS)” cannot be applied—What to do? Strategies to avoid bile duct injuries. *Eur Surg*. 2021;53(3):99-105.
12. Chavira AM, Rivas JF, Molina APRF, et al. The educational quality of the critical view of safety in videos on youtube* versus specialized platforms: which is better? Critical view of safety in virtual resources. *Surg Endosc*. 2022;36(1):337-45.
13. Lam T, Usatoff V, Chan STF. Are we getting the critical view? A prospective study of photographic documentation during laparoscopic cholecystectomy. *HPB*. 2014;16(9):859-63.
14. Santos BF, Brunt LM, Pucci MJ. The Difficult Gallbladder: A Safe Approach to a Dangerous Problem. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017;27(6):571-8.
15. Nassar AHM, Hodson J, Ng HJ, et al. Predicting the difficult laparoscopic cholecystectomy: development and validation of a pre-operative risk score using an objective operative difficulty grading system. *Surg Endosc*. 2020;34(10):4549-61.
16. Madni TD, Leshikar DE, Minshall CT, et al. The Parkland grading scale for cholecystitis. *Am J Surg*. 2018;215(4):625-30.
17. Lee W, Jang JY, Cho JK, et al. Does surgical difficulty relate to severity of acute cholecystitis? Validation of the parkland grading scale based on intraoperative findings. *Am J Surg*. 2020;219(4):637-41.
18. Saumoy M, Yang J, Bhatt A, et al. Endoscopic therapies for gallbladder drainage. *Gastrointest Endosc*. 2021;94(4):671-84.
19. Teoh AYB, Leung CH, Tam PTH, et al. EUS-guided gallbladder drainage versus laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a propensity score analysis with 1-year follow-up data. *Gastrointest Endosc*. 2021;93(3):577-83.
20. Luo X, Shariha R, Teoh AYB. Endoscopic Management of Acute Cholecystitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(3):527-43.
21. Jani K, Contractor S. Laparoscopic Subtotal Cholecystectomy. In *Recent Concepts in Minimal Access Surgery* (pp. 63–81). Singapore: Springer; 2022. p. 63-81.
22. Strasberg SM, Pucci MJ, Brunt ML, et al. Subtotal Cholecystectomy—“Fenestrating” vs “Reconstituting” Subtypes and the Prevention of Bile Duct Injury: Definition of the Optimal Procedure in Difficult Operative Conditions. *J Am Coll Surg*. 2016;222(1):89-96.
23. Elshaer M, Gravante G, Thomas K, et al. Subtotal Cholecystectomy for “Difficult Gallbladders.” *JAMA Surgery*. 2015;150(2):159.
24. Rangel-Olvera G, Alanis-Rivera B, Trejo-Suarez J, et al. Intraoperative complexity and risk factors associated with conversion to open surgery during laparoscopic cholecystectomy in eight hospitals in Mexico City. *Surg Endosc*. 2022;36(12):9321-8.
25. Strasberg SM, Gouma DJ. ‘Extreme’ vasculobiliary injuries: association with fundus-down cholecystectomy in severely inflamed gallbladders. *HPB*. 2012;14(1):1-8.
26. Wang C, Peng W, Yang J, et al. Application of near-infrared fluorescent cholangiography using indocyanine green in laparoscopic cholecystectomy. *J Int Med Res*. 2020;48(12):030006052097922.
27. Broderick RC, Lee AM, Cheverie JN, et al. Fluorescent cholangiography significantly improves patient outcomes for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2021;35(10):5729-39.
28. Ishizawa T. Fluorescent Cholangiography Using Indocyanine Green for Laparoscopic Cholecystectomy: An Initial Experience. *Arch Surg*. 2009;144(4):381.
29. Lie H, Irawan A, Sudirman T, et al. Efficacy and Safety of Near-Infrared Fluorescence Cholangiography Using Indocyanine Green in Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2022. [Online ahead of print]

CAPÍTULO 28

Tratamiento endoscópico de la acalasia

Juan Carlos Caramés Aranda

INTRODUCCIÓN

La acalasia es el trastorno motor primario del esófago más frecuente. Se caracteriza por la presencia de un esfínter esofágico inferior hipertensivo, ausencia de relajación tras la deglución y aperistalsis del cuerpo esofágico, debido a una pérdida de los plexos mientéricos de Auerbach.

La etiología se desconoce, y las consecuencias sintomáticas de este trastorno motor son la clásica presentación de disfagia a sólidos y líquidos, asociada con regurgitación de alimentos no digeridos y saliva¹. El dolor retroesternal durante las comidas, pérdida de peso y pirosis pueden ser síntomas acompañantes y con frecuencia provocan el error diagnóstico de confundir los síntomas con enfermedad por reflujo.

Existen diferentes opciones de tratamiento para este trastorno motor primario del esófago.

El tratamiento farmacológico es la opción terapéutica menos efectiva. Dentro de estas opciones se encuentran los bloqueantes de los canales del calcio y los nitritos, ambos con efectos muy semejantes y de corto plazo.

Dentro de las opciones de tratamiento por vía endoscópica existen tres métodos, que se explican a continuación.

INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA

La toxina botulínica es un potente inhibidor presináptico de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas que ha probado ser útil en el tratamiento de la acalasia. Sin embargo, el tratamiento es limitado y los efectos están asociados con menos de un 50% de reducción de la presión basal del esfínter esofágico inferior². Esta reducción puede ser insuficiente para permitir el vaciamiento esofágico cuando la presión se eleva a un nivel que sobrepasa al esfínter esofágico inferior parcialmente paralizado.

La dosis estándar es aplicar 100 unidades de la toxina utilizando una aguja de inyección justo por encima de la unión escamocolumnar, por lo menos en cuatro

cuadrantes. Se aplica en alícuotas de 0.5-1 ml por cuadrante. Dosis mayores a 100 unidades no han demostrado ser más efectivas y la tasa de éxito a los 12 meses oscila entre el 35 y 41%. Aunque la tasa de respuesta inicial es alta, en más del 75% el efecto terapéutico eventualmente desaparece y a menudo requiere repetir la inyección en una cantidad significativa de pacientes. Aproximadamente el 50% de los pacientes recaen y necesitan tratamientos repetidos a intervalos de 6-24 meses³.

DILATACIÓN HIDRONEUMÁTICA

La dilatación hidroneumática (DN) es la opción no quirúrgica más eficaz para los pacientes con acalasia. Las dilataciones con balones estándar no son eficaces en la ruptura de la *muscularis* propia necesaria para el alivio sintomático en este grupo de pacientes. Todos los pacientes considerados para la DN también deben ser candidatos a cirugía en caso de perforación esofágica que requiera reparación quirúrgica. En la actualidad, el balón que más se utiliza es el balón graduado no radioopaco Rigi-flex. El procedimiento se realiza bajo sedación y tradicionalmente utilizando fluoroscopia. Los dilatadores vienen en tres diámetros diferentes (3.0, 3.5 y 4.0 cm)⁴.

La dilatación del balón al diámetro máximo o la ruptura de la «cintura» del balón durante la fluoroscopia es más importante en la efectividad clínica del procedimiento que el tiempo de distensión del balón. La presión requerida es usualmente 8-15 psi durante 15-60 s. Posterior a la dilatación, todos los pacientes deben someterse a un esofagograma con material hidrosoluble para excluir la perforación esofágica. Los estudios sugieren que con el uso del balón dilatador es posible un alivio de los síntomas de bueno a excelente en el 50-93% de los pacientes. El éxito de la DN sola se reportó en un 62% a los seis meses y un 28% a los seis años, mientras que la dilatación en serie resultó en una mejoría de los síntomas en el 90% de los pacientes a los seis meses y el 44% a los seis años^{5,6}.

La complicación más seria asociada con la DN es la perforación esofágica, con una tasa media general en manos expertas del 1.9% (rango del 0-16%).

MIOTOMÍA ENDOSCÓPICA PERORAL

En la última década, la miotomía endoscópica peroral (POEM) rápidamente ha surgido como una de las opciones preferidas de tratamiento para la acalasia y de los trastornos motores espásticos del esófago⁷. Tiene la ventaja de la mínima invasión del procedimiento endoscópico, y la precisión y efectividad de la miotomía de Heller.

La POEM es el más estudiado de todos los procedimientos del tercer espacio que se realizan hasta el momento. Los primeros reportes en humanos fueron realizados por Inohue en 2010⁸, y desde entonces se han realizado miles de procedimientos en todo el mundo.

La técnica de la POEM implica los siguientes pasos: realizar una elevación aproximadamente a 12 cm proximal a la unión esofagogástrica (UEG), inyectando una solución con colorante para crear el tercer espacio.

Se abre una ventana longitudinal hacia el espacio submucoso y realizamos un túnel hasta aproximadamente 2 cm distal a la UEG. Se lleva a cabo la miotomía esofagogástrica, inicialmente selectiva de las fibras circulares del esófago y en el tercio distal de espesor completo, incluyendo las fibras longitudinales. Se revisa por vía intraluminal que el esfínter esofágico inferior se ha abierto sintiendo que el endoscopio se avanza fácilmente a este nivel. Dentro del túnel, se corrobora la hemostasia y se aplica un antibiótico tópico. Finalmente, realizamos el cierre de la ventana mucosa con hemoclips⁹. El procedimiento se lleva a cabo bajo anestesia general y se egresa al día siguiente, posterior a la realización de un esofagograma con material hidrosoluble no baritado para descartar la posibilidad de fugas y asegurar un adecuado paso del medio de contraste hacia el estómago. Iniciamos con dieta de líquidos claros a las 24 h posteriores al procedimiento, y una vez que tolera la dieta líquida, el paciente es egresado con inhibidores de bomba de protones y procinéticos durante ocho semanas.

Resultados de la miotomía endoscópica peroral

La escala de Eckardt es una escala de síntomas clínicos usada en la acalasia que varía de 0 a 12 puntos basados en la severidad de los síntomas (0 = menos severos y 12 más severos). El éxito clínico de la POEM se define como una reducción de la escala de Eckardt a ≤ 3 . Una revisión sistemática de Akintoye, et al., con 16 estudios y

2,373 pacientes que fueron sometidos a POEM por acalasia, reportó un éxito clínico del 98%, con una escala de Eckardt preoperatoria de 6.9 ± 0.15 , reduciendo a 0.77 ± 1.0 posterior al procedimiento y continuó baja, (1.0 ± 0.88) a los 12 meses de seguimiento¹⁰.

En un subgrupo de pacientes con falla al tratamiento con miotomía de Heller y DN, la POEM fue exitosa, demostrando que el procedimiento es efectivo aun si la miotomía de Heller no ha tenido éxito.

Comparada con otras modalidades de tratamiento, la POEM demostró mayor eficacia. El resultado clínico de la POEM versus la DN a 36 meses fue del 93 versus 60%, respectivamente.

La POEM y la miotomía de Heller han sido comparadas en un estudio aleatorio y en varios estudios de cohorte retrospectivos. En general, los estudios sugieren que ambas modalidades proveen similares éxitos clínicos. Una revisión sistemática reciente y un metaanálisis comparando ambas técnicas concluyen que la POEM es más efectiva que la miotomía de Heller por laparoscopia en la resolución de la disfagia a corto plazo.

En un estudio aleatorio controlado con 221 pacientes se demostró que la POEM no es inferior a la miotomía de Heller laparoscópica en el control de los síntomas de acalasia a dos años. No obstante, cuando se comparó a miotomía de Heller en un metaanálisis, la tasa de éxito en acalasia tipos I, II y III, se encontró un 81, 92 y 71% para el Heller laparoscópico y un 95, 97 y 93% para la POEM, respectivamente.

Según la evidencia actual, la POEM tiene el potencial de ser el tratamiento de elección en todos los tipos de acalasia, como tratamiento de inicio o en el fracaso a otros tipos de tratamiento previos en todos los grupos de edades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vaezi MF, Richter JE. Diagnosis and management of achalasia. American College of Gastroenterology Practice Parameter Committee. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3406-12.
2. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Pharmacologic therapy in treating achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001;11:311-24, vii.
3. Annese V, Bassotti G, Coccia G, et al. A multicenter randomized study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group. Gut.* 2000;46:597-600.
4. Lambroza A, Schuman RW. Pneumatic dilation for achalasia without fluoroscopic guidance: safety and efficacy. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1226-9.
5. Ott DJ, Richter JE, Wu WC, et al. Radiographic evaluation of esophagus immediately after pneumatic dilatation for achalasia. *Dig Dis Sci.* 1987;32:962-7.
6. Vela MF, Richter JE, Khandwala F, et al. The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:580-7.
7. Nabi Z, Nageshwar Reddy D, Ramchandani M. Recent Advances in third space endoscopy. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;14(4):224-32.
8. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endosc.* 2010;42:265-71.
9. Nabi Z, Ramchandani M, Chavan R, et al. Per-oral endoscopic myotomy for achalasia cardia: outcomes in over 400 consecutive patients. *Endosc Int Open.* 2017;5(5):E331-9.
10. Akintoye E, Kumar N, Obaitan I, et al. Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis. *Endosc.* 2016;48:1059-68.

CAPÍTULO 29

Técnicas para mejorar la detección de pólipos colónicos

Gretel Berenice Casillas Guzmán

INTRODUCCIÓN

La detección de pólipos durante el estudio colonoscópico tanto de escrutinio como de seguimiento es una estrategia que ha permitido la disminución en la incidencia del cáncer colorrectal y la mortalidad relacionada con esta neoplasia¹.

La tasa de detección de adenomas es la frecuencia con la que se detectan adenomas en pacientes asintomáticos mayores de 50 años, de riesgo promedio para cáncer colorrectal, cuya indicación de colonoscopia fue el tamizaje, y se calcula como el número de pacientes con al menos un adenoma dividido entre el número total de procedimientos realizados. Entre los métodos disponibles, la visualización directa mediante colonoscopia ha mostrado aumentar los años de vida ganados al incrementar la detección de lesiones premalignas con la posibilidad de su resección. La inquietud de incrementar la tasa de detección de adenomas ha permitido el desarrollo de técnicas colonoscópicas, ópticas y dispositivos diseñados para este fin².

Kaminsky, et al. calcularon un alto riesgo de carcinoma de intervalo cuando la tasa de detección de adenomas con colonoscopia convencional es inferior al 20%, sugiriendo que la mejora en la tasa de detección de adenomas puede disminuir el carcinoma de intervalo y las tasas de neoplasia colorrectal en general².

Para la evaluación de las técnicas colonoscópicas y los dispositivos mecánicos, algunos estudios evalúan no sólo la tasa de detección de adenomas, ya que también es importante evaluar la tasa de adenomas «omitidos» (*adenoma miss rate*), que se define como la razón entre los adenomas detectados durante una segunda revisión en la colonoscopia sobre la cantidad total de adenomas detectados en la primera y segunda revisión.

Dentro de este capítulo revisaremos las técnicas colonoscópicas, las técnicas ópticas y los nuevos dispositivos mecánicos diseñados para incrementar la detección de pólipos colorrectales, así como la evidencia existente para su utilización.

TÉCNICAS COLONOSCÓPICAS

La correcta preparación intestinal es un requisito indispensable de la adecuada revisión durante una colonoscopia. Existe consenso en determinar que se requiere al menos una puntuación de Boston 7 para considerar una preparación intestinal suficiente que permita un adecuado escrutinio.

Segunda revisión de colon derecho

La colonoscopia es menos eficaz para prevenir el carcinoma colorrectal derecho que el izquierdo, lo cual se atribuye a que las lesiones derechas son más difíciles de detectar debido a sus características endoscópicas: pálidas, apariencia plana, localizadas entre haustraciones y en la porción proximal de los pliegues.

La retroflexión proximal en el colon derecho se ha considerado una forma de revisión para incrementar la tasa de detección de adenomas; sin embargo, algunos autores la consideran peligrosa. Núñez-Rodríguez, et al. han demostrado recientemente que esta maniobra es segura con un éxito del 83%, sin complicaciones y con un incremento en la tasa de detección de adenomas del 9%; y también demostraron que una segunda revisión del colon derecho con visión frontal incrementa la tasa de detección de adenomas en el 12% ($p = 0.28$), sin diferencia estadísticamente significativa entre ambas técnicas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de retirada relacionada con las maniobras (1.66 s en retroflexión vs. 1.58 s en segunda revisión; $p = 0.23$). La segunda revisión modificó los intervalos de seguimiento de acuerdo a las guías europeas European Society of Gastrointestinal Endoscopy [ESGE] en el 15.6% de los pacientes³.

En un estudio similar, Vemulapalli, et al. realizaron una segunda revisión con un dispositivo Endocuff en la punta del colonoscopio, y reportaron un éxito en la realización de retroflexión del 97.4%, sin presencia de

eventos adversos; con tasa de detección de adenomas del 31.7% en la primera revisión y un incremento del 4.1% en la segunda revisión –la mitad detectados durante la visión frontal y la mitad durante la retroflexión–. Las lesiones detectadas en la segunda revisión fueron predominantemente en el ciego, mientras que las detectadas durante retroflexión fueron predominantemente en el colon ascendente⁴.

Técnicas de inmersión e intercambio de agua

Fuccio, et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis donde incluyeron a 10,350 pacientes en 17 estudios para evaluar el papel de las técnicas colonoscópicas asistidas con agua en la tasa de detección de adenomas. La tasa de detección de adenomas fue del 41.7% para intercambio de agua (IA), del 34.4% para técnica de inmersión (IM), del 30.2% para colonoscopia con aire (CA) y del 31.1% para colonoscopia con CO₂. En el metaanálisis, el IA tuvo mayor tasa de detección de adenomas total comparada con la IM (OR: 1.31; CrI 95%: 1.12-1.55), CA (OR: 1.40; CrI 95%: 1.22-1.62) y CO₂ (razón de momios [OR]: 1.48; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.15-1.86). La IM no fue superior a las técnicas de aire y CO₂ en la tasa de detección de adenomas. En cuanto a la detección específicamente del colon derecho, fue del 21.1% para el IA, del 15.8% para la IM y del 14.2% para la CA, siendo la técnica de IA la que tuvo mayor detección de adenomas en el colon derecho. El IA tuvo una mayor tasa de detección de adenomas que la IM (OR: 1.31; IC 95%) versus aire (OR: 1.4) versus CO₂ (OR: 1.48); sin embargo, fue la técnica que requirió más tiempo de estudio total y de intubación cecal comparada con las otras técnicas⁵.

TÉCNICAS ÓPTICAS

Tecnología de alta definición

La tecnología ha permitido que cada vez obtengamos imágenes más nítidas y que los recursos de cromoendoscopia digital nos den una mejor visualización y caracterización de las lesiones mucosas. Un metaanálisis en 2013 evaluó la tasa de detección de adenomas con colonoscopia de imagen mejorada (autofluorescencia, imagen banda estrecha e imagen espectral) y tinciones especiales en comparación con la colonoscopia convencional, reportando un incremento en la tasa de detección de adenomas utilizando cromoendoscopia (RR: 1.36; IC 95%: 1.23-1.51), pero no para otras técnicas de imagen mejorada.

Kim, et al. reportaron una mejor tasa de detección de adenomas utilizando i-SCAN con alta definición durante colonoscopias de escrutinio en comparación con la técnica convencional².

Desai, et al. publicaron un estudio en 2022 donde compararon la utilización de alta definición en luz blanca versus Endocuff y colonoscopia asistida con capuchón. No hubo diferencia estadística entre los tres métodos, con una tasa de detección de adenomas del 57.3, 59.1 y 55.7% (p = 0.6), respectivamente⁶.

Tinciones vitales

La aplicación de tinciones ha mostrado incrementar la tasa de detección de adenomas; sin embargo, se ha asociado a mayor tiempo de procedimiento y no ha tenido mucha aceptación en la práctica clínica. Repici, et al. reportaron la utilización de una presentación oral de azul de metileno con una estructura multimatriz que permite su liberación controlada directamente en el colon y que se administra junto con la preparación intestinal, permitiendo una distribución homogénea del colorante, mejor visualización de lesiones polipoides y con ello el incremento en la tasa de detección de adenomas (56.2 vs. 47.81%) versus placebo, lo que corresponde en un incremento del 8.5% en la tasa de detección de adenomas, predominantemente en lesiones < 5 m².

Inteligencia artificial

Recientemente, el desarrollo de la inteligencia artificial usando redes neurales convolucionales con notificaciones visuales o auditivas a los endoscopistas en tiempo real de lesiones probablemente adenomatosas se espera que reduzca la tasa de omisión de adenomas (*adenoma miss rate*), incluso mejorando las tasas de detección de adenomas por endoscopistas no expertos.

En un estudio publicado recientemente, Xu, et al. reportaron una tasa de detección de adenomas del 39.9 versus el 32.4% (p < 0.001) cuando se utilizó inteligencia artificial versus colonoscopia convencional tanto por endoscopistas expertos como por no expertos⁸.

En un ensayo clínico llevado a cabo con 1,472 pacientes, Shaikat, et al. demostraron que la tasa de detección de adenomas se incrementa con la utilización de inteligencia artificial del 47.8 versus el 43.9% en colonoscopia convencional (p = 0.065), siendo mayor la diferencia cuando se analiza sólo el número de pólipos detectados en el colon derecho. El tiempo total del estudio y el tiempo de retirada fueron similares entre ambos grupos⁹.

Endoscopia de espectro completo

La endoscopia de espectro completo (*full-spectrum colonoscopy* [FUSE]) se refiere a un colonoscopio que utiliza un sistema con tres cámaras pequeñas en la punta del equipo y permite una visión panorámica de 330°. Castañeda, et al. evaluaron ésta y otras tecnologías. En su estudio, la tecnología FUSE no mostró diferencia en la tasa de detección de pólipos cuando se comparó con la colonoscopia convencional (OR: 0.88; IC 95%: 0.68-1.13; $p = 0.33$; $I^2 = 14\%$). El tiempo de intubación cecal fue menor con FUSE en comparación con la colonoscopia convencional (OR: 0.57; IC 95%: 0.35-0.93; $p = 0.03$; $I^2 = 69\%$), sin diferencia en el tiempo total del estudio².

DISPOSITIVOS MECÁNICOS

A pesar de los avances en imagen y *software* en endoscopia, hay ciertos puntos ciegos donde las lesiones planas y pequeñas pueden ocultarse a la examinación convencional¹⁰. Los dispositivos mecánicos aplican presión sobre la mucosa y aplanan o alargan las haustraciones colónicas, que incrementan la visualización de la porción posterior de las haustraciones, disminuyen la formación de asas al dar estabilidad y mantienen la permeabilidad del lumen, permitiendo una insuflación óptima^{2,10}.

El primer dispositivo disponible en el mercado para incrementar la visualización mucosa fue el «cap» (capuchón), el cual no mostró beneficio significativo sobre la colonoscopia convencional para la tasa de detección de adenomas².

Endocuff (Olympus Medical) fue diseñado especialmente para incrementar la tasa de detección de adenomas al mejorar la visualización detrás de los pliegues mediante una gentil rectificación y extensión de los mismos. En un estudio, la tasa de detección de pólipos incrementó con Endocuff versus FUSE y EndoRing (OR: 1.38; IC 95%: 1.28-1.49; $p < 0.01$; $I^2 = 70\%$), y tuvo una mayor tasa de detección de pólipos comparado con colonoscopia convencional (OR: 1.56; IC 95%: 1.40-1.73; $p < 0.01$; $I^2 = 80\%$)².

Otros dispositivos con este fin son los EndoRing (Steris Endoscopy), un dispositivo con tres filas circulares de silicona flexible que permiten extender de forma mecánica los pliegues colónicos durante la retirada del colonoscopio y mantienen el lumen colónico en el centro, favoreciendo una mejor visualización de la mucosa.

La utilización de dispositivos mecánicos tuvo una mejor tasa de detección de pólipos (OR: 1.63; IC 95%: 1.46-1.83) comparado con los dispositivos ópticos (OR: 1.10; IC 95%: 0.88-1.38; $p \leq 0.01$; $I^2 = 89.3\%$).

Recientemente se ha reportado la utilización de un nuevo dispositivo similar al Endocuff, llamado WingCap (A & A Medical Supply LLC), que combina un cap y unas terminaciones plásticas alargadas que favorecen la separación de la mucosa para su inspección. La tasa de detección de adenomas fue significativamente mayor en el grupo de WingCap (37.2 vs. 26.6%; $p = 0.012$). Esta mayor detección fue más evidente en endoscopistas no expertos. No hubo diferencia en la intubación cecal ni en el tiempo de retirada. Además, no hubo efectos adversos serios con su utilización¹¹.

CONCLUSIONES

Las técnicas utilizadas para mejorar la detección de pólipos son útiles y preferibles a no utilizar ninguna estrategia. La ausencia de asa, buena preparación, la técnica de recambio de agua y una doble revisión del colon derecho son estrategias que no requieren mayores dispositivos que con los que contamos habitualmente en las salas de endoscopia. Además, la utilización de dispositivos mecánicos no incrementa los riesgos y sí tiene un balance positivo sobre la detección de pólipos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duvvuri A, Chandrasekar VT, Srinivasan S, et al. Risk of Colorectal Cancer and Cancer Related Mortality After Detection of Low-risk or High-risk Adenomas, Compared With No Adenoma, at Index Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;160(6):1986-96.e3.
2. Castaneda D, Popov VB, Verheyen E, et al. New technologies improve adenoma detection rate, adenoma miss rate, and polyp detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;88:209-22.e11.
3. Núñez Rodríguez MH, Díez Redondo P, Riu Pons F, et al. Proximal retroflexion versus second forward view of the right colon during screening colonoscopy: A multicentre randomized controlled trial. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(6):725-35.
4. Vemulapalli KC, Lahr RE, Lee CJ, et al. Yield of a second right colon examination during colonoscopy after a first examination using a mucosal exposure device. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(1):149-54.e1.
5. Fuccio L, Frazzoni L, Hassan C, et al. Water exchange colonoscopy increases adenoma detection rate: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc*. 2018;88:589-97.e11.
6. Desai M, Rex DK, Bohm ME, et al. High-Definition Colonoscopy Compared With Cuff- and Cap-Assisted Colonoscopy: Results From a Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(9):2023-31.e6.
7. Repici A, Wallace MB, East JE, et al. Efficacy of Per-oral Methylene Blue Formulation for Screening Colonoscopy. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2198-207.e1.
8. Xu H, Tang RSY, Lam TYT, et al. Artificial Intelligence-Assisted Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):337-346.e3.
9. Shaikat A, Lichtenstein DR, Somers SC, et al. Computer-Aided Detection Improves Adenomas per Colonoscopy for Screening and Surveillance Colonoscopy: A Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2022;163(3):732-41.
10. Desai PN, Patel CN, Kabrawala M, et al. Distal Endoscopic Attachments. *J Digest Endosc*. 2022;13(04):243-50.
11. Hong SW, Hong HS, Kim K, et al. Improved adenoma detection by a novel distal attachment device-assisted colonoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2022;96(3):543-52.e1.

CAPÍTULO 30

Ectasia vascular antral gástrica: diagnóstico y tratamiento

Sergio Zepeda-Gómez

INTRODUCCIÓN

La ectasia vascular antral gástrica (GAVE) es una malformación vascular de tipo capilar caracterizada endoscópicamente por lesiones angiomasas rojas que se originan en el antro y se organizan en líneas o en un patrón difuso¹. Histológicamente, la GAVE se presenta como capilares mucosos dilatados y tortuosos, que a menudo están ocluidos por trombos y frecuentemente asociados con venas submucosas dilatadas y tortuosas. En general, es poco común ver cambios inflamatorios². La presentación clínica de la GAVE puede incluir anemia crónica por deficiencia de hierro con o sin la presencia de hemorragia gastrointestinal evidente, la cual se manifiesta comúnmente por melena. La GAVE puede ser aislada o asociarse con afecciones sistémicas, especialmente en cirrosis hepática, escleroderma, insuficiencia renal crónica y después de un trasplante de médula ósea. Asimismo, puede representar aproximadamente el 4% de las causas de sangrado no variceal³. Se desconoce la fisiopatología de la GAVE, aunque se han propuesto múltiples mecanismos como origen de su desarrollo, entre los cuales se encuentran la dismotilidad gástrica, que puede conducir a un trauma crónico de la mucosa gástrica con subsecuente hiperplasia fibromuscular y ectasia vascular, o una reacción autoinmune a los vasos sanguíneos gástricos, como los principales factores contribuyentes⁴.

El tratamiento de la GAVE incluye terapia quirúrgica, farmacológica y endoscópica. La terapia quirúrgica (antrectomía) conlleva una alta morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes con cirrosis hepática, por lo que se ha reservado sólo para casos refractarios. La evidencia de la efectividad del tratamiento médico es muy limitada, no hay estudios comparativos y sólo se ha publicado una serie de casos con un número reducido de pacientes (tratamiento con estrógenos y progesterona). La terapia endoscópica ha sido el pilar del tratamiento para la GAVE, de la cual se han estudiado múltiples modalidades. Algunas de éstas (crioterapia, láser Nd:YAG) son de

uso limitado, principalmente porque no están ampliamente disponibles o se han asociado con una mayor tasa de complicaciones (20-33%)⁵.

OPCIONES DE TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Sólo hay una serie de casos sobre tratamiento con coagulación monopolar y uno con sonda térmica (*heat probe*) para el tratamiento de la GAVE, que incluyeron 6 y 12 pacientes, respectivamente. Ambos estudios mostraron una tasa de complicaciones del 33%. Estas técnicas endoscópicas no se realizan de forma rutinaria, ya que la coagulación con argón plasma (APC) ha sido el método de elección tradicional. La terapia endoscópica con APC ha sido la más utilizada para la GAVE; sin embargo, datos recientes muestran que la ligadura endoscópica (EBL) y la ablación por radiofrecuencia (RFA) son opciones nuevas y prometedoras para el tratamiento de esta afección.

Coagulación con argón plasma

La APC es un método térmico de no contacto que utiliza gas argón para suministrar plasma de energía térmica distribuida uniformemente a un campo de tejido adyacente a la sonda con una profundidad de penetración de aproximadamente 2-3 mm. Los ajustes electroquirúrgicos de la APC varían entre los estudios con respecto a la potencia eléctrica, el flujo de gas y el tipo de administración de APC (pulso, coagulación forzada, etc.). No hay datos específicos sobre configuraciones para la GAVE; sin embargo, las unidades electroquirúrgicas de última generación tienen una configuración preestablecida para la administración de APC en el antro gástrico. La APC ha sido el tratamiento endoscópico de elección para la GAVE desde su introducción; sin embargo, la mayoría de los datos publicados en la literatura científica provienen de series

retrospectivas de casos. En algunos de estos estudios también se incluyeron pacientes con angiodisplasias en el estómago, el periodo de seguimiento fue corto y la evaluación de la eficacia y/o el fracaso de la terapia no está bien definida. En general, los pacientes tienen una buena respuesta inicial, con una tasa de complicaciones baja; sin embargo, el índice de hemorragia recurrente puede ser alto y en algunos estudios se informa que oscila entre el 35 y el 78.9%⁵.

Existen dos estudios que han evaluado los resultados a largo plazo después del tratamiento con APC para la GAVE. El análisis final mostró que el éxito del tratamiento se logró en sólo 16 pacientes (25.8%). Otro estudio retrospectivo que incluyó a 18 pacientes demostró hemorragia recurrente en siete pacientes (39%) después de un seguimiento medio de 42 meses⁶.

Ligadura endoscópica

La EBL se reportó por primera vez para el tratamiento de la GAVE en 2006. Se utilizó como terapia de rescate en un paciente que presentaba GAVE asociada a melena recurrente y con altos requerimientos transfusionales. El paciente no presentó mejoría después de varias sesiones de terapia con APC. Tras dos sesiones de EBL (el número promedio de bandas aplicadas fue de 5.5) con un intervalo de dos semanas, los niveles de hemoglobina aumentaron y se mantuvieron estables sin necesidad de transfusiones adicionales. En un segundo reporte, se realizó EBL por falta de disponibilidad de APC en la institución del autor. El paciente presentó signos de hemorragia gastrointestinal y anemia. Se realizaron dos sesiones de EBL con un intervalo de seis semanas y aplicación de seis bandas en cada sesión. Los niveles de hemoglobina se estabilizaron y la ferritina sérica se normalizó. Posteriormente, se publicaron tres estudios comparativos de EBL versus APC, y en otro estudio también se incluyó terapia térmica endoscópica junto con APC. Los resultados generales de estos estudios mostraron mejores resultados para los grupos tratados con EBL, incluyendo menor necesidad de transfusión y estabilización de los niveles de hemoglobina. Sin embargo, estos estudios incluyeron un número reducido de pacientes y todos son retrospectivos.

El primer estudio prospectivo sobre la eficacia de la EBL en la GAVE fue publicado por nuestro grupo en la Universidad de Alberta en 2015⁷. Este estudio incluyó a 21 pacientes consecutivos. La respuesta clínica a la terapia se definió por la erradicación o casi erradicación de la GAVE, junto con la estabilización de los niveles de hemoglobina y/o una disminución en los requerimientos de transfusión sanguínea. Los pacientes recibieron

tratamiento endoscópico cada dos meses y se indicó tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante el periodo de estudio. Se obtuvo respuesta clínica en el 91% de los pacientes después de una media de 2.2 sesiones de terapia endoscópica. Nueve pacientes (43%) habían recibido tratamiento previo con APC. Los dos pacientes que no lograron una respuesta clínica completa presentaban insuficiencia renal crónica, así como GAVE de tipo difuso. En cuanto a las complicaciones, dos pacientes experimentaron dolor abdominal leve-moderado, que desapareció a las 24 h. Recientemente se ha publicado un ensayo controlado de EBL versus APC para la GAVE. Se incluyeron 88 pacientes (todos con cirrosis hepática), que fueron aleatorizados para recibir tratamiento endoscópico cada dos semanas. Los resultados mostraron un número significativamente menor de sesiones endoscópicas requeridas para la erradicación (2.98 vs. 3.48; $p \leq 0.05$) y una disminución significativa en los requerimientos de transfusión sanguínea ($p \leq 0.05$) en el grupo de EBL. Ambos grupos tuvieron un aumento significativo en los niveles de hemoglobina, pero sin diferencias entre ellos. En el grupo de EBL, el 13.6% de los pacientes presentaron eventos adversos, incluyendo fiebre, hemorragia leve de una úlcera posligadura y dolor epigástrico en tres casos. En el grupo de APC, el 20.5% de los pacientes experimentaron eventos adversos: fiebre en dos pacientes, distensión abdominal en cuatro y dolor epigástrico en dos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos⁸.

Ablación por radiofrecuencia

La RFA es una técnica que emite pulsos rápidos de energía de radiofrecuencia a una potencia constante de 40 W con densidades de energía variables, dependiendo de la enfermedad a tratar. Esto da como resultado una profundidad de ablación uniforme de 0.5-1 mm, que involucra únicamente a la capa superficial de la mucosa. La RFA se ha utilizado para la ablación de la mucosa displásica en el esófago de Barrett y recientemente para el tratamiento de la GAVE. La RFA es un método que requiere más entrenamiento para familiarizarse con la técnica. En 2008 se publicó un ensayo piloto de RFA para el tratamiento de la GAVE con el catéter de ablación HALO90 que incluyó a seis pacientes. Éste mostró una mejoría de los niveles de hemoglobina después de 1-3 sesiones de tratamiento, y cinco pacientes no requirieron transfusiones de sangre posteriores. Desde entonces, se han publicado cuatro estudios adicionales sobre la utilidad del tratamiento con RFA. Los pacientes incluidos en estos ensayos habían recibido tratamiento endoscópico previo para la

GAVE, principalmente APC. La tasa de éxito clínico general fue del 67 al 86%. Las complicaciones fueron leves; sin embargo, hay un informe reciente de un paciente que experimentó bacteriemia y sepsis después del tratamiento con RFA para GAVE⁵.

DISCUSIÓN

Se han utilizado múltiples tipos de tratamiento endoscópico para la GAVE. Una revisión sistemática reciente sobre las terapias para la angiodisplasia y GAVE ha demostrado una falta de estudios de buena calidad (ensayos prospectivos y aleatorios) sobre la terapia endoscópica para esta afección. Tradicionalmente, la APC ha sido la modalidad más utilizada; sin embargo, un número considerable de pacientes no tendrán una buena respuesta inicial o experimentarán recurrencia de anemia o hemorragia en el seguimiento. Esto también se aplica a otras lesiones angiodisplásicas gastrointestinales, como se muestra en una revisión sistemática reciente que excluyó a los pacientes con GAVE⁹. Los autores encontraron que la tasa de recurrencia combinada de sangrado fue del 36%. La terapia endoscópica con EBL y RFA ha mostrado recientemente resultados prometedores con respecto a la eficacia y la seguridad, pero aún se desconoce el resultado a largo plazo de estas modalidades. La EBL puede tener la ventaja sobre la RFA de que está más ampliamente disponible y es una técnica más fácil de realizar.

Uno de los inconvenientes al analizar la información de la literatura científica actual sobre la terapia endoscópica para la GAVE es que la definición de éxito del tratamiento o respuesta clínica varía ampliamente entre los estudios. La respuesta clínica a la terapia endoscópica debe definirse por el aumento o la estabilización de los niveles de hemoglobina y hierro, junto con una disminución o eliminación de las transfusiones de sangre cuando los pacientes son dependientes de transfusiones. La erradicación completa o casi completa de la GAVE en el examen endoscópico también debe ser parte de la definición. Sin embargo, es importante entender que la casi erradicación de la GAVE no significa el fracaso de la terapia endoscópica si se alcanzan los otros objetivos finales. Asimismo, se necesita más información sobre la respuesta a largo plazo al tratamiento. Los pacientes con GAVE necesitarán determinaciones regulares de los niveles de

hemoglobina y hierro después de la terapia endoscópica para confirmar la respuesta al tratamiento e identificar casos de hemorragia recurrente y/o anemia por GAVE refractaria. Los pacientes con recurrencia de los síntomas pueden necesitar someterse a un examen endoscópico adicional y terapia. Además, no existe información suficiente sobre los subgrupos de pacientes con GAVE con respecto a las diferencias en la respuesta clínica. Por ejemplo, los pacientes con comorbilidades como insuficiencia renal crónica o cirrosis hepática y los pacientes bajo tratamiento con anticoagulación o antiplaquetarios pueden, en teoría, tener una respuesta clínica deficiente en comparación con los pacientes sin estas afecciones. En resumen, la GAVE puede ser una condición difícil de tratar cuando los pacientes no responden bien a la terapia endoscópica tradicional. Las nuevas modalidades endoscópicas para la GAVE están disponibles y son prometedoras. Muy recientemente, se han publicado revisiones sistemáticas del tratamiento de la GAVE con EBL¹⁰. Con los resultados disponibles hasta ahora, se puede recomendar esta modalidad endoscópica como el tratamiento de primera línea para esta condición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ito M, Uchida Y, Kamano S, et al. Clinical comparisons between two subsets of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:764-70.
2. Charneau J, Petit R, Cales P, et al. Antral motility in patients with cirrhosis with or without gastric antral vascular ectasia. *Gut.* 1995;37:488-92.
3. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients absence of relation with portal hypertension. *Gut.* 1999;44:739-42.
4. Hung EW, Mayes MD, Sharif R, et al. Gastric antral vascular ectasia and its clinical correlates in patients with early diffuse systemic sclerosis in the SCOT trial. *J Rheumatol.* 2013;40:455-60.
5. Zepeda-Gómez S. Endoscopic Treatment for Gastric Antral Vascular Ectasia: Current Options. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24(4):176-82.
6. Boltin D, Gingold-Belfer R, Lichtenstein L, et al. Long-term treatment outcome of patients with gastric antral vascular ectasia treated with argon plasma coagulation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:588-93.
7. Zepeda-Gomez S, Sultanian R, Teshima CW, et al. Gastric antral vascular ectasia: a prospective study of treatment with endoscopic band ligation. *Endoscopy.* 2015;47:538-40.
8. Elhendawy M, Mosaad S, Alkhalawany W, et al. Randomized controlled study of endoscopic band ligation and argon plasma coagulation in the treatment of gastric antral and fundal vascular ectasia. *United European Gastroenterol J.* 2016;4:423-8.
9. Swanson E, Mahgoub A, MacDonald R, et al. Medical and Endoscopic therapies for angiodysplasia and gastric antral vascular ectasia: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:571-82.
10. Mohan BP, Toy G, Kassab LL, et al. Endoscopic band ligation in the treatment of gastric antral vascular ectasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021;94(6):1021-9.

CAPÍTULO 31

Utilidad de la cápsula endoscópica en el intestino delgado

Margarita Fosado Gayosso

INTRODUCCIÓN

La cápsula endoscópica (CE) es un método no invasivo que visualiza toda la mucosa del intestino delgado (ID). Antes del desarrollo de la CE, el ID sólo podía explorarse por métodos invasivos como la enteroscopia intraoperatoria o estudios radiológicos poco efectivos. Desde su aprobación por la *Food and Drug Administration* en 2001, siendo su principal indicación la hemorragia de intestino delgado (HID), se ha perfeccionado para proporcionar una adecuada resolución, mayor duración de la batería y capacidades para visualizar diferentes partes del tracto gastrointestinal, como esófago y colon, y para el estudio de enfermedades como enfermedad de Crohn (EC), anemia ferropénica, síndromes de poliposis hereditarios (SPH), tumores del ID, enfermedad celíaca y otros padecimientos^{1,2}.

Los sistemas de CE generalmente consisten en un sistema de detección conectado al paciente que incluye un cinturón de detección, un registrador de datos, un paquete de baterías y un *software* para la revisión e interpretación de las imágenes. Muchos sistemas incluyen visores externos que permiten la revisión en tiempo real de las imágenes durante los exámenes. Las CE miden de 24 a 32 mm de largo y de 11 a 13 mm de diámetro, según el fabricante. Todas tienen componentes similares: una cápsula recubierta de plástico desechable, un sistema de captura de imágenes, una lente, diodos emisores de luz y una

fuerza de batería interna. El modo de transmisión de datos desde la cápsula es a través de radiofrecuencia¹⁻³. Los sistemas de CE disponibles comercialmente destinados a la obtención de imágenes del ID se detallan en la tabla 1.

HEMORRAGIA DE INTESTINO DELGADO

La HID se define como la hemorragia entre la ámpula de Vater y la válvula ileocecal, y representa entre el 5 y 10% de los casos de hemorragia gastrointestinal. Se sospecha de HID cuando un paciente presenta hemorragia gastrointestinal con esofagogastroduodenoscopia (EGD) y colonoscopia negativas y de alta calidad. La HID puede presentarse como sangrado manifiesto con melena, hematoquecia o rectorragia u oculta. El término hemorragia digestiva de origen oscuro se reserva para los pacientes en los que no se encontró una fuente de sangrado incluso después de realizar la evaluación del ID⁴⁻⁶.

La CE se considera el estudio de primera línea en los pacientes con sospecha de HID, por su seguridad, tolerabilidad del paciente y su potencial para visualizar toda la mucosa del ID. El rendimiento diagnóstico de la CE en los pacientes con sospecha de HID oscila entre el 55 y el 62% en comparación con modalidades alternativas. El rendimiento diagnóstico y terapéutico es mayor si la hemorragia es evidente al momento del estudio, si el intervalo entre la CE y el último episodio hemorrágico es lo más

Tabla 1. Sistemas de CE disponibles para el ID

Compañía	Diámetro (mm)	Peso (g)	Ángulo de visión (grados)	Imágenes por segundo	Duración de la batería (horas)
PillCam SB3 Medtronic	11 x 26	3	156	2-6	8
EndoCapsule, Olympus	11 x 26	3.3	160	2	12
CapsoCam Plus, CapsoVision, Inc.	11 x 31	4	360	5 por cámara	15
Mirocam	10.8 x 24.5	3.2	170	3	12

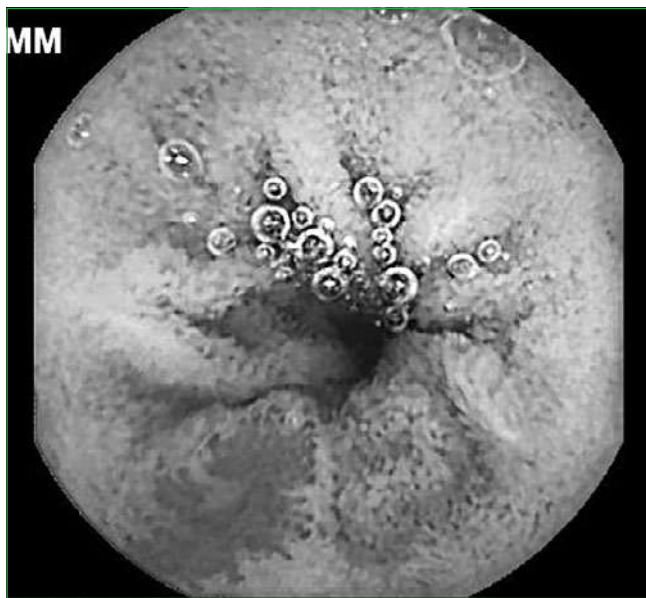


Figura 1. Angiectasia con alto potencial de hemorragia en yeyuno.



Figura 2. Enteropatía por AINE.

breve posible, dentro de las primeras dos semanas del evento de la hemorragia, idealmente dentro de las 48 h. Otros factores que influyen son anemia grave, uso de agentes antitrombóticos, pacientes hospitalizados, sexo masculino, edad avanzada (> 60 años) y comorbilidades hepáticas, renales y cardíacas^{1,6,7}.

La causa más frecuente de HID en pacientes mayores de 60 años son las angiectasias, en el 30-40% de los casos (Fig. 1), la enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la EC asociadas a erosiones y úlceras. La causa más común de HID en los pacientes menores de 50 años son los tumores del ID, que representan hasta el 7% de los casos. En los pacientes jóvenes, una causa frecuente de HID es el divertículo de Meckel, y otras causas son la enteropatía por radiación, la lesión de Dieulafoy y várices en el ID^{5,6}.

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

La anemia afecta aproximadamente a un tercio de la población mundial y es una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo. La causa más frecuente de anemia es por deficiencia de hierro y tiene una prevalencia del 2 al 5% entre hombres adultos y mujeres posmenopáusicas. En pacientes con anemia por deficiencia de hierro se recomienda una historia clínica completa, EGD con biopsias gástricas y duodenales, e ileocolonoscopia, antes de la evaluación del ID, siendo la CE el examen de primera línea cuando esté indicada la evaluación del ID⁸.

ENTEROPATÍA INDUCIDA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los AINE son uno de los medicamentos de venta libre más ampliamente utilizados a nivel mundial. El 44% de los pacientes que reciben AINE presentan lesiones del ID. La enteropatía por AINE frecuentemente cursa asintomática; sin embargo, puede manifestarse como anemia por deficiencia de hierro, hemorragia, diarrea, sangre oculta en heces, estenosis y perforación. Las lesiones por AINE en el ID más comunes son las erosiones superficiales, petequias, la mucosa desnuda, las lesiones sangrantes y las úlceras (Fig. 2). Las úlceras se presentan con daño necrótico de los enterocitos, afectando a las capas más profundas de la mucosa con infiltrado inflamatorio y pérdida de las vellosidades intestinales. Los síntomas de la enteropatía inducida por AINE no son específicos, y no hay evidencia de que la supresión de la secreción de ácido gástrico reduzca la incidencia o severidad de la enteropatía por AINE. La indicación más frecuente para realizar CE es la HID^{5,9}.

ENFERMEDAD DE CROHN

Hasta dos tercios de los pacientes con EC tienen afectación del ID y el 90% de la EC del ID afecta al íleon terminal. La ileocolonoscopia se considera el estudio endoscópico de primera línea en los pacientes con sospecha de EC. En los pacientes con ileocolonoscopia negativa, la CE se considera la modalidad diagnóstica inicial para



Figura 3. Úlceras lineales y profundas en EC.

evaluar el ID en ausencia de síntomas obstructivos o de estenosis de ID conocida. La CE juega un papel importante en los pacientes con colitis indeterminada, y para evaluar la actividad y la gravedad de la enfermedad, favoreciendo modificaciones terapéuticas para lograr la cicatrización de la mucosa y tener impacto en el pronóstico de la enfermedad. La CE es complemento de la ileocolonoscopia en casos dudosos para confirmar el diagnóstico de la EC, la extensión y la actividad de la enfermedad. El rendimiento diagnóstico en este contexto es del 66 al 71% para EC conocida y del 33 al 68% para EC sospechada. Los hallazgos más frecuentes son mucosa con eritema, aftas y úlceras (Fig. 3)^{1,2}.

Se han validado sistemas de puntuación, como el índice de actividad de la EC y la puntuación de Lewis, que describen el tipo, la ubicación y la gravedad de las lesiones del ID, y la evaluación cuantitativa de la inflamación de la mucosa en EC establecida (Tablas 2 y 3).

La CE ha demostrado ser superior a la colonoscopia en la detección de recurrencia posquirúrgica de la EC (65 vs. 25%), con mejor aceptación y tolerabilidad por parte del paciente. En los pacientes con EC que ameritan CE se deben suspender los AINE durante al menos cuatro semanas antes de la CE. Los AINE pueden inducir lesiones en la mucosa de ID similares a la EC, desde lesiones leves, como petequias, manchas rojas, placas eritematosas, pérdida de las vellosidades intestinales, hasta erosiones y úlceras circunferenciales, las cuales pueden tener el aspecto de diafragma, estenosis y se presentan hasta en el 2% de los pacientes que toman AINE a largo plazo^{5,9}.

Tabla 2. Índice de Lewis, cambios inflamatorios de la mucosa

Lesiones en el primer, segundo y tercer tercio del ID

Apariencia de las vellosidades:

- 0: normal; 1: edema
- 8: segmento corto; 12: segmento largo; 20: todo el tercio
- 1: simple; 14: parcheado

Úlceras:

- 0: ninguna; 3: 1; 5: pocas; 10: múltiples
- 5: segmento corto; 10: segmento largo; 15: todo el tercio
- 9: 1/4; 12: 1/4-1/2; 18: > 1/2

Estenosis:

- 0: ninguna; 14: 1
- 2: no ulcerada; 24: ulcerada
- 7: no retiene; 10: retiene la cápsula

Cálculo de la puntuación: es la suma total del edema de vellosidades y de las úlceras del segmento intestinal con mayor puntuación; se añade la de las estenosis

Tabla 3. Índice de actividad de la EC en CE CEDAI

Puntuación de la inflamación:

- 0: ninguna
- 1: leve-moderado edema/hiperemia/denudación
- 2: severo edema/hiperemia/denudación
- 3: sangrado, exudado, afta, erosión, úlcera pequeña (< 0.5 cm)
- 4: úlcera mediana (0.5-2 cm), pseudopólipo
- 5: úlcera grande (> 2 cm)

Puntuación de la extensión de la enfermedad:

- 0: no enfermedad - exploración normal
- 1: enfermedad focal (segmento único afectado)
- 2: enfermedad parchada (2-3 segmentos afectados)
- 3: enfermedad difusa (> 3 segmentos afectados)

Puntuación de la estenosis:

- 0: ninguna
- 1: única - permite el paso
- 2: múltiple - permite el paso
- 3: obstrucción - no permite el paso

Puntuación segmentaria (proximal o distal): (A x B) + C

Puntuación total: proximal [(A x B) + C] + distal [(A x B) + C]

La principal complicación conocida de la CE en los pacientes con EC es la retención de la cápsula en las estenosis; se ha observado hasta en un 5% de los pacientes. Se han reportado tasas de retención hasta del 8.2% para la EC establecida y del 3.6% para la EC sospechada. Ante la sospecha de una estenosis, se debe administrar una cápsula de permeabilidad antes de la CE convencional. La otra opción es seleccionar procedimientos alternativos para estudiar el ID, como la enterorresonancia magnética y la enterotomografía, modalidades que no son sólo diagnósticas, sino también complementarias, y que se pueden utilizar en los pacientes con sospecha de EC y síntomas obstructivos o en estenosis intestinal conocida^{1,3,5}.

TUMORES Y SÍNDROMES DE POLIPOSIS HEREDITARIOS

La CE es un método para la detección de tumores y SPH. Los tumores del ID representan el 1-2% del total de neoplasias en el tracto gastrointestinal. La presentación más común de los tumores del ID es la HID. Se presentan como masas o pólipos en el 70-80% de los casos y como úlceras o estenosis en el 20-30%. La neoplasia maligna más frecuente es el adenocarcinoma, que se presenta en el 35-50% de los casos, seguida de los tumores carcinoides (20-40%), linfomas (14%) y tumores del estoma gastrointestinal (11-13%). Los hemangiomas y angiosarcomas son menos frecuentes, pero pueden presentarse como HID masivas. La localización más frecuente es el yeyuno (40-60%), seguido del íleon (25-40%) y duodeno (15-25%). El tumor metastásico más frecuente es el melanoma, pero también existen algunos informes de casos de metástasis por cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y hepatocelular, entre otros. Los tumores benignos del ID más frecuentes son los leiomiomas, pólipos inflamatorios, hemangioma, adenoma y lipoma^{1,2,4}.

Otras aplicaciones importantes de la CE incluyen el diagnóstico de pacientes con sospecha de linfoma de células B para la evaluación de la extensión de la enfermedad y la respuesta a la quimioterapia. En cuanto a los tumores del ID, la CE ha mejorado el rendimiento diagnóstico comparado con otros estudios de imagen, permitiendo un diagnóstico precoz a un menor costo. Sin embargo, aún no se ha demostrado su impacto en el manejo y pronóstico de estos pacientes.

Los SPH también afectan al ID. La sensibilidad y la tasa de detección de pólipos en el ID son más altas con la CE que con otros estudios de imagen, y se considera una alternativa de seguimiento.

En la poliposis adenomatosa familiar, la mayoría de los pólipos se encuentran en la segunda porción del duodeno. Se recomienda utilizar endoscopios convencionales de visión frontal y lateral para el seguimiento. La CE se recomienda en los pacientes que pueden presentar pólipos en duodeno distal^{1,10}.

En los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), la mayoría de los pólipos se localizan dentro del ID. Los pacientes tienen un riesgo significativo de complicaciones no neoplásicas, como la intususcepción, hemorragia y anemia, así como un mayor riesgo de neoplasias malignas intestinales y extraintestinales. En los pacientes con pólipos mayores de 15 mm o pólipos sintomáticos se recomienda realizar estereoscopia con polipectomía, siendo el factor de riesgo más importante para la intususcepción que condiciona obstrucción intestinal y abdomen

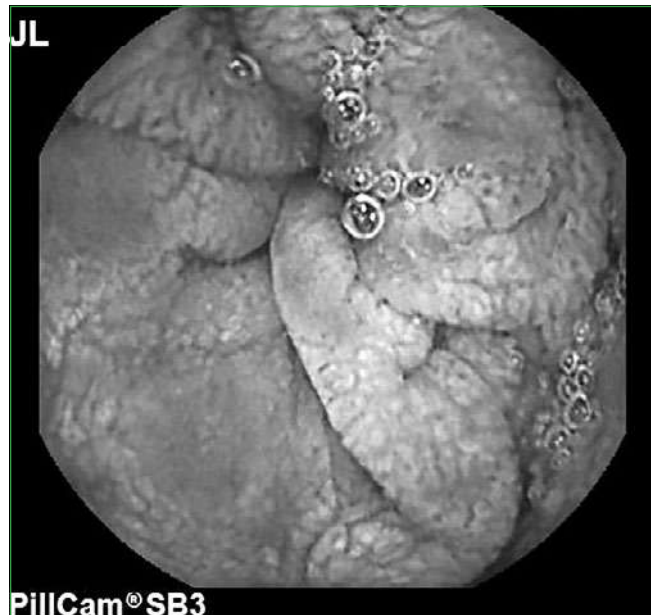


Figura 4. Festoneado y borramiento de pliegues, atrofia importante de vellosidades intestinales.

agudo. La vigilancia en el SPJ tiene como objetivo prevenir las complicaciones relacionadas con los pólipos y detectar cambios premalignos o malignos tempranos. Se recomienda iniciar la vigilancia del ID en el SPJ a los ocho años de edad o antes en los pacientes con síntomas o complicaciones. Según el número y el tamaño de los pólipos del ID, se recomienda un intervalo de vigilancia de uno a tres años. El riesgo de cáncer aumenta significativamente en el SPJ; sin embargo, el potencial de transformación maligna de los hamartomas del ID sigue siendo desconocido^{1,10}.

ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca es una enfermedad crónica causada por una intolerancia al gluten y presenta frecuentemente un curso benigno; sin embargo, hasta el 20% de los pacientes muestran síntomas persistentes o recurrentes a pesar de seguir una dieta estricta sin gluten durante 6-12 meses, por lo que requieren un estudio cuidadoso para detectar complicaciones preneoplásicas y neoplásicas, como enfermedad celíaca refractaria, yeyunoileítis ulcerosa, linfoma de células T asociado a enteropatía y adenocarcinoma del ID. La CE puede identificar los cambios mucosos típicos observados en esta enfermedad. Los hallazgos más frecuentes son atrofia de vellosidades y mucosa nodular (Fig. 4). En la enfermedad celíaca refractaria o que no responde al tratamiento está indicada la CE seguida de enteroscopia para el diagnóstico y el

seguimiento de la enfermedad. Hasta en el 40% de los casos de pacientes con enfermedad celíaca los hallazgos en la CE están más allá del ligamento de Treitz, por lo que no son accesibles a la endoscopia superior. El rendimiento diagnóstico de la CE para neoplasias malignas y yeyunoileítis ulcerosa es del 13% en el caso de la CE y del 30% para enteroscopia^{1,2,5}.

DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO Y DIARREA CRÓNICA

La CE ha mostrado un bajo rendimiento diagnóstico en los pacientes con dolor abdominal (13%) o diarrea crónica (9%). Se deben seleccionar con precisión los casos en los que la CE puede demostrar y mejorar el rendimiento del diagnóstico. Se ha demostrado que en los pacientes con síntomas o «signos positivos», como pérdida de peso, marcadores séricos de inflamación, anemia crónica y sospecha de hemorragia gastrointestinal, la CE tiene un mayor rendimiento diagnóstico. La CE no se recomienda como investigación de primera línea para los pacientes con dolor abdominal crónico aislado^{1,3,4}.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una complicación grave del trasplante de médula y, por lo general, requiere una intervención rápida. En la mayoría de los pacientes se requiere endoscopia superior o colonoscopia con biopsia para el diagnóstico. El papel de la CE tiene un alto valor predictivo positivo en los pacientes con sospecha de EICH, dado que los pacientes sin hallazgos no desarrollaron la enfermedad a los dos meses de seguimiento. La CE puede ser tan útil como la endoscopia convencional y la biopsia para el diagnóstico de la EICH. Los cambios en la mucosa del ID incluyen hemorragias mucosas difusas con pérdida de vellosidades (Fig. 5), úlceras grandes, lesiones aftosas, vasos linfáticos dilatados, sangrado espontáneo, destrucción total de las características normales del ID y estrechamiento de la luz del ID⁵.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL INTESTINO DELGADO

La mayoría de las enfermedades infecciosas del ID son autolimitadas. En caso de síntomas crónicos o graves

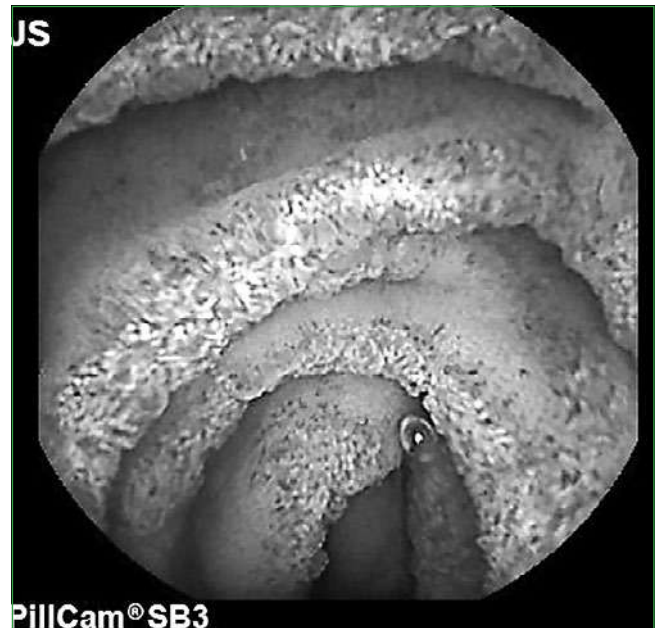


Figura 5. Enfermedad de injerto contra huésped.

como diarrea crónica, pérdida de peso, malabsorción y/o anemia, se recomienda realizar endoscopia con toma de biopsia de duodeno y/o colonoscopia con biopsia de íleon terminal. La CE permite identificar las lesiones de la mucosa y, ante la sospecha de una enfermedad infecciosa, confirmar con enteroscopia con biopsia. La enfermedad de Whipple es causada por una bacteria denominada *Tropheryma whippelii*, afecta a hombres de mediana edad y se caracteriza por diarrea, síndrome de malabsorción, pérdida de peso y síntomas extraintestinales. Los hallazgos en la CE demuestran linfangiectasia difusa con edema, erosiones, úlceras y hemorragia. Otras enfermedades infecciosas del ID menos frecuentes son la giardiasis, ascaris y helmintos⁵.

COMPLICACIONES

La CE ha demostrado un excelente perfil de seguridad con pocas complicaciones, siendo la principal la retención, la cual se define como el no tránsito de la CE a través de la válvula ileocecal 14 días después de su ingestión. Las tasas de retención de la cápsula oscilan entre el 1.2 y el 2.1%.

Ante la sospecha de retención de CE deberá realizarse una radiografía simple de abdomen. Si se confirma y el paciente presenta síntomas de obstrucción, se debe realizar una recuperación de la CE, preferentemente mediante enteroscopia, pero de no ser posible, proceder a cirugía. Otra complicación de la CE es la aspiración, que se

presenta hasta en el 0.2% de los casos y requiere de una broncoscopia de urgencia. El grupo con mayor riesgo es aquel con trastornos de la deglución, ancianos o con padecimientos neurológicos²⁻⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pennazio M, Rondonotti E, Despott E, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Update 2022. *Endoscopy*. 2023;55:58-95.
2. Hosoe N, Takabayashi K, Ogata H, et al. Capsule endoscopy for small-intestinal disorders: Current status. *Digestive Endoscopy*. 2019;31:498-507.
3. Melson J, Trikudanathan G, Abu Dayyeh B, et al. Video capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2021;93(4):784-96.
4. Enns R, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology*. 2017;152:497-514.
5. Redondo-Cerezo E, Sánchez-Capilla A, De la Torre P, et al. Wireless capsule endoscopy: Perspectives beyond gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15664-73.
6. Keil D, Angulo D, Peláez M, et al. Cápsula endoscópica para el estudio de patologías de intestino delgado: experiencia en una institución privada en México. *Rev Gastroenterol Méx*. 2020;85(3):240-5.
7. Peláez M, Hernández A, Blanco C, et al. Guías de diagnóstico y manejo endoscópico de la hemorragia de intestino delgado. *Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal*. *Endoscopia*. 2018;30(4):160-75.
8. Snook J, Bhala N, Beales I, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021;70:2030-51.
9. Bielsa MV, Tamayo JL, Lizárraga J, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la gastropatía y enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Gastroenterol Méx*. 2020;85(2):190-206.
10. Van Leerdam M, Ross V, Van Hooft J, et al. Endoscopic management of polypoid syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*. 2019;51:877-95.

CAPÍTULO 32

Los pros y los contras de la inteligencia artificial

Rafael Barreto Zúñiga

INTRODUCCIÓN

La inteligencia artificial (IA) se define como «un campo de la ciencia e ingeniería relacionado con el conocimiento computacional y el entendimiento de lo que comúnmente se llama comportamiento inteligente, con la creación de accesorios que exhiben dicha conducta». Aristóteles intentó formalizar un «pensamiento correcto» (pensamiento lógico) mediante silogismos (pensamiento deductivo). Muchos de los trabajos de la era moderna se basan en este pensamiento (pensamiento lógico y analítico). Los programas con sistema computacional que ayude a las personas a ser más «inteligentes» se denominan sistemas de IA. Alan Turing, un matemático inglés (1950), fue uno de los fundadores de la computación e IA en la ciencia moderna. Turing define el concepto de comportamiento inteligente en una computadora como la habilidad para obtener un buen nivel humano en conceptos cognitivos. Esto posteriormente se hizo popular como *Turing test*. Los primeros usos de la IA fueron en cirugía (1976) en revisión de dolor abdominal. La medicina moderna tiene un reto en adquirir, analizar y aplicar el gran cúmulo de conocimientos necesarios para resolver problemas clínicos complejos. El desarrollo de la IA aplicado a la medicina se ha relacionado en el desarrollo de programas, los cuales intentan ayudar al clínico en la formulación del diagnóstico, así como en la toma de decisiones. Tales sistemas incluyen redes neuronales artificiales en sistemas de un desarrollo de acoplamiento y componentes híbridos¹. Se refiere a la simulación de la inteligencia humana a través de una «máquina». La IA hace esto posible para instrumentos que aprenden de la experiencia humana y realizan habilidades semejantes. El término de IA fue utilizado por primera vez por John McCarthy en una reunión de trabajo en la Universidad de Dartmouth, donde se mostraron los avances iniciales en 1956, pero no fue hasta finales de 1990 e inicios del año 2000 que la IA inicialmente se utilizó para logística, evaluación de datos, diagnóstico médico y otras áreas. Mediante sistemas

de cómputo, en los últimos 5-10 años se ha ido desarrollando la IA, en especial en áreas donde existen una amplia base de datos, como sucede en astronomía o meteorología².

DEFINICIÓN DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

El concepto coloquial de inteligencia artificial (*artificial intelligence*) representa una colección de métodos analíticos que nos permiten retroalimentar de datos de cualquier tipo, ya sea numéricos, textos, sonidos, imágenes o vídeos, y encontrar con ello patrones que puedan predecir o tener un mejor rendimiento (juicios, evaluación clínica, decisiones terapéuticas). Estos métodos analíticos comprenden métodos de tiene distintos tipos de evaluación, e incluyen diagramas de árboles y redes neuronales.

La IA provee oportunidades para cuantificar los contras (las limitaciones). Generalmente, la IA es tan buena como sus maestros. Las redes neuronales utilizadas para imágenes endoscópicas replican el conocimiento del experto, así como también con los sesgos personales y potencial fatiga capturada en el entrenamiento¹¹.

Por otra parte, la IA ha impactado en múltiples áreas en gastroenterología. En endoscopia gastrointestinal, accesorios de IA se han trasladado a la práctica clínica más pronto de lo esperado. Según un estudio multicéntrico⁵, la investigación de IA en gastroenterología se ha enfocado inicialmente en la detección y caracterización de pólipos (Fig. 1). Al mismo tiempo, el uso de instrumentos de aprendizaje para obtener una medicina personalizada ha recibido menos atención y se ha aplicado de manera inicial en hepatología. En general, el tiempo de conversión entre un estudio observacional y un estudio de intervención es de dos años, lo cual indica una rápida translación de la IA en el área clínica. Las probables razones de por qué se ha preferido el uso de la IA en la investigación de



Figura 1. Imagen de colonoscopia CADe con detección y caracterización de pólipo París 0-Is menor de 5 mm. Cuadro en azul detecta pólipo.

los pólipos colónicos en cáncer colorrectal podría explicarse inicialmente por el desarrollo de *softwares*, con alta tecnología en imágenes en tiempo real en endoscopia, aunque esto también podría aplicarse a lesiones del tracto gastrointestinal superior (neoplasia). Posiblemente la segunda explicación sería la alta prevalencia de pólipos de colon y recto en el porcentaje pólipo:paciente, superior a 3:1, lo cual facilita la colección de un volumen importante de casos. Miles de imágenes podrían utilizarse en modelos de detección de pólipos (por ejemplo, el diagnóstico mediante la detección asistida por computadora (CADe) y caracterización con un sistema conocido

como diagnóstico asistido de caracterización mediante computadora [CADx]). Al respecto, las neoplasias del tracto gastrointestinal superior, como esófago de Barrett o cáncer gástrico incipiente, podrían no «mostrar interés» en ser «penalizado» por su baja prevalencia fuera de un centro terciario. Finalmente, la tercera razón para la utilización de CADe explota su relevancia clínica de la conversión de una detección aumentada o incremento en la detección de adenoma en la prevención de cáncer colorrectal mediante programas de escrutinio. Desafortunadamente, solamente un número limitado de estudios sobre medicina personalizada basada en máquinas de

aprendizaje han sido documentados en gastroenterología, lo cual representa una diferencia sustancial entre oncología y genética, en donde la mayoría de los modelos de IA son elaborados en el pronóstico y predicción de respuesta. Una posible razón del número reducido es la dificultad para encontrar una colección suficiente en la base de datos de enfermedades importantes, aunque poco frecuentes, como cáncer hepático o de páncreas, o enfermedad inflamatoria intestinal (EII)³.

A la fecha, la aplicación de la IA constituye una herramienta útil para el diagnóstico de enfermedades del tracto gastrointestinal. El hecho es que la IA podría utilizarse para un «control de calidad inteligente» en la preparación del colon por segmentos, identificar y evaluar la preparación, y evaluar el estatus de preparación del colon en tiempo real. Los estudios han mostrado que el tiempo de retirada del colon podría afectar a la tasa de detección de adenomas durante el escrutinio de colon, a través del sistema de colección en la base de datos⁴.

Según la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, el principal beneficio de la aplicación de la IA en la práctica clínica es un abordaje estandarizado de la detección y diagnóstico óptico de lesiones en endoscopia, y condiciones que puedan asegurarnos una alta calidad de manera uniforme para el diagnóstico y tratamiento de la neoplasia gastrointestinal. De acuerdo a la detección de la enfermedad, se infiere que el objetivo de la IA no será para el endoscopista experto con altos rangos de detección, pero nos permitirá incrementar el nivel en endoscopistas con menos experiencia, como los endoscopistas de primer contacto. Recientemente ha habido un creciente interés de la IA por la neoplasia asociada al esófago de Barrett. Los sistemas son diseñados para la detección de pequeñas lesiones basándose en luz blanca o con imagen mejorada. Muestran una buena sensibilidad con IA del 83.7 al 95.4%. En la detección de neoplasia gástrica, la IA puede localizar y detectar lesiones neoplásicas gástricas (basándose en imágenes y vídeos) con un 88% de sensibilidad y un 89% de especificidad. Debido a una baja prevalencia en muchos países, con mucha posibilidad la IA asistida en la toma de decisiones podría aplicarse a pacientes de alto riesgo, así como también a los sometidos a vigilancia por lesiones precursoras (metaplasia intestinal, adenoma) o síndromes hereditarios. Algunos datos sugieren que la IA tiene un alto grado de acuciosidad diagnóstica en atrofia gástrica, con el 100% de sensibilidad y el 87.5% de especificidad.

Se requiere una identificación adecuada de sitios anatómicos en el ciego y válvula ileocecal para estar seguros de una colonoscopia completa, incluyendo la fotografía de documentación. Esto podría incluir posibles

variantes anatómicas, como después de apendicetomía o colectomía del colon derecho. Para identificar las marcas anatómicas del ciego, el *software* puede asistir al endoscopista en una adecuada caracterización de un examen completo. Un beneficio adicional podría ser que una evaluación automática del tiempo de retirada también requiere una confirmación de intubación cecal. La CADe de lesiones colorrectales en colonoscopia en tiempo real ha demostrado ser posible con sistemas de IA basados en un sistema de enseñanza profunda. El auxilio consiste en la identificación de la IA de una o más lesiones sospechosas en la imagen endoscópica que está en tiempo real (detección y localización). Estudios con metaanálisis han demostrado un aumento significativo en la tasa de detección de adenomas (36.6 vs. 25.2%; momio de riesgo: 1.44; coeficiente de intervalo 95%: 1.27-1.62), una constante entre adenomas de todos los tamaños. Además, la eficacia de CADe se demostró en todos los niveles de endoscopistas (expertos y no expertos). Otros estudios clínicos han analizado el porcentaje de pólipos no diagnosticados, con una reducción significativa del 50%.

La IA no presenta puntos en contra. Una posible deficiencia de CADe es el gran número potencial de alertas falsas-positivas debido a una subóptima especificidad. Se han propuesto dos principales causas: artefactos de la pared intestinal y artefactos del contenido intestinal⁵.

Los factores de riesgo para hemorragia de várices gastroesofágicas detectadas mediante endoscopia en pacientes cirróticos determinan el tratamiento profiláctico en los siguientes dos años. Los autores de este estudio proponen un método nuevo para medir los factores de riesgo mediante un sistema de IA denominado ENDOANGEL-GEV, el cual contiene seis modelos para segmentos de várices gastroesofágicas, y clasificar el grado (I-III) y signos de color en las várices. En tres hospitales de China se utilizaron 6,034 imágenes de 1,156 pacientes con cirrosis. En la base de datos, el sistema denominado ENDOANGEL-GEV es mejor que los endoscopistas en detectar color o várices gastroesofágicas, y clasifica de manera significativa los grados. Este estudio desarrolla el sistema a nivel de experto, cuantitativo para detectar factores de riesgo de primera hemorragia de várices gastroesofágicas en cirrosis, con alto valor predictivo y detalles de evaluación⁶.

Pero la IA también cuantifica los aspectos a favor: ENDOANGEL-GEV detecta un importante grado de generalización de riesgo de sangrado en tiempo real, lo cual facilita la utilización de la IA en el entrenamiento médico y expande el nuevo enfoque de cuantificación en endoscopia.

Este otro estudio propone un proceso doble que integra un profundo aprendizaje y una máquina de

técnicas de aprendizaje para efectuar una triple clasificación endoscópica en reflujo gastroesofágico. Los resultados experimentales que el modelo presenta, utilizando Gerd-VGGnet como el extractor de imagen y aleatorio, para clasificarlo con la optimización de los parámetros mejor evaluados. El modelo propuesto en este estudio tiene una alta certeza diagnóstica, con aumento en un 13.7%. Por lo tanto, este modelo de IA propuesto en reflujo puede ser aplicado para un sistema electrónico de reporte endoscópico para ayudar al endoscopista a hacer un reporte endoscópico en tiempo real⁷.

El reflujo gastroesofágico es una enfermedad común del tracto digestivo, y muchos médicos utilizan la clasificación de Los Ángeles y el diagnóstico de la severidad de la enfermedad para efectuar un tratamiento adecuado. La IA se ha utilizado de manera exitosa para auxiliar al médico en el diagnóstico clínico. Este estudio combina un aprendizaje profundo y una técnica de aprendizaje de maquinaria y el sistema de dos fases de clasificación endoscópica en reflujo.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Múltiples estudios han demostrado el potencial de la IA en endoscopia para la investigación de la EII¹. Una revisión sistemática, con análisis cualitativo, mostró que la IA asistida por endoscopia en la EII presenta un futuro promisorio cuando se aplica en escenarios clínicos (actividad mucosa y lectura de cápsula). En la era de la medicina personalizada y terapias dirigidas, la endoscopia en la EII se ha convertido en altamente especializada, pero en manos inexpertas podría resultar incompleta, no detectar lesiones o una mala clasificación¹.

Pros

Es un campo creciente de investigación, el cual potencialmente podría mejorar el manejo de los pacientes con EII.

Existen múltiples técnicas de IA disponibles capaces de solucionar una variedad de problemas clínicos. Sin embargo, en contraste con un optimismo inicial, la tecnología de la IA en medicina y endoscopia no ha sido recibida con entusiasmo. Una razón para ello es la actitud de los médicos clínicos a través de cómo la tecnología ha sido utilizada en los procesos de toma de decisiones. Paradójicamente, no hay ningún problema en aceptar los resultados bioquímicos generados por un autoanalizador o imágenes producidas o generadas por imágenes de resonancia magnética⁸.

En el futuro, sobre todo con aprendizaje dirigido, se utilizará en ultrasonido endoscópico (USE) para tres propósitos principalmente:

- La IA puede utilizarse para asistir a los doctores humanos. La IA puede utilizarse para la detección de enfermedades del tracto pancreatobiliar como quistes y tumores, tal y como se hace en cáncer colorectal y gástricos. La IA puede ser emplearse para la creación y elaboración de reportes de USE para ayudar a los médicos. La IA puede funcionar como navegador durante el procedimiento de USE para reconocer la localización de las imágenes de USE.
- La IA podría sustituir a los médicos, los métodos y accesorios de diagnóstico convencional. La IA será capaz de distinguir enfermedades pancreatobiliares, como quistes y tumores, no únicamente en términos de benignidad o malignidad, sino también en términos de cada enfermedad sin efectuar un diagnóstico histológico. La IA podría ser capaz de diagnosticar una mutación genética con el uso solamente de imágenes de USE.
- La IA podría convertirse en un sistema superhumano para el diagnóstico, predicción y evaluación de enfermedades del páncreas que no pueden ser diagnosticadas por los médicos, y sería capaz de predecir el pronóstico de lesiones malignas con imágenes de USE, y predecir complicaciones perioperatorias, fistulas y recurrencia.

Los contras

Resulta difícil coleccionar imágenes de USE. En general, para la IA (especialmente en un entrenamiento avanzado) es fácil entrenar en bases de datos, en donde el número de elementos en cada grupo son casi los mismos; sin embargo, es difícil entrenarse en base de datos no balanceados, donde la proporción de cada grupo es significativamente diferente. Tumores malignos como tumores neuroendocrinos, carcinoma acinar y neoplasia quística mucinosa son más raros que los carcinomas intraductales. Cuando se entrena por IA para el diagnóstico de enfermedades, muchas imágenes de enfermedades raras podrían ser necesarias. La segunda limitación involucra a problemas éticos. La IA podría diagnosticar con alta precisión; sin embargo, es difícil indicar los motivos por los cuales las decisiones fueron hechas (problema de caja negra)⁹.

CÁPSULA ENDOSCÓPICA

La cápsula endoscópica es un procedimiento útil en la interpretación y reconocimiento de imágenes, pues

aporta una disminución de tiempo de lectura. Las necesidades del *software* actual requieren supervisión estrecha con baja sensibilidad relativa por un lector experto; sin embargo, en este artículo se revisa el desarrollo de IA.

Pros

Subsanar las limitaciones de error de lectura con problemas de lectura del 5.9% para lesiones vasculares, el 0.5% para úlceras y el 18.9% para neoplasias. Lo más importante es que tales porcentajes están dados por limitaciones inherentes al ser humano.

La IA ha sido aplicada en endoscopia digestiva. La detección asistida por computadora (CADE) y el diagnóstico asistido por computadora (CADx) son las aplicaciones más comunes en endoscopia. Ding, et al.⁵ colectaron dos años de videos de videocápsula de 77 centros médicos, con un total de 6,970 pacientes y 113,268,334 imágenes revisadas por expertos gastroenterólogos, con una sensibilidad final del 99.90% y una especificidad del 100% para el grupo asistido por IA, y una sensibilidad del 76.8% y una especificidad del 100% para el grupo convencional de expertos. El promedio de tiempo de lectura de la IA fue de 5.9 min, en comparación con los 96.6 min para los lectores humanos.

Otro pro serían los avances de la IA en los últimos cinco años, que son promisorios.

Contras

Faltan ensayos clínicos controlados y prospectivos en imágenes no alteradas, que son necesarios para su validación clínica^{10,11}.

CONCLUSIONES

Los diversos análisis muestran predominio de CADE/ CADx para neoplasia de colon y recto para investigación de IA en gastroenterología, así como también el limitado tiempo requerido para su conversión a la práctica clínica, con reflejo importante en el mercado endoscópico. Se requiere una aproximación diferente para la aplicación de la IA en campos raros y/o clónicamente orientados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tontini GE, Rimondi A, Vernero M, et al. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy for inflammatory bowel disease: a systematic review and new horizons. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021;14:1-12.
2. Hulsen T. Literature analysis of artificial intelligence in biomedicine. *Ann Transl Med*. 2022;10(23):1284.
3. Koleth G, Emmanuel J, Spadaccini M, et al. Artificial intelligence in gastroenterology: Where are we heading? *Endosc Int Open*. 2022;10:E1474-80.
4. Gan PL, Huang S, Pan X, et al. The scientific progress and prospects of artificial intelligence in digestive endoscopy: A comprehensive bibliometric analysis. *Medicine*. 2022;101:47.
5. Messmann H, Bischops R, Antonelli G, et al. Expected value of artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2022;54:1211-31.
6. Wang J, Wang Z, Chen M, et al. An interpretable artificial intelligence system for detecting risk factors of gastroesophageal variceal bleeding. *NPJ Digital Medicine*. 2022;5:183.
7. Hsu-Heng Y, Hui-Yu T, Chi-Chih W, et al. An Improved Endoscopic Automatic Classification Model for Gastroesophageal Reflux Disease Using Deep Learning Integrated Machine Learning. *Diagnostics*. 2022;12:2827.
8. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JRT. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004;86:334-8.
9. Kuwahara T, Hara K, Haba S. Current status of artificial intelligence analysis for endoscopic ultrasonography. *Dig Endosc*. 2021;33(2):298-305.
10. Trasolini RP, Buyrne MF. Artificial Intelligence and Deep Learning for Small Bowel Capsule Endoscopy. *Dig Endosc*. 2021;33(2):290-297.
11. Stidham RW. Artificial Intelligence in inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 12022;8:602-5.

CAPÍTULO 33

Abordaje de la vía biliar en pacientes con anatomía alterada

Sergio Zepeda-Gómez

INTRODUCCIÓN

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es el tratamiento estándar en los pacientes con enfermedades de la vía biliar y el páncreas. El éxito del procedimiento es generalmente superior al 90% en los pacientes con anatomía normal; sin embargo, las alteraciones en la anatomía gastrointestinal superior pueden complicar la intervención biliar endoscópica. En la última década se han visto avances significativos en el manejo endoscópico de los pacientes con anatomía alterada. En este capítulo revisaremos las técnicas más apropiadas para realizar intervenciones de la vía biliar en pacientes con las alteraciones anatómicas más comunes.

EVALUACIÓN INICIAL

Antes de realizar cualquier procedimiento endoscópico en pacientes con anatomía alterada, se debe revisar minuciosamente la historia quirúrgica; y si es posible, la naturaleza y la longitud de las asas intestinales y el tipo de reconstrucciones biliares (Tabla 1).

Algunas cirugías resultarán en un efecto mínimo sobre el acceso biliar endoscópico, incluyendo esofagectomía y cirugías bariátricas sin derivación (por ejemplo, manga gástrica o de Billroth I). Se debe obtener una historia clínica cuidadosa para identificar la posibilidad de estenosis anastomóticas, que pueden requerir dilatación antes del paso del endoscopio. Estas cirugías tienen un efecto mínimo sobre la intervención biliar endoscópica. Aunque hay cierta pérdida de la estabilidad del endoscopio debido a una posición más corta, la CPRE generalmente se puede realizar usando un duodenoscopio y accesorios convencionales, con tasas de éxito similares en comparación con pacientes con anatomía normal.

PACIENTES CON ANATOMÍA ALTERADA Y PAPILA MAYOR INTACTA

Este grupo incluye pacientes con resecciones gástricas parciales o completas, y reconstrucción sin resección gástrica, por ejemplo, *bypass* gástrico (Tabla 2).

Cirugía de Billroth II

Esta reconstrucción consiste en una anastomosis gastroyeyunal terminolateral que presenta dos lúmenes intestinales visibles en el estómago remanente: uno que conduce a la papila mayor intacta (asa aferente o biliar) y el otro que conduce al tracto alimentario (asa eferente o intestinal). El asa aferente generalmente ingresa al estómago en un ángulo más agudo, y maniobrar el duodenoscopio en una angulación pronunciada es difícil y aumenta el riesgo de perforación, especialmente en endoscopistas no experimentados. La distancia desde la anastomosis gastroyeyunal hasta la papila mayor suele ser corta (promedio de 30 a 50 cm), y generalmente accesible con un endoscopio o duodenoscopio de visión frontal. El acceso con un endoscopio de visión frontal es más fácil; sin embargo, los endoscopios de visión frontal presentan dificultades como la ausencia de un elevador, un canal de trabajo más pequeño y dificultad para obtener una vista de frente de la papila. En la Universidad de Alberta es nuestra preferencia abordar estos casos con un endoscopio terapéutico de visión frontal con un capuchón transparente adaptado en la parte distal del endoscopio para facilitar la canulación de la vía biliar. Además, el canal de trabajo permite utilizar todos los accesorios para una CPRE convencional. Es importante hacer notar la orientación invertida de la papila en los pacientes con cirugía de Billroth II. En estos casos se recomienda utilizar

Tabla 1. Tipos de cirugías y abordaje endoscópico recomendado

Cirugía	Drenaje biliar	Endoscopia recomendada
Esofagectomía	Papila intacta	Duodenoscopia
Manga gástrica	Papila intacta	Duodenoscopia
Billroth I	Papila intacta	Duodenoscopia
Billroth II	Papila intacta, orientación invertida	Gastroscopia terapéutica con capuchón, duodenoscopia, enteroscopia corto de doble balón
Bypass gástrico	Papila intacta	Enteroscopia corto de doble balón/enteroscopia monobalón, CPRE asistida por laparoscopia
Cirugía de Whipple	Anastomosis bilioentérica	Enteroscopia corto de doble balón/enteroscopia monobalón, colonoscopia pediátrica
Hepaticoyeyunostomía con Y de Roux	Anastomosis bilioentérica	Enteroscopia corto de doble balón, enteroscopia monobalón

Tabla 2. Recomendaciones generales cuando se realiza CPRE en pacientes con anatomía alterada

Revisar detalladamente la nota quirúrgica y estudios de imagen antes del procedimiento
Utilizar siempre insuflación con dióxido de carbono (CO ₂)
Considerar realizar el procedimiento con ayuda de anestesia para maximizar la probabilidad de éxito del procedimiento
Seleccionar con anticipación el endoscopio y los accesorios apropiados de acuerdo al tipo de cirugía
Anticipar un plan alternativo (drenaje percutáneo transhepático, cirugía, etc.) en caso de que el procedimiento no sea exitoso
Tener en cuenta cambiar de posición al paciente durante el procedimiento: la posición supina es ideal para realizar presión abdominal, y de lateral izquierdo o prono en caso de angulación o canulación difícil
Al final del procedimiento, documentar la posición del asa aferente para facilitar el acceso en procedimientos subsecuentes

un esfinterotomo giratorio o un catéter recto al intentar la canulación.

Bypass gástrico con Y de Roux

El *bypass* gástrico es una de las cirugías más comunes para el tratamiento de la obesidad mórbida. La anatomía consiste en un pequeño reservorio gástrico (*pouch*), se anastomosa en forma laterolateral al yeyuno y el estómago remanente permanece *in situ*. Una larga asa intestinal de aproximadamente 70-120 cm conduce a la yeyuno-yeyuno anastomosis, en donde se encuentran dos asas intestinales (aferente y eferente) y un asa ciega. El asa aferente que conduce al duodeno y papila mayor se encuentra a 40-60 cm de distancia. En los pacientes con este tipo de cirugía que requieren intervenciones biliares (generalmente por coledocolitiasis) no se puede utilizar un duodenoscopia convencional. Para esta situación existen procedimientos especializados, como CPRE asistida por enteroscopios de balón (doble balón o monobalón), CPRE asistida por laparoscopia y CPRE transgástrica asistida por ultrasonido endoscópico.

PACIENTES CON ANATOMÍA ALTERADA Y ANASTOMOSIS BILIOENTÉRICA

Pancreatoduodenectomía (cirugía de Whipple)

La resección de Whipple o pancreatoduodenectomía es la operación más común para las enfermedades que afectan a la cabeza del páncreas o el duodeno proximal, incluyendo el área periampular. Existen dos variantes: estándar o conservadora del píloro. La resección estándar consiste en una antrectomía gástrica, colecistectomía y extirpación del conducto biliar común distal, cabeza del páncreas, duodeno, proximal yeyuno y ganglios linfáticos regionales. La reconstrucción consiste en gastroyeyunostomía, hepaticoyeyunostomía y pancreatoyeyunostomía. La variante con preservación del píloro se favorece frecuentemente para preservar el vaciamiento gástrico fisiológico. En esta técnica, la resección comienza en el duodeno a unos 1-3 cm distal al píloro. En general, las anastomosis pancreática y biliar se localizan a 45-60 cm de la anastomosis gastroyeyunal o duodenoyeyunal. El asa pancreatobiliar es relativamente corta y puede ser frecuentemente accesible con

un duodenoscopio o endoscopios de visión frontal, incluyendo los gastroscopios terapéuticos o enteroscopios de balón. Una vez que se haya logrado avanzar al asa aferente (en general, la más angulada al llegar a la gastroyeyunostomía o duodenoyeyunostomía), el endoscopio se avanza hasta llegar al asa ciega. Posteriormente se debe retirar el endoscopio de manera lenta para identificar la anastomosis biliar. La canulación de la anastomosis es en general mucho más fácil que en los pacientes con papila nativa y se puede intentar con cánulas rectas o esfinterotomos convencionales.

Hepaticoyeyunostomía en Y de Roux

En este escenario, el estómago y el duodeno se dejan intactos, el colédoco distal se secciona y el conducto biliar proximal se anastomosa a un asa de yeyuno. El acceso biliar requiere el paso del endoscopio a través de la yeyuno-yeyunostomía, la cual se encuentra típicamente 15-20 cm distal al ligamento de Treitz, con la rama aferente generalmente identificada por una angulación aguda. Una vez que se haya avanzado por el asa aferente, la

anastomosis bilioentérica se identifica cerca o al final del asa ciega. Ésta es, en general, una anastomosis terminolateral. Dependiendo del nivel de resección, puede haber una apertura que conduzca al conducto hepático común o dos aperturas que conducen a los conductos hepáticos izquierdo y derecho.

Como el estómago se deja intacto en la hepaticoyeyunostomía con Y de Roux, puede existir la formación de un asa significativa del endoscopio, por lo tanto, los enteroscopios de balón son generalmente los instrumentos de elección para acceder a la vía biliar. La mayoría de los pacientes que reciben un trasplante hepático no candidatos a una anastomosis ductal del colédoco son sometidos a este tipo de cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

- Barakat M, Adler D. Endoscopy in patients with surgically altered anatomy. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:657-65.
- Zamora Nava LE, Mier Y Terán-Ellis S, Zepeda Gómez S, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography by double-balloon enteroscopy in patients with surgically altered gastrointestinal anatomy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(4):278-83.
- Zhang L, Irani S, Khashab M. Biliary Endoscopy in altered anatomy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2022;32:563-82.

Importancia de los cambios de estilo de vida en los niños ante la pandemia de adiposidad

Ana Lilia Rodríguez Ventura

INTRODUCCIÓN

La obesidad aumentó en los jóvenes de 12 a 19 años del 6% en 1970 a más del 16% en 2000. En múltiples países, la prevalencia de sobrepeso y obesidad supera el 30% en la población infantil, llegando incluso al 50% o más en algunos grupos minoritarios de EE.UU. y en áreas con recursos económicos muy limitados¹. De forma paralela, la diabetes tipo 2 (D2) aumentó del 2% hasta más del 16% de nuevos casos en niños de áreas urbanas en 1994 y se elevó hasta el 45% hacia 1999 en algunos grupos raciales. Tras la pandemia, la prevalencia de adiposidad (obesidad y sobrepeso) en niños aumentó un 5% sobre el 35% global que ya existía, y en adultos pasó del 75 al 80% según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020. Las causas son múltiples y en cada caso podrían incidir de diferente forma, es decir, habrá niños en quienes su principal causa haya sido una programación perinatal inadecuada al padecer adiposidad sus madres en el embarazo u otras condiciones de riesgo, carga genética, alteraciones psicológicas, hábitos incorrectos o aspectos socioeconómicos y culturales adversos, por ello se requiere de un entendimiento integral para poder encontrar las soluciones que podrían ser específicas para cada niño y su familia².

En cohortes muy grandes en humanos (reforzado con diversos estudios en modelo animal), se ha demostrado la reducción de la esperanza de vida en las personas que nacieron de madres con adiposidad independientemente de diversas variables que tienen que ver con el desenlace de muerte³. Por otro lado, el 50% de los niños que nacieron macrosómicos y de madres con diabetes gestacional pueden padecer síndrome metabólico con tan sólo seis años⁴. En el estudio multicéntrico TODAY (Opciones de Tratamiento para Adolescentes y Jóvenes con Diabetes tipo 2), el más grande que hay a nivel mundial de la D2 en niños, se evidenció que el 30% de ellos tuvieron mamás con diabetes en el embarazo y el 20% la desarrolló en los primeros años posparto, y justo sus hijos (el 50% de los niños) fracasaron en el tratamiento establecido, presentaron una

menor función de la célula β y necesitaron insulina a tan sólo dos años de su diagnóstico, lo cual no suele suceder en adultos con D2. Incluso en las jóvenes embarazadas del TODAY se observó el doble de malformaciones congénitas en sus hijos con respecto a los hijos de adultas con diabetes^{5,6}.

Barquera, et al. publicaron que la incidencia más alta de adiposidad en el mundo en adultos a partir de la década de 1980 fue para México, por cambios negativos en el estilo de vida⁷. A pesar de esta evidencia y la de muchos otros estudios que lo confirman, así como la de los que demuestran que el estilo de vida saludable (EVS) nos evita diversas enfermedades, hay pocos estudios en adultos y mucho menos en niños para demostrar su gran eficacia y, lo que es peor, no suelen reproducirse tales desenlaces en la vida real. Incluso todas las guías internacionales y nacionales postulan que la piedra angular en la prevención y el tratamiento de múltiples enfermedades crónicas (Ec) es un EVS, pero poca paciencia, entendimiento o capacitación se brinda al personal de salud para prescribirlo de forma sistemática e incidir realmente en la prevención y mejor control de la adiposidad, diabetes y otras Ec.

DEFINICIÓN DE ESTILO DE VIDA SALUDABLE

El EVS puede implicar una visión sumamente amplia y difícil de evaluar, porque tiene que ver con la frecuencia con que se practican diversos hábitos, el tiempo en los que se han ejecutado y el número de ellos que sea posible practicar. Por ello, la definición más amplia o completa es la que se documentó en el Programa de Prevención de Diabetes (DPP) desde 2002, un ensayo clínico aleatorizado que demostró que un EVS es dos veces más efectivo que el mejor medicamento hasta ese entonces para disminuir la presencia de D2 en adultos con prediabetes, pues a los cuatro años de seguimiento el 58% evitó la

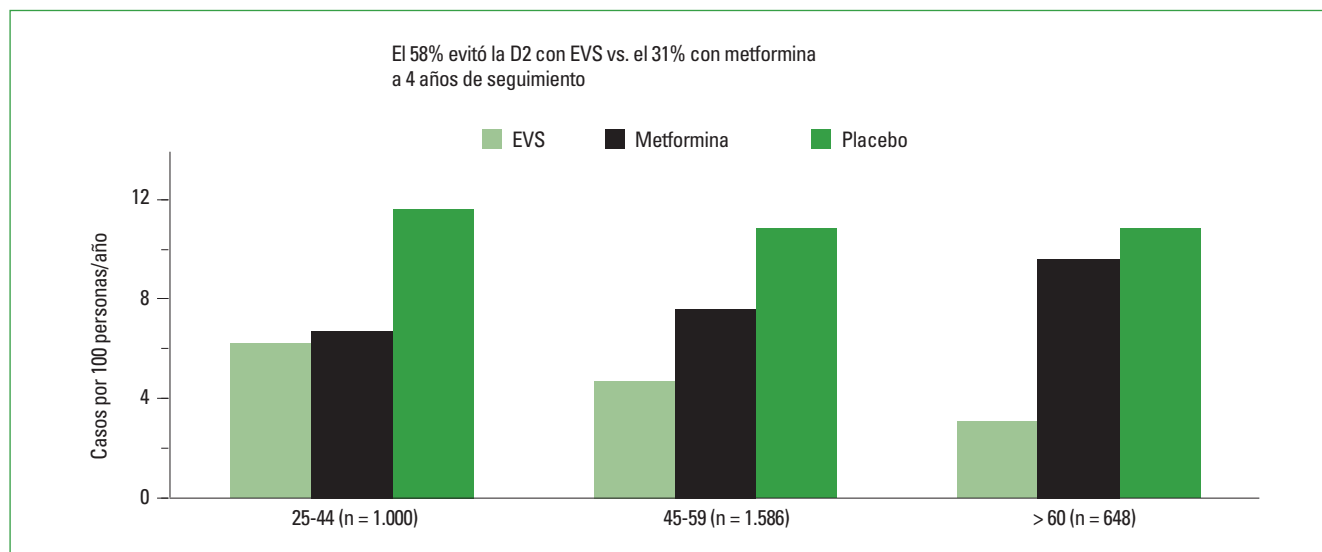


Figura 1. El DPP demostró doble efectividad prescribiendo un EVS.

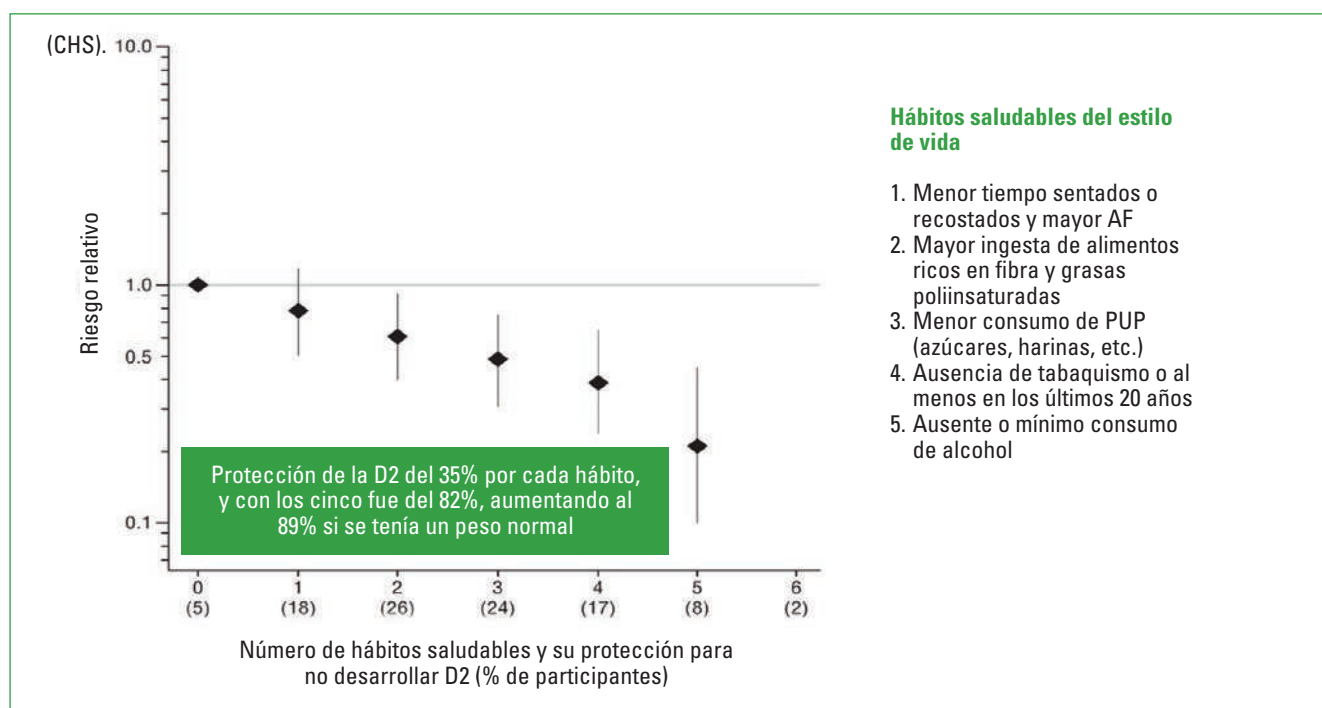


Figura 2. Protección de la D2 en adultos de acuerdo al número de hábitos saludables y normopeso (CHS).

diabetes llevando un EVS versus el 31% tomando 2 g de metformina⁸ (Fig. 1). El Estudio de Salud Cardiovascular (*Cardiovascular Health Study* [CHS]) también demostró que en más de 4,000 adultos mayores de 65 años, cumpliendo un hábito saludable de cinco se protegieron de la D2 en un 35%, y juntando los cinco, en un 82%, subiendo sólo un 7% más si aparte presentaban un peso normal de acuerdo a su índice de masa corporal (IMC)⁹ (Fig. 2). El DPP evaluó tres aspectos de un EVS: dieta sana, actividad

física (AF) (30 min de ejercicio cinco veces a la semana) y actitud positiva (motivación). El CHS evaluó cinco aspectos: sedentarismo mínimo y AF constante, dieta sana basada en alimentos con fibra y grasas poliinsaturadas, ingesta nula o mínima de productos ultraprocesados (PUP), tabaquismo negativo al menos los últimos 20 años y alcoholismo ocasional. En niños, no hay una constante; sin embargo, un importante estudio transversal de ocho países de Europa con más de 8,000 niños preescolares y

Tabla 1. Baja frecuencia de hábitos saludables en niños

Ingesta suficiente de agua	52.5%
Frutas y verduras (5 al día)	8.8%
Televisión, 1 h en preescolares y 2 h en escolares	51.1%
AF moderada-vigorosa 60 min/día	15.2%
Buena calidad de vida en familia	22.8%
Tiempo correcto de sueño (10-11 h)	37.9%

escolares evaluó seis aspectos de un EVS: ingesta suficiente de agua, ingesta de cinco porciones de frutas y verduras por día, 10 h de sueño en escolares (11 h en preescolares), exposición a pantallas menos de 2 h en escolares y menos de 1 h en preescolares al día, ejercicio de moderado a vigoroso de 5 h por semana y buena calidad de vida en familia. Cada hábito se practicó en menos del 50%, y conjuntando 5-6 hábitos saludables, sólo el 1.1% de los niños estudiados lo lograba¹⁰ (Tabla 1). En 400 niños con adiposidad que se han estudiado en el programa «Sacbe» en México desde 2013, se ha encontrado también una baja frecuencia de hábitos saludables en niños (Tabla 2).

De forma separada, se ha evidenciado que comer fuera de casa una o más veces por semana aumenta el IMC de los adolescentes debido a su asociación con la ingesta de comida más procesada, azucarada, grasosa e hipercalórica¹¹; comer en menos de 20 min hace que no llegue la señal de saciedad al cerebro; omitir comidas (principalmente el desayuno); comer frente al televisor por no detectar saciedad y el bombardeo publicitario de PUP; no cumplir una rutina de horarios de las comidas principales del día, de dormir ni despertar, lo cual tiene que ver con estudios recientes sobre la calidad de alimentación¹², el sueño¹³ y el ritmo circadiano¹⁴. En general, se ha aceptado como éxito una mejoría del 10% en cada hábito y la suma de varios cambios positivos en los diversos hábitos para disminuir la adiposidad y otras EC¹⁵.

Diversos metaanálisis de intervenciones en niños para disminuir su adiposidad han concluido que la clave es trabajar en familia, concentrarse en mejorar hábitos, así como en su mantenimiento, y educar considerando el contexto sociocultural de cada familia y sus perspectivas, tal como se ha realizado en el programa «Sacbe»¹⁶, previa investigación cualitativa¹⁷ para ser culturalmente sensible. No seguir aumentando el tejido adiposo con el paso del tiempo y mantener buenos hábitos podría ser lo más importante para evitar o retrasar las complicaciones diversas de la adiposidad como diabetes, estados prediabéticos, síndrome metabólico, pubertad precoz, síndrome de ovario poliquístico, alteraciones ortopédicas,

Tabla 2. Hábitos registrados en 400 niños con adiposidad del programa «Sacbe»

Hábitos de calidad de la comida	%	Hábitos del ritmo circadiano y AF	%
2 verduras o más al día	20.5	Horario de dormir 20:00 de la tarde ES/FS	4.7/1.7
2 o más frutas al día	34.5	Horario de dormir 22:00 de la tarde ES/FS	57/32.8
Pan dulce, galletas, tamales y/o botanas 0-3 × semana	28.4	Dormir 8-10 h a diario	45.3
Pescado ≥ 2 veces × semana	35.3	No omitir comidas	59.8
Leguminosas a diario	15	Desayunar en las primeras 2 h después de despertarse	50.2
Grasas con proteínas (semillas)/día	10.7	Comer antes de las 15:00 de la tarde	25
Ingesta nula de refrescos	34.7	Cenar antes de las 20:00 de la tarde	15.2
Ingesta de agua (30 ml × kg × día)	22.2	Hacer tres o más comidas al día	78.2
		Descansar bien al dormir todos los días	49.5
		Dormir sin luces que permitan ver dedos	67.8
		Pantallas, máximo 2 h al día	2.3
		Sentados, menos de 8 h al día	44.2
		AF 2.5 o más/5 h o más por semana	40.2/22
		Hacer 10,000 pasos por día (n = 23 niños)	4.3

ES: entre semana; FS: fin de semana.

hígado graso, hiperfiltración renal, cáncer, mala calidad de vida, etc.². Además, si los niños mejoran sus hábitos, cuando lleguen a la adultez y decidan reproducirse, sin duda alguna habrá un impacto muy positivo en las nuevas generaciones.

EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL IMPACTO DEL ESTILO DE VIDA SALUDABLE EN LOS NIÑOS

En el Instituto Nacional de Perinatología, el «Sacbe» («camino blanco», en Maya), un programa educativo clínico, nutricional e integral fue implementado en el año 2013 para tratar la adiposidad y sus complicaciones metabólicas en familia¹⁶. Además de trabajar de forma interdisciplinaria, toda la familia es evaluada o al menos el binomio madre/padre e hijo(a) para implementar un EVS y bajar el grado de adiposidad en el 75-83% de los niños

Tabla 3. Cambios de hábitos en los niños del programa «Sache» en dos fases distintas

Hábitos no saludables (n = 55)	Basales (%)	Después de 3.5 meses (%)	p
No desayunar en las primeras 2 h después de despertarse	53.7	27.3	0.012
Comer en < 20 min	22.2	13.6	0.54
Tiempo de sueño < o > del tiempo recomendado x edad ES	61.1	61.4	1
Tiempo de sueño < o > del tiempo recomendado x edad FS	40.7	27.9	0.2
Comer fuera de casa	59.3	29.5	0.7
Ver la televisión/pantallas > 2 h/día	69	38.6	< 0.001
Ejercicio < 2.5 h/día	49	40.9	0.23
Comer < 1 ración verdura/fruta por día	76.3	47.7	< 0.001
Hábitos saludables (n = 110)	Visita basal (%)	Después de 6 meses (%)	p
Horas de sueño recomendadas	65 (60.7%)	58 (54.2%)	0.360
Tres o más comidas al día	85 (78.7%)	99 (92.5%)	0.001
Desayunar al despertar	60 (54.5%)	84 (78.5%)	< 0.001
Comer fuera de casa < 1 vez/semana	52 (47.3%)	65 (59.6%)	0.029
Comer > 20 min	78 (70.9%)	92 (84.4%)	0.014

Figura 4. Prescripción sistematizada de ARMA (EVS) del programa «Sache»

- A1. Comer a diario cereales integrales, verduras, frutas, pescado y semillas
- A2. Disminuir carne roja, huevo frito y embutidos; o refresco
- A3. Comer fuera de casa < 3 veces x mes (menor exposición a PUP)
- A4. Beber 2 l de agua diario
- R5. Desayunar al despertar, comer antes de las 15:00 de la tarde y cenar antes de las 20:00 de la tarde; no saltar comidas; VA = 10-12 h
- R6. Comer en > 20 min
- R7. Dormir antes de las 22:00 de la noche, > 6 y < 9 h los adultos, y los niños, 8-10 h. No dormir con luces ni usar pantallas
- M8. Ver la televisión (Internet, celular, videojuegos) un máximo de 1-2 h; no estar sentados > 8 h
- M9. Ejercicio 5 h a la semana los niños y 2.5 h los adultos. 10,000 pasos/día
- A10. Vencer la adversidad, ser resolutivos, creer en algo o alguien... en uno mismo

participantes y sus padres versus el 0-23% del esperado de acuerdo a la literatura científica internacional¹⁵. En los primeros 55 niños evaluados física, conductual y metabólicamente en los primeros 3-4 meses de seguimiento, se logró una adherencia del 80% y los cambios en los hábitos evaluados superaron el 10% en la mayoría de ellos. Además, llegaron con una frecuencia del 29% de glucosa anormal en ayuno que bajó al 9.5%, así como sus concentraciones de triglicéridos y colesterol. Al aumentar el tamaño de muestra a 110 niños, se mantuvo un éxito del 75-80% para disminuir el grado de adiposidad y se descubrió que, entre todos los hábitos analizados, el que más

influyó para disminuir el percentil y puntaje Z del IMC fue dejar de comer fuera de casa o hacerlo tres veces al mes como máximo. De nuevo se lograron cambios importantes en la mejoría de hábitos en general, siendo muy difícil mejorar las horas de sueño (Tabla 3). Se incrementó el tamaño de muestra a 360 niños y, con la experiencia adquirida basada en la prescripción sistemática de un EVS en familia, se diseñó ARMA (Alimentación balanceada; Ritmo circadiano y sueño; Movilidad y ejercicio; Actitud positiva) para facilitar la prescripción de un EVS en niños y sus familias^{2,18} (Tabla 4).

ARMA EN 10 PASOS, UNA PRESCRIPCIÓN SISTEMATIZADA DE UN ESTILO DE VIDA SALUDABLE

Alimentación saludable en cuatro pasos

Paso 1. Consumir a diario tres o cuatro porciones de verduras, dos o tres de frutas, tres de cereales integrales (avena, salvado, amaranto, esquite, etc.), una de leguminosas (frijoles, lentejas, soya, habas, garbanzos), una o dos de grasas con proteína (chía, linaza, cacahuates, nueces, etc.) y pescado dos veces a la semana. La ingesta de fibra disminuye la absorción de azúcares y grasas, da sensación de plenitud, causando saciedad, y mejora la flora intestinal; las grasas poliinsaturadas de semillas disminuyen el colesterol, y el omega-3 del pescado ayuda a limitar la formación de adipocitos. Estudios diversos han comprobado los beneficios de este tipo de dieta para

reducir el riesgo de muerte disminuyendo la adiposidad y las alteraciones metabólicas¹².

Paso 2. Disminuir la ingesta de alimentos de origen animal, en especial las carnes rojas, a menos de 180 g y de embutidos a menos de 125 g por día, al igual que las bebidas azucaradas, tomando menos de 250 ml por día y menos de un huevo frito por día. Comiendo estas cantidades o más se duplica el riesgo de muerte y se aumenta de peso con el tiempo¹⁹.

Paso 3. Comer fuera de casa máximo tres veces al mes, pues por lo general la comida no preparada en casa suele ser más hipercalórica, grasosa y azucarada, además de no tener la calidad de los distintos grupos de alimentos y ni siquiera las cantidades ni combinaciones adecuadas¹¹.

Paso 4. Tomar suficiente agua. Lo ideal es consumir 2 l de agua a diario o por lo menos 30 ml por kilogramo de peso, con la finalidad de eliminar toxinas y no confundir la sed con hambre¹⁰.

Ritmo circadiano y sueño correcto en tiempo y calidad

Paso 5. Diversos estudios han demostrado que omitir comidas aumenta el riesgo de subir de peso, y que respetar los horarios para alimentarse y comer el 70% de energía antes de las 15:00 de la tarde ayuda a quemar más energía y tener una ventana de alimentación de 10-12 h.

Paso 6. Comer en 20 min o más reviste gran importancia, porque desde el punto de vista fisiológico es el tiempo que se requiere para que el cerebro detecte la señal de saciedad. Por ello, hacerlo en menos tiempo no permitiría al cerebro detectar la saciedad, por lo que se puede comer de más o también muy por debajo de las necesidades del individuo¹⁹.

Paso 7. Múltiples estudios han demostrado la importancia de tener un sueño correcto en cantidad según el grupo de edad, pero también en calidad, por lo que el horario debe ser antes de las 22:00 de la noche, no dormir con luces que permitan ver los dedos de la mano, no ver pantallas y no comer 2 h antes de irse a dormir. También es muy importante que no haya una diferencia de 2 h o más entre el horario de despertar entre semana versus el del fin de semana¹⁴.

Movilidad y ejercicio

Paso 8. Es muy importante disminuir el sedentarismo y no estar sentados o recostados 8 h o más al día, que aumenta el riesgo de muerte²⁰, lo cual va de la mano con la reducción de horas frente a pantallas, que suele implicar

menos movilidad y tendencia a la depresión, así como un bombardeo publicitario de PUP en el caso de la televisión.

Paso 9. Realizar AF de moderada a vigorosa 5 h a la semana es la recomendación internacional por la Organización Mundial de Salud y la Asociación Americana de Pediatría, pero es muy bajo el porcentaje de quienes lo logran. Una alternativa para lograr ser más activos es el uso de un acelerómetro o podómetro para contar de 10,000 a 15,000 pasos por día. Incluso se pueden bajar aplicaciones a celulares para tener conciencia del grado de AF que realizan las personas^{2,18}.

Actitud positiva

Paso 10. Los beneficios de una dieta saludable se pueden perder ante el estrés, incluso también si se hace ejercicio bajo presión o estrés por la activación del eje adrenal-hipófisis, liberando hormonas contrarreguladoras de insulina como cortisol y adrenalina, causando acumulación de grasa o tejido adiposo. Varios estudios han demostrado que el abandono o pérdidas muy graves, así como un bajo puntaje de resiliencia, se asocian a D2²¹.

CONCLUSIONES

Sin duda, enfrentamos una pandemia de adiposidad que ha sido muy difícil contrarrestar por su gran complejidad y que, si bien podría ser fácil explicar y prescribir ARMA para lograr un EVS, debemos también considerar otras causas que dificultan cumplir las recomendaciones, incluso al mismo personal de salud, tales como la condición socioeconómica baja, que no permite a los padres tener tiempo para dedicarlo a su autocuidado y al de sus hijos, el ambiente obesogénico, que da prioridad al consumo de PUP y desplaza la ingesta de comida de calidad, aunado a una falta de tiempo e incluso de creatividad para volver a cocinar y preparar comida desde las fuentes naturales. Además, sigue habiendo una falta de conciencia de que la adiposidad es una Ec por sí misma y el diagnosticarla a quienes la padecen no es fácil por el estigma social, lo que estorba mucho para pedir ayuda y para dar la consejería correcta por el temor a que las personas se sientan ofendidas. Por ello, a pesar de la evidencia científica dura del impacto que tiene prescribir un EVS, el personal de salud se resiste por la falta de disposición al cambio, pero, sobre todo, por el contexto que prevalece día con día. Seguiremos sumando esfuerzos para lograr una niñez feliz, una adultez plena y una vejez digna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haqq AM, Kebbe M, Tan Q, et al. The Complexity and Stigma of Pediatric Obesity. *Child Obes.* 2021;17(4):229-40.
2. Villanueva-Ortega E, Parra A, Rodríguez-Ventura A. Abordaje integral de sobrepeso y obesidad -adiposidad- en niños. *Archivos de Investigación Pediátrica de México.* 2022;14:17-27.
3. Reynolds R, Allan KM, Raja EA, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ.* 2013;347:f4539.
4. Guerrero-Romero F, Aradillas-García C, Simental-Mendía LE, et al. Birth weight, Family History of Diabetes, and Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2010;156:719-23.
5. TODAY Study Group. A Clinical Trial to Maintain Glycemic Control in Youth with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2247-56.
6. Chernausk SD, Arslanian S, Caprio S, et al. Relationship Between Parental Diabetes and Presentation of Metabolic and Glycemic Function in Youth With Type 2 Diabetes: Baseline Findings From the TODAY Trial. *Diabetes Care.* 2016;39:110-17.
7. Barquera S, Campos-Nonato, Aguilar-Salinas C, et al. Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Global Health.* 2013;9:3.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
9. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, et al. Lifestyle Risk Factors and New-Onset Diabetes Mellitus in Older Adults The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(8):798-807.
10. Kovács E, Siani A, Konstabel K, et al. Adherence to the obesity-related lifestyle intervention targets in the IDEFICS study. *Int J Obes.* 2014;38:S144-51.
11. Nago E, Lachat C, Dossa R, et al. Association of Out-of-Home Eating with Anthropometric Changes: A Systematic Review of Prospective Studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2014;54:1103-16.
12. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1462-73.
13. Valerio G, Maffei C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):88.
14. McMahon D, Burch J, Youngstedt S, et al. Relationships between chronotype, social jetlag, sleep, obesity and blood pressure in healthy young adults. *The J Biol Med Rhythms Research.* 2019;36:493-509.
15. Talavera J, Rivas-Ruiz R. Relevancia Clínica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49(6):631-5.
16. Rodríguez-Ventura A, Parra-Solano A, Illescas Zarate D, et al. "Sacbe", a adiposity: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9):2010.
17. Rodríguez Ventura AL, Pelaez-Ballestas I, Sámano-Sámano R, et al. Barriers to lose weight from the perspective of children with overweight/obesity and their parents: A sociocultural approach. *J Obes.* 2014;1-7.
18. Rodríguez-Ventura AL, Castillo R, Guerrero J, et al. La trascendencia de prevenir y tratar adiposidad desde la niñez aún en pandemia, vacaciones y días de fiesta. *Pediatría de México.* 2022;32-8.
19. Ochiai H, Shirasawa T, Nanri H, et al. Relationship between eating quickly and overweight: a cohort study of schoolchildren in Japan. *Acta Med Okayama.* 2018;72(2):121-8.
20. Van der Ploeg H, Chey T, Korda J, et al. Sitting Time and All-Cause Mortality Risk in 222 497 Australian Adults. *Arch Intern Med.* 2012;172:494-500.
21. Crump C, Sundquist J, Winkleby M, et al. Stress resilience and subsequent risk of type 2 diabetes in 1.5 million young men. *Diabetologia.* 2016;59:728-33.

CAPÍTULO 35

MAFLD (*metabolic [dysfunction] associated fatty liver disease*) en el paciente mexicano, ¿somos iguales?

Raúl Bernal Reyes

INTRODUCCIÓN

En los últimos 40 años la enfermedad por hígado graso (EHG) ha cobrado gran notoriedad; se calcula que afecta cuando menos a una cuarta parte de la población mundial. Esta enfermedad no distingue entre hombres o mujeres, niños o adultos, obesos o no obesos ni ricos o pobres, y su frecuencia es tal que se considera que ya alcanza proporciones epidémicas.

A lo largo de los años esta enfermedad ha recibido diferentes nombres, razón por la que en este texto se citará con aquellos que fueron utilizados en las referencias originales, aun cuando la tendencia actual a nivel internacional es denominarla *metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease* (MAFLD).

Los cambios en el estilo de vida que caracterizan a la modernidad han sido determinantes para provocar este aumento escandaloso de casos; por un lado, tenemos la mala alimentación, que promueve el consumo exagerado de azúcares refinados y grasas saturadas; y por otro, un sedentarismo extremo. Esta combinación de malos hábitos ha dado como resultado a nivel global un incremento significativo de casos de obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA) y dislipemias (DLP), entidades que, como es sabido, conforman el llamado síndrome metabólico (SMet), del cual se considera que la EHG es un componente más.

Si bien es cierto que la EHG puede afectar a cualquier persona, en cualquier país, también es cierto que existen algunas características propias de algunas poblaciones que pueden hacerlas más o menos susceptibles.

En el caso de la población mexicana, al parecer existen algunas condiciones propias que nos hacen singularmente diferentes y que explican, entre otras cosas, una alta prevalencia de la enfermedad. Para comprender mejor por qué ocurre esto de manera tan particular en México, reiteradamente haremos referencia a los reportes de resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2020 (ENSANUT), del Instituto Nacional de Salud Pública, y al estudio epidemiológico realizado en 2019 por la Asociación Mexicana de

Gastroenterología, al cual denominaremos AMG-MAFLD y cuya importancia radica en que se realizó en 585 voluntarios de población abierta y se analizó el perfil epidemiológico de los que resultaron afectados por MAFLD¹.

Desde hace varios años se sabe que en la población mexicana hay algunos condicionantes de tipo genético que favorecen una mayor predisposición a la enfermedad; pero, además, hay otros de tipo ambiental que promueven el desarrollo de todas las enfermedades que conforman el SMet, incluida la EHG.

El interés de los investigadores para desentrañar los secretos de la fisiopatología de la EHG es notable y los avances son innegables; sin embargo, debemos admitir que ésta sigue siendo muy compleja. Todavía hay muchos cabos sueltos que dificultan comprender con claridad la interrelación que existe entre la genética, la disbiosis, el SMet, la dieta y el sedentarismo; y algunas otras condiciones propias del sujeto como sexo, edad o consumo de alcohol, por mencionar algunas de mayor relevancia.

Aquí revisaremos algunas características de la población mexicana que pueden explicar una aparente mayor vulnerabilidad a la EHG, aunque seguramente, en la medida que se avance en el conocimiento de la enfermedad y se realicen más estudios en nuestro país, surgirán otras de las que hasta ahora no tenemos evidencia suficiente.

Para comprender mejor la importancia de estas características tan comunes en la población mexicana, nuestro punto de partida será la nueva denominación de esta enfermedad, que, como veremos más adelante, nos facilita el diagnóstico y nos permite tener un mejor entendimiento de ella.

NUEVA NOMENCLATURA

A finales del año 2019, un grupo de expertos hepatólogos predominantemente europeos se reunió para acordar una nueva denominación de la enfermedad, debido a que el término más aceptado y vigente hasta ese momento era *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) o

enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA), la cual era confusa y estigmatizante por hacer mención al alcohol, pero sobre todo hacía una alusión negativa respecto de lo que no es la enfermedad.

A raíz de esa reunión, se acuñó el acrónimo MAFLD, y en español se propone el acrónimo EHMet, que corresponde a enfermedad hepática metabólica³.

Más allá de los beneficios que ofrece esta nueva nomenclatura para unificar criterios y agrupar a pacientes con características similares, nos ofrece grandes ventajas con fines epidemiológicos, de estudio y tratamiento.

Ahora se acepta, por fin, que esta enfermedad es eminentemente metabólica y muy heterogénea, pues si bien hay pacientes que comparten el diagnóstico de MAFLD, su fisiopatología no necesariamente es la misma, con lo que ahora se reconocen subtipos de pacientes. Por ejemplo, podemos tener tres pacientes con MAFLD: uno con peso normal y DM2, otro sólo con HTA y DLP y otro con obesidad, DM2 y DLP. Aun cuando los tres tienen la misma enfermedad, sus comorbilidades son diferentes porque su fisiopatología es diferente, lo cual explica, entre otras cosas, por qué entre los distintos tratamientos propuestos las respuestas han sido tan diferentes entre unos pacientes y otros, pues metabólicamente los enfermos no son necesariamente iguales.

En la nueva denominación de MAFLD (o EHMet) (Fig. 1) ahora se hace énfasis en las condiciones metabólicas alteradas que con frecuencia se presentan en la población afectada; es ahí donde radican algunas de las principales características de la población mexicana que explican, en principio, por qué esta enfermedad es tan frecuente en nuestro país, y las revisaremos a continuación (Fig. 1).

PREVALENCIA

La prevalencia de la EHGNA a nivel mundial es muy variable y depende mucho de la región geográfica que se estudie; por ejemplo, en África se reporta en el 13.8%, mientras que en Oriente Medio llega al 31.9%. En promedio, se estima una prevalencia mundial del 25%⁴. En México hay pocos estudios epidemiológicos y las prevalencias reportadas de igual forma son muy variables, debido a que se han estudiado poblaciones diferentes, con métodos de diagnóstico diferentes; sin embargo, el estudio AMG-MAFLD¹ aporta datos más apegados a la realidad nacional, pues se llevó a cabo en población abierta con una estricta y muy completa metodología. Lo más destacable de esta investigación es que la prevalencia de la MAFLD en la población estudiada fue del 41.3%, la que ya se considera como una de las más altas a nivel internacional y nos coloca como un país de muy alta prevalencia.

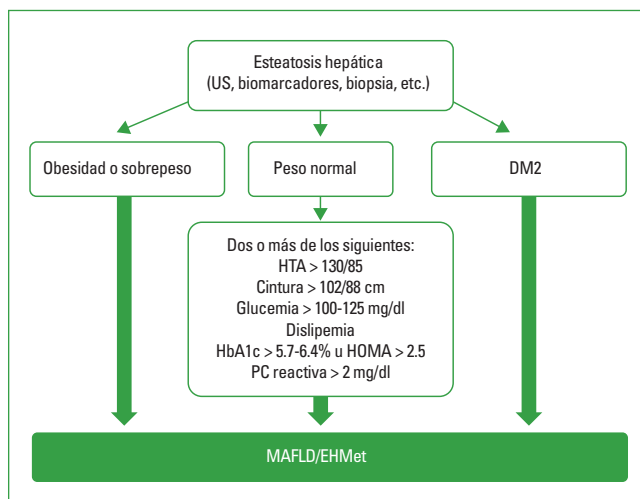


Figura 1. Nueva denominación de la MAFLD (adaptado de Eslam, et al.²). US: ultrasonido; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HOMA: modelo de evaluación de la homeostasis; PC: proteína C.

SÍNDROME METABÓLICO

Los componentes del SMet son obesidad, DM2, DLP e HTA, aunque adicionalmente se considera a la EHGNA como el componente hepático de dicho síndrome. Existen varios criterios de diagnóstico para establecer el SMet, pero los más utilizados son los de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Internacional de Diabetes y el Programa Nacional de Educación Sobre el Colesterol III. Es por eso que las cifras de prevalencia son muy variables, ya que todo depende de los criterios utilizados. En México, las cifras van del 13.6 al 54.4% en adultos y el 20% en niños⁵⁻⁷.

Se sabe que la mayoría de los pacientes con EHGNA tienen cuando menos un componente del SMet. En un metaanálisis realizado a nivel mundial por Younossi, et al., con poco más de ocho millones de pacientes con EHGNA, se reportó una prevalencia del SMet del 42.5%⁸, mientras que en México el estudio AMG-MAFLD¹ reportó en población general una prevalencia del SMet del 41.8%, pero lo preocupante es que entre los casos con MAFLD esta prevalencia se elevó hasta un 61.6%. En la tabla 1 se muestra una comparativa de prevalencias del SMet y sus componentes en ambas series, en la que destaca que las prevalencias del SMet, obesidad y DM2 son mayores en la población mexicana en comparación con los promedios del metaanálisis realizado a nivel mundial (Tabla 1).

Los componentes del SMet han mostrado en los últimos años una tendencia a la alza en la población mexicana, tal como revelan diversos reportes de las ENSANUT, que analizaremos a continuación.

Tabla 1. Comparativa de prevalencias de SMet y sus componentes en dos series de pacientes con MAFLD

	SMet	Obesidad	DM2	HTA	DLP
Younossi ⁸ (internacional)	42.5%	51.3%	22.5%	39.3%	69.1
Bernal-Reyes ¹ (Veracruz, México)	61.6%	66.9%	23.6%	36%	30.2%

Sobrepeso y obesidad

Respecto al sobrepeso y la obesidad en adultos mexicanos, la ENSANUT de 2020 reportó una prevalencia de sobrepeso del 38.2% y de obesidad del 35.81%, haciendo un total del 74.05% de adultos mexicanos afectados por estas condiciones. Para fines prácticos, se considera que tres de cada cuatro adultos mexicanos tienen exceso de peso⁹.

De los componentes del SMet, la obesidad es el que se asocia con mayor frecuencia al hígado graso. En el metaanálisis de Younossi, et al.⁸ se hace referencia a que el 51% de los casos tenían obesidad. Al parecer, este porcentaje es mayor en México, pues según los resultados del estudio AMG-MAFLD, el 66.9% de los casos eran obesos (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30) y el 29.8% tenían sobrepeso (IMC ≥ 25)¹.

Es de destacar que, de acuerdo a estas cifras, en México el 96.7% de los casos de MAFLD están asociados a obesidad o sobrepeso, y solamente el 3.3% correspondería a casos de no obesos, lo que representa una cifra menor a la reportada en otros países occidentales, que oscila entre el 5 y 8%, y mucho menor al 20% que se ha reportado en algunos países asiáticos⁴.

Diabetes mellitus

En 2019 la prevalencia mundial de DM2 se estimaba en un 8.3%, mientras que en México, para el año 2018, la ENSANUT reportó una prevalencia del 16.8% y, en 2020, del 15.7%, cifras que para fines prácticos duplican las cifras promedio reportadas en el resto del mundo¹⁰.

El metaanálisis de Younossi, et al. reportó DM2 en el 22.5% de los pacientes con NAFLD⁸ y en el estudio mexicano AMG-MAFLD el porcentaje fue ligeramente superior, un 23.6%¹.

Hipertensión arterial

En el año 2021, la OMS estimaba que un 16% de la población mundial estaba afectada de HTA; en contraste, en México, con los criterios de la *American Heart Association*, el Instituto Nacional de Salud Pública reportó en el año 2020 una prevalencia nacional del 49.4% en adultos¹¹.

La presencia de HTA entre los pacientes del estudio de Younossi, et al.⁸ fue del 39.3%, y en el AMG-MAFLD, del 36%¹.

Dislipemia

Finalmente, respecto a la DLP, los resultados de la ENSANUT de 2020 indican que el 29.3% de la muestra estudiada tenía cuando menos un indicador de DLP alterado¹⁰. Y a nivel internacional, en pacientes con NAFLD se encontró DLP en el 69.1%⁸ y una cifra mucho menor en los pacientes mexicanos, con 30.2%¹.

Según los reportes de resultados de la ENSANUT, podemos concluir que, en términos generales, los componentes del SMet afectan a un grupo considerable de adultos mexicanos, situación que nos convierte en una población más vulnerable a la EHMt.

Además del impacto negativo del SMet, existen algunas otras condiciones muy particulares que incrementan el riesgo de EHMt entre la población mexicana.

NUTRICIÓN

En los últimos 50 años, el consumo de azúcares refinados y grasas saturadas se ha disparado a nivel mundial, en parte, por razones económicas e interés de la industria de los alimentos, que utiliza predominantemente fructosa en casi todos los alimentos procesados, y que la cada vez más popular comida rápida (o chatarra) tiene como sustento no solamente la fructosa añadida, sino grandes cantidades de grasas saturadas, que además se ofrecen en porciones cada vez más grandes.

A diferencia de la glucosa, que induce una señal de saciedad temprana y un vaciamiento gástrico tardío, la fructosa tiene varios inconvenientes, entre los que destacan un índice glucémico muy bajo. Por otra parte, su capacidad para inducir saciedad es menor debido a una menor supresión de la hormona grelina, que entre otras funciones estimula el apetito. Es por eso que quienes la consumen en exceso suelen ingerir una mayor cantidad de alimentos, para poder saciar el apetito, y de esta forma se promueve la obesidad¹².

Adicionalmente, la fructosa actúa directamente en el hígado, donde promueve la producción de ácidos grasos que se transforman en colesterol de lipoproteína de muy baja densidad y es capaz de inhibir la lipólisis en el tejido adiposo¹³. Lamentablemente, y a pesar de lo ya mencionado, la fructosa es la favorita de la industria de los alimentos debido a su muy bajo costo; así entonces, el consumo excesivo de fructosa es hoy en día una de las principales causas de la esteatosis hepática, el trastorno inicial de la EHMet.

El reporte de la ENSANUT de 2020 destaca que, entre los adultos mexicanos, el consumo de fructosa como azúcar añadida es común y está diversificado: el 86.7% la consume en bebidas industrializadas de todo tipo, el 35.9% como cereales y el 29.8% como dulces y postres¹⁰.

En el estudio AMG-MAFLD se empleó una miniencuesta de consumo de alimentos (MiniECA), la cual, de manera práctica, estratifica la calidad de la alimentación en muy buena, buena, mala y muy mala. El resultado mostró que, entre los sujetos afectados por MAFLD, el 36.4% tenían mala alimentación y el 9.9% muy mala alimentación, en tanto que entre los no afectados las cifras fueron menores, con un 29.7 y 7.6%, respectivamente¹.

ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física es hoy en día una de las principales herramientas disponibles para evitar y combatir la EHMet; sin embargo, por lo visto ésta no es una práctica suficientemente difundida entre nuestra población.

De acuerdo a una comunicación reciente del Instituto Nacional de Estadística y Geografía¹⁴, el 60.4% de la población mexicana se declaró físicamente inactiva. De manera por demás interesante, esta cifra coincide con el estudio AMG-MAFLD, en el cual se encontró que el 61.6% de los afectados por MAFLD reportaron tener baja actividad física, mientras que entre los no afectados el porcentaje fue del 48.1% (*odds ratio* [OR]: 1.73; IC 95%: 1.24-2.42; $p < 0.001$)¹.

EDAD

Se sabe que a partir de los 60 años el riesgo de enfermedad se incrementa. Este dato fue confirmado en el metaanálisis de Younossi, et al.⁸ ya referido, en el que se destaca que a nivel mundial el 62% de los sujetos afectados tenían 60 años o más. En México, el estudio AMG-MAFLD mostró que es a partir de los 50 años cuando se presenta un aumento notable de casos, observándose que más del 54% de ellos se concentran en este grupo etario¹, como se muestra en la tabla 2, lo que puede

Tabla 2. Cuadro comparativo del porcentaje de casos con hígado graso por grupo de edad. En la población mexicana aumentan notablemente a partir de los 50 años, mientras que a nivel internacional esto ocurre después de los 60 años

Grupo de edad (años)	Bernal-Reyes ¹ (% del total de casos) Veracruz, México	Younossi ⁸ (% por grupo de edad) Internacional
18-29	3.7	-
30-39	16.9	22.4
40-49	25.6	26.5
50-59	33.1	27.4
> 60	20.7	62.1

interpretarse como que en México el riesgo de la enfermedad aumenta en población más joven respecto a lo reportado en otras series internacionales.

FIBROSIS

La fibrosis es el signo de peor pronóstico en la EHGNA porque se asocia con mayor morbimortalidad, motivo por el cual debe ser evitada de manera prioritaria y la vigilancia de los casos detectados no debe subestimarse. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes desconocen su condición respecto a la fibrosis hepática, tal como se demostró recientemente en un estudio multicéntrico en Norteamérica, en el que se encontró que el 30% de los casos documentados por biopsia tenían fibrosis avanzada¹⁵, mientras que en el estudio AMG-MAFLD se documentó con elastografía de transición F3 o F4 en el 39.8% de los casos¹.

GENÉTICA

El avance tecnológico ha permitido desentrañar muchos de los secretos de la EHG. Algunos de los resultados más notables se han dado en el campo de la genética, donde se han hecho aportaciones que tienen importantes implicaciones etiológicas, fisiopatológicas, epidemiológicas, clínicas y eventualmente hasta terapéuticas.

Algunos genes se han relacionado con la EHGNA, entre los cuales destacan *rs738409 PNPLA3* y *TM6SF2*, ambos presentes en la población mexicana. De particular interés es el primero, que se ha estudiado más ampliamente y se ha demostrado su relación con mayor riesgo de EHGNA y peor pronóstico. Uno de los primeros en llamar la atención al respecto fue Stefano, quien demostró que el gen

rs738409 *PNPLA3* se relaciona con mayor riesgo de EHGNA, con un OR de 3.26 (IC 95%: 2.11-7.21)¹⁶.

En la población mexicana, el gen *PNPLA3* tiene una de las prevalencias más altas a nivel mundial; se estima que puede ser mayor del 70%¹⁷.

Específicamente, en la población mexicana se han realizado dos estudios que confirman la alta prevalencia del gen *PNPLA3* en el 59 y 77% de los pacientes con EHGNA^{18,19}, confirmando así la fuerza de esta asociación.

CONCLUSIONES

En este capítulo se han mencionado algunas características de la población mexicana que, ciertamente, con respecto a MAFLD nos hacen diferentes al resto del mundo. La conjunción de ellas ha determinado que en México la prevalencia sea de las más altas reportadas hasta ahora a nivel mundial.

Hoy sabemos que hay dos factores condicionantes de disfunción metabólica asociada a la MAFLD: la mala alimentación, basada en el consumo de fructosa y grasas saturadas, y el sedentarismo extremo; ambos, por desgracia, comunes en la población mexicana. Como resultado de estos malos hábitos, es de destacar que la prevalencia de obesidad, DM2, HTA y SMet en la población general es considerable y mayor a la reportada en otras latitudes, lo cual nos hace más vulnerables a la MAFLD.

Dada la reconocida asociación entre esta disfunción metabólica y la MAFLD, podemos explicarnos, entonces, por qué la prevalencia de la MAFLD es tan alta en nuestra población, a diferencia de lo que ocurre en otros países. En el comparativo de casos con la MAFLD entre la población mexicana y otras series internacionales, destaca que el SMet, obesidad y DM2 son más frecuentes en México, mientras que la HTA y DLP ocurren con menor frecuencia al promedio de otras series internacionales⁸.

Algunas otras diferencia de los pacientes mexicanos, con respecto a otras poblaciones, son que entre nosotros el riesgo de MAFLD aumenta después de los 50 años de edad, en promedio 10 años antes de lo reportado en otras series internacionales. La prevalencia de la MAFLD en no obesos no parece ser un problema mayor en México, pues el porcentaje de casos observado en el estudio AMG-MAFLD fue del 3.3%, menor en relación con otras series reportadas a nivel internacional. El porcentaje de casos con fibrosis avanzada en México es mayor a los reportados en otras series. Y, por último, genéticamente tenemos mayor susceptibilidad a la enfermedad.

Así entonces, hay evidencia de que respecto a la MAFLD no somos iguales al resto del mundo, pues la población mexicana tiene características propias, tanto genéticas

como ambientales, que favorecen una alta prevalencia de la enfermedad, con más comorbilidades, aumento significativo de casos en edades más tempranas, en relación con el resto del mundo, un peor pronóstico y más fibrosis, razones suficientes para hacer nuevamente un llamado a las autoridades sanitarias de nuestro país para atender a la brevedad las raíces de este problema, con programas efectivos orientados a mejorar la calidad de la alimentación y aumentar la activación física, particularmente en la población infantil.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernal-Reyes R, Icaza-Chávez ME, Chi-Cervera LA, et al. Prevalencia y características clínico-epidemiológicas de una población mexicana con enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica: un estudio en población abierta. *Rev Gastroenterol Mex*. 2022. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090621001257>
- Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158:1999-2014.
- Romero-Gómez M, Ampuero J. Propuesta de una nueva denominación: Esteatosis Hepática Metabólica (EHMet). *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(3):61-4.
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-82.
- Aguilar-Salinas C, Rojas R, Gómez-Pérez F, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res*. 2004;35:76-81.
- Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad M, et al. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III. Definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006;29:685-91.
- Halley E, Borges G, Talavera J, et al. Body mass index and the prevalence of metabolic syndrome among children and adolescents in two Mexican populations. *J Adolesc Health*. 2007;40:521-6.
- Younossi Z, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
- Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud Pública de México*. 2020;62:682-92.
- Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2021.
- Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solis C, et al. Epidemiología de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: diagnóstico, control y tendencias. *Ensanut 2020. Salud Pública de México*. 2021;63(6):692-704.
- Loza-Medrano S. Alteraciones moleculares inducidas por fructosa y su impacto en las enfermedades metabólicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(5):491-504.
- Tappy Luc, Le Kim-Anne. Metabolic Effects of Fructose and Worldwide Increase in Obesity. *Physiol Rev*. 2010;90:23.
- INEGI. Comunicado de prensa N.º 31/22, 26 de enero de 2022.
- Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *NEJM*. 2021;385(17):1559-69.
- Stefano R, Huang-Doran I, Baroni MG, et al. Unraveling the pathogenesis of Fatty Liver Disease: Patatin-like Phospholipase Domain-Containing 3 Protein. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:247-52.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):1-20.
- Gutiérrez-Grobo Y, Tomlinssen JW, Newsome PN, et al. A *PNPLA3* Gene Polymorphism is associated with NAFLD in Mexican Patients. *Gastroenterology*. 2010;138:5-803.
- Martínez LA, Larrieta E, Calva JJ, et al. The Expression of *PNPLA3* Polymorphism could be the Key for Severe Liver Disease in NAFLD in Spanic Population. *Ann Hepatol*. 2017;16(6):909-15.

CAPÍTULO 36

Encefalopatía hepática mínima

José Luis Pérez Hernández, Fátima Higuera de la Tijera y Jorge Emilio Lira Vera

INTRODUCCIÓN

En nuestro país, la cirrosis es la cuarta causa de mortalidad general, la tercera causa de muerte en hombres entre 15 y 64 años y se encuentra entre las 10 primeras causas de hospitalización en los institutos de salud, con una tasa de mortalidad de 20.3/100,000 habitantes¹. La encefalopatía hepática es una complicación muy frecuente en los pacientes con cirrosis y motivo constante de ingreso hospitalario. Se define como un síndrome neuropsiquiátrico que aparece en un paciente con hepatopatía crónica (cirrosis hepática) y menos frecuente en insuficiencia hepática aguda. Las manifestaciones clínicas van desde sutiles alteraciones en las funciones mentales superiores, conocidas como encefalopatía hepática mínima (EHM), hasta coma profundo, descerebración y muerte. La encefalopatía se presenta desde un 50 hasta un 70% de los pacientes con cirrosis, y si bien su aparición es potencialmente reversible, conlleva un mal pronóstico, ya que se traduce en una menor reserva funcional hepática. La EHM o subclínica es una etapa previa de la encefalopatía hepática clínica o manifiesta. Esta entidad comprende alteraciones cognitivas observadas en pacientes con cirrosis que no tienen evidencia de encefalopatía clínica y que a simple vista no se puede diagnosticar, sino que requiere de diferentes tipos de pruebas para poder confirmar y/o descartar su diagnóstico. Está asociada con un incremento en la incidencia en los accidentes de tráfico y el deterioro en la calidad de vida, ya que puede afectar a la realización de tareas básicas de la vida diaria. Pero su mayor importancia radica en que se ha observado un incremento en el riesgo de progresión a encefalopatía manifiesta o clínica y también está inversamente correlacionada, según algunos estudios, con la sobrevida².

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Algunas alteraciones neurológicas o psiquiátricas sutiles y detectadas únicamente mediante pruebas psicométricas o en el electroencefalograma (EEG) pueden ser la única manifestación de un episodio de EHM; pero si progresa, se puede encontrar un paciente con alteraciones en su personalidad, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia y enlentecimiento psicomotor progresivo, y si avanza aún más, puede presentar desorientación en tiempo, lugar y persona. Para el diagnóstico de la EHM se utilizan las siguientes pruebas.

Pruebas y baterías neuropsicológicas

Las pruebas neuropsicológicas valoran las respuestas de una persona en la ejecución de pruebas en un periodo de tiempo controlado, con lo cual se obtiene información de funciones mentales de dominios cognitivos bien establecidos. El tiempo empleado en este tipo de pruebas depende del número de escalas y de las áreas o dominios cognitivos que se deseen evaluar. En general, las pruebas neuropsicológicas utilizadas en la EHM evalúan la velocidad y precisión motora, atención, concentración, orientación visoespacial, construcción visual y, en menor grado, la memoria. Se requiere de personal entrenado tanto en su aplicación como en la calificación. Debido a que miden características intrínsecas de las personas, son susceptibles de variación por factores individuales como la edad, la lengua materna o el nivel de educación. También deben compararse con la población normal, por lo que requieren de estandarización³.

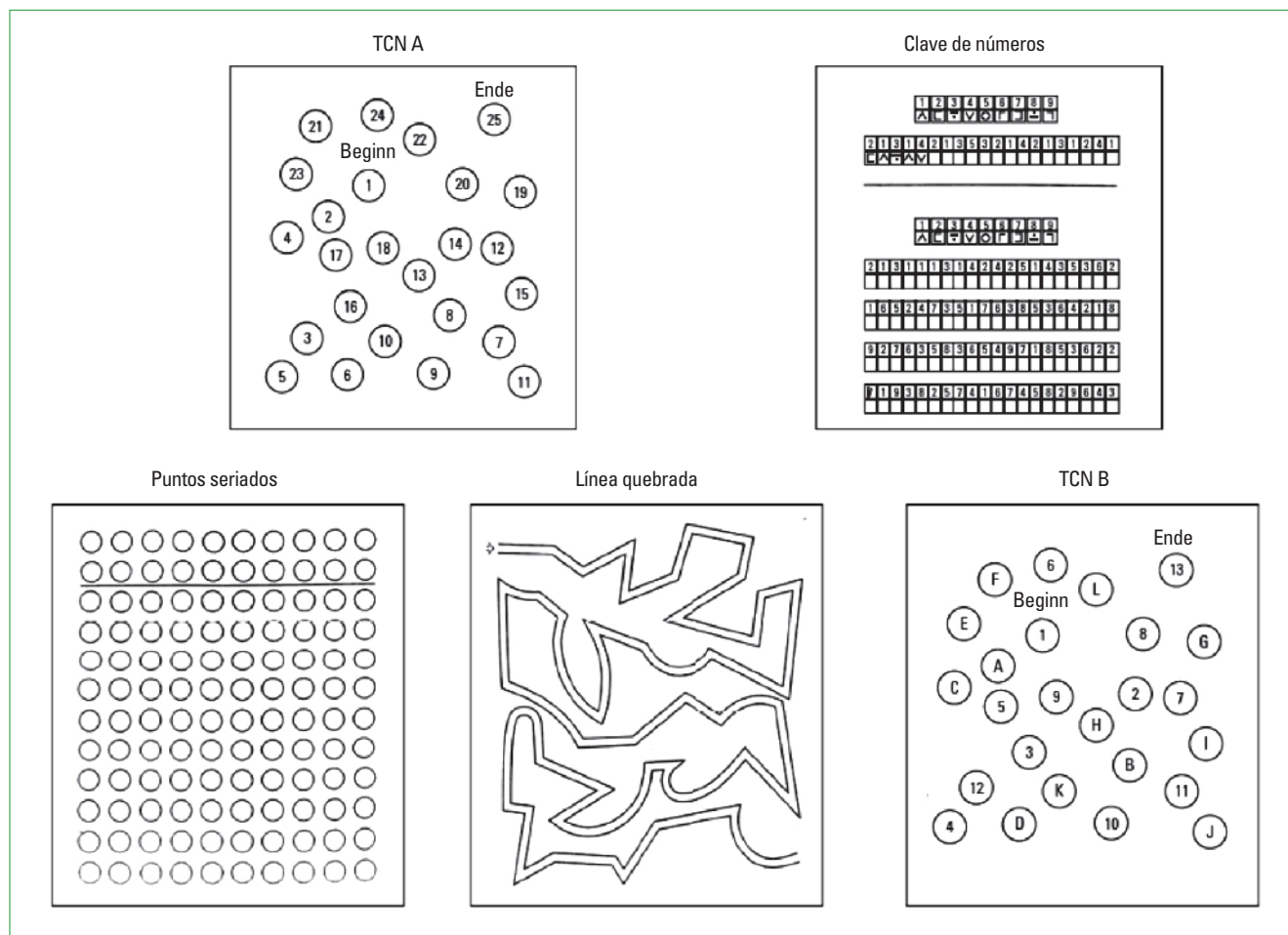


Figura 1. PHES.

Puntaje psicométrico de encefalopatía hepática

En 1998, un grupo de expertos sugirió que el puntaje psicométrico de encefalopatía hepática (PHES) podría ser considerado como el estándar de oro en el diagnóstico de la EHM. El PHES consiste en una batería de cinco pruebas psicométricas que han sido validadas en Italia, Alemania, España y también en México. Consiste en la aplicación de cinco pruebas. Los pacientes deben: a) unir con una línea números consecutivos, b) números y letras consecutivas, c) números con figuras, d) marcar un punto en el centro de los círculos contenidos en una hoja de papel y f) hacer un recorrido entre dos líneas (Fig. 1). Los resultados deben ser corregidos según la edad y el tiempo de escolaridad de los pacientes, y se deben subir a una página en línea de la Sociedad Española de Gastroenterología (www.redeh.org/phesapp/datos.html) para el resultado final, en donde un resultado de ≤ 4 desviación estándar es diagnóstico de EHM. Sin embargo, la realización de

esta batería puede ser lenta y propensa al sesgo, que puede ser atribuible, entre otros factores, al estado de ánimo del paciente, a su grado de escolaridad y a la interacción con el médico o personal que realice la prueba⁴.

Pruebas computarizadas

La frecuencia crítica de parpadeo (CFF) o destello es una prueba de detección visual. Se basa en la capacidad sensorial del sujeto para detectar cambios en las propiedades físicas de los estímulos, por lo que, aun cuando los estímulos no son manipulados por el clínico, su puntaje depende completamente de los tiempos de respuesta, como en las pruebas neuropsicológicas. La prueba de la CFF se realiza con un equipo especial (Hepatonorm Analyzer, Freiburg, Alemania) y consiste en presentar al sujeto pulsos de luz en frecuencia decreciente, quien debe presionar un botón en cuanto perciba que la luz que parpadea da la impresión de fusionarse con la luz de

referencia. De forma típica se realiza un ensayo de entrenamiento y ocho de prueba. Las frecuencias de detección se promedian para calcular la CFF. El tiempo total de la prueba es de 15-30 min, y depende del color y luminosidad del estímulo, la distancia entre la fuente de luz y el ojo del sujeto, el ángulo visual y la edad del sujeto. Kircheis, et al. definieron el punto de corte como menor de 39 Hz mediante el sistema de prueba de Schunhfried, aunque recientemente SharmaP y SharmaBC han estimado en su estudio un punto de corte de 38 Hz, lo cual representa una diferencia con el criterio de 39 Hz para detectar encefalopatía de cambios mínimos. La gran desventaja es que en México no existen suficientes equipos para la práctica diaria y están limitados a unidades de investigación⁵.

Pruebas neurofisiológicas

Las pruebas electrofisiológicas en otras áreas como en neurología y psiquiatría se consideran con mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas neuropsicológicas. Al principio se utilizó el EEG y los potenciales provocados de latencia corta para el diagnóstico de la EHM pensando en que funcionaría como en las enfermedades neurológicas; sin embargo, no fue así. Aun cuando el EEG y los potenciales provocados de latencia corta detectan cambios en la organización cerebral y en el procesamiento de las propiedades físicas de los estímulos, no lograron la suficiente sensibilidad y especificidad, ya que no detectan cambios cognitivos. Para ello se requiere de otro tipo de potenciales, que son los potenciales evocados de latencia larga o simplemente (PE). Al igual que la CFF, los PE no son específicos para una enfermedad, pero a diferencia de ésta se les considera como índices de procesamiento unimodal o multimodal con valor clínico. Las alteraciones en la EHM, como lo revelan las pruebas neuropsicológicas, pertenecen más al aspecto cognitivo que al procesamiento sensorial de los estímulos. Los PE, también llamados potenciales cognitivos o potenciales relacionados a eventos (PRE), incorporan tanto los aspectos sensoriales como los aspectos cognitivos del procesamiento de los estímulos. Al igual que los potenciales provocados de latencia corta, los PRE se obtienen del EEG al parear estímulos con este último, de modo que las variaciones de voltaje aparecen como series de ondas que reflejan ambos tipos de procesamiento. Las primeras ondas o componentes son sensibles a las propiedades físicas de los estímulos, mientras que las ondas subsecuentes reflejan el procesamiento cognitivo. El P300 es uno de los componentes de los PRE más ampliamente estudiados. Se obtiene al presentar dos clases de estímulos (p.

ej., dos clases de nueve sonidos) en una serie en la que se debe identificar uno de ellos y se asocia una tarea de discriminación (p. ej., presionar un botón) mientras se ignora el otro. La respuesta del cerebro ante el estímulo relevante se asocia a procesos de discriminación sensorial, actualización del contexto y memoria de trabajo. Para obtener el P300 se requiere de la colocación de un mínimo de tres electrodos: dos en el cuero cabelludo y uno como referencia. La prueba dura entre 5 y 10 min, en la que se presentan entre 200 y 400 estímulos mientras se adquiere el EEG. De los estímulos, entre el 15 y 20% son relevantes, cuyo procesamiento genera el P300. En general, los PE son independientes de la respuesta motora, ya que reflejan etapas del procesamiento que se realiza en el cerebro, aunque es común obtener también el tiempo de reacción o de respuesta. El P300 no se limita a estímulos auditivos, sino que también se puede obtener con estímulos visuales y somatosensoriales. El P300 comparte con la CFF procesos de discriminación. La ventaja del P300 es que no requiere forzosamente de respuesta motora y proporciona información de cómo se procesan los estímulos en el cerebro, y en este caso resulta sensible a los cambios que en él se realicen. Por tal motivo resulta útil para evaluar los efectos de medicamento y si hay cambios asociados a la progresión de la encefalopatía de cambios mínimos. El P300 tiene una confiabilidad test-retest de 0.7, es independiente del idioma, escolaridad o respuesta, y varía con la edad y con el uso de medicamentos que afectan al sistema nervioso central. En la detección de alteraciones causadas por la encefalopatía de cambios mínimos, el P300 auditivo ha identificado todos los casos en los que hay deterioro cognitivo identificado también con pruebas neuropsicológicas, aun cuando con estas últimas no se hayan detectado todos los casos con encefalopatía de cambios mínimos⁶.

Test de Stroop

En 1886, J. M. Cattell comprobó que el tiempo que se tarda en leer palabras es mucho menor que el necesario para reconocer simples colores. Diversas investigaciones sobre este fenómeno condujeron a lo que posteriormente se ha denominado efecto de Stroop (Stroop, 1935) y a la creación de una de las pruebas más utilizadas en el ámbito escolar y neuropsicológico. El efecto de Stroop, originalmente descrito por su descubridor, John R. Stroop, en 1935, se refiere a la interferencia que se produce en el sujeto cuando realiza una prueba en la que debe indicar el color de la tinta con la que está escrita una palabra, que no coincide con su significado (Stroop-PC). Esta prueba precisa la ejecución en un proceso controlado de

una tarea novedosa, mientras se debe impedir la intrusión de un proceso automático. Es decir, es como se llama a una clase de interferencia semántica producida como consecuencia de nuestra automaticidad en la lectura. Esto nos ocurre cuando el significado de la palabra interfiere en la tarea de nombrar, por ejemplo, el color de la tinta en que está escrita. Recientemente, Bajaj J y su equipo han desarrollado una aplicación para dispositivos inteligentes para el diagnóstico de la EHM, llamada EncephalApp-Stroop test.

El formato incluye un estado «Off», más fácil, donde los sujetos tienen que tocar el color apropiado de los signos ### presentados desde «verde», «azul» y «rojo», y un estado difícil, «On», que presenta estímulos de color discordante; por ejemplo, la palabra verde se presentará en color azul, y la respuesta correcta es azul. El orden de las ejecuciones debe completarse a su vez antes de que la aplicación avance. Se deben realizar: 1. dos prácticas desactivadas en «Off»; 2. cinco pruebas activadas «Off»; 3. dos prácticas «On», y 4. cinco pruebas activas en «On». Cada evaluación se detiene cuando se comete un error. El resultado del tiempo inactivo se suma al tiempo activo, y el resultado se introduce en la página web <https://www.encephalapp.com/test1.html> para el diagnóstico de EHM⁷.

TRATAMIENTO

Si bien existen diferentes modalidades de tratamiento farmacológico, todos están encaminados a disminuir los niveles séricos de amonio, y con ello lograr la remisión de la encefalopatía. Desde hace ya varios años se utilizan los laxantes osmóticos (lactulosa oral), que disminuyen la flora bacteriana, con la consecuente disminución de la producción de amonio a nivel intestinal. También se han

usado antimicrobianos, como la neomicina o rifaximina, para disminuir la flora bacteriana y secundariamente la producción de amonio. Otra alternativa terapéutica es la utilización de medicamentos que disminuyan el amonio por otra vía, como la L-ornitina L-aspartato, que induce al amonio al ciclo de la urea para su metabolismo, lográndose así una disminución de los niveles de amonio sérico y, secundariamente, remisión de la encefalopatía hepática. Este medicamento es seguro y eficaz, ya ha sido probado en diferentes trabajos de investigación y se utiliza en forma rutinaria en el tratamiento de la encefalopatía hepática. Su contraindicación más importante es en aquellos pacientes con insuficiencia renal, justo porque incrementa los niveles de urea. Existe en presentación oral y parenteral. La presentación oral consiste en un sobre de gránulos que tiene 3 g del medicamento y que se utiliza en la EHM⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuente INEGI censos de mortalidad y morbilidad 2021.
2. Dharel N, Bajaj JS. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(Suppl 1):S37-41.
3. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(Suppl 1):S54-9.
4. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy. *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:739-47.
5. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002;35:357-66.
6. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(10):2128-48.
7. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, et al. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(10):1828-35.e1.
8. Perez-Hernandez JL, Higuera de la Tijera F, Serralde-Zuñiga AE, et al. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of LOrnitine L-aspartate in clinical encephalopathy in patients with liver failure. *Ann Hepatol*. 2011; 10(2):S66-9.

CAPÍTULO **37**

Toxicidad hepática por fármacos

José Antonio Velarde Ruiz Velasco y Lissa María Cruz Rodríguez

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y CULPABLES MÁS COMUNES

Múltiples publicaciones hacen referencia a la verdadera epidemiología de la toxicidad hepática por fármacos. La lesión hepática identificada por la elevación de las enzimas hepáticas temporalmente relacionada con el inicio o suspensión de un fármaco sospechado se denomina lesión hepática inducida por fármacos (DILI)¹. Casi 1,000 fármacos y diversos químicos se reportaron como hepatotóxicos durante el siglo pasado, pero la mayoría de los registros globales enlistan sólo algunos fármacos como causa de DILI. En un registro reciente de la *Drug Induced Liver Injury Network*, de casi 900 pacientes y 190 agentes, los primeros cinco fueron causantes del 27% y los primeros 10 de más de una tercera parte de todos los casos, indicando que la mayoría de los fármacos que causan DILI lo hacen en relativamente pequeños números². Higuera de la Tijera reportó DILI en 110 pacientes, de los cuales 84 (76.4%) eran mujeres, con una media de edad de 42.6 ± 14.1 años. La mayoría de los casos tuvieron un valor de relación de alano amino transferasa/fosfatasa alcalina con patrón colestásico (39%). Respecto a los desenlaces clínicos, 35 (32%) desarrollaron insuficiencia hepática aguda y 11 (10%) fallecieron. En este estudio mexicano es importante señalar que los culpables más comúnmente asociados fueron los productos de herbolaria (29%), seguidos de los antibióticos (16.5%). De estos últimos, las quinolonas, la ceftriaxona y la amoxicilina-ácido clavulánico fueron los más implicados³. Se han descrito factores de riesgo no genéticos que pueden predisponer a un individuo a presentar DILI, y pueden ser propios del huésped, ambientales o relacionados con el fármaco (Tabla 1). Los asociados al huésped abarcan la edad, sexo, desnutrición, obesidad, embarazo, diabetes *mellitus*, comorbilidades, incluyendo la enfermedad hepática, e indicaciones del fármaco. Los medicamentos causantes de DILI en niños y adultos difieren según las indicaciones de los fármacos. La edad puede conferir susceptibilidad a tener DILI de forma fármaco-específica. Por

Tabla 1. Factores de riesgo de DILI

Huésped	Ambientales	Asociados a fármacos
Edad	Tabaquismo	Dosis diaria
Sexo	Consumo de alcohol	Perfil metabólico
Embarazo	Infecciones	Efecto de clase y sensibilización cruzada
Malnutrición	Eventos inflamatorios	Interacciones farmacológicas
Obesidad		Polifarmacia
Diabetes <i>mellitus</i>		
Comorbilidades hepáticas		
Indicaciones de tratamiento		

ejemplo, los fármacos que actúan en el sistema nervioso central y los antibióticos son los agentes causantes más frecuentes de DILI en niños. A mayor edad, el riesgo de DILI por antibióticos como isoniazida, amoxicilina-clavulánico y nitrofurantoína se incrementa^{4,5}.

LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS EN ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Se ha mencionado que no existe una definición separada de DILI en los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) preexistente, por ello las definiciones actuales son las mismas que en los pacientes sin EHC. Al evaluar la lesión bioquímica para DILI en el contexto de EHC, la mayoría de los estudios recomiendan la comparación con los valores basales (que a menudo aumentan) en lugar del límite normal superior reportado. Debido a esto, es conocido que la DILI es un desafío diagnóstico en la EHC, posiblemente debido a que pueden existir brotes de

Tabla 2. Asociación genética de fármacos de uso común causantes de DILI

Fármaco	Locus
Amoxicilina-clavulanato	<i>HLA A*02:01</i> <i>HLA DRB1*15:01-DQB1*06:02</i>
Fenofibrato, terbinafina	<i>HLA A*33:01</i>
Minociclina	<i>HLA B*35:02</i>
Estatinas	<i>rs116561224</i>
Rifampicina	<i>FAM65B, rs10946737</i>
Efavirenz	<i>ERN1, rs199650082</i>

enfermedad hepática subyacente y pueden simular DILI o preexistencia de enfermedad hepática viral, autoinmune y relacionada con el alcohol. Esto obliga a que el clínico tenga una alta sospecha diagnóstica, que en la mayoría de las ocasiones debe ser por exclusión⁶. Se ha reportado que la preexistencia de cirrosis confiere un riesgo relativo de 2.72 para mortalidad, e incluso mayor riesgo de desarrollar DILI por fármacos antituberculosos como pirazinamida cuando la cirrosis está en etapa Child-Pugh B o C con historia de consumo de alcohol^{7,8}.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Existen genes asociados con el desarrollo de DILI, los cuales se dividen en dos grupos: los asociados al sistema inmune y los genes asociados a la absorción, desintoxicación, metabolismo y excreción (ADME) involucrados en generar estrés celular⁹. Se han estudiado diversos genes candidatos y estudios de asociación a genoma completo, dentro de los cuales su función biológica y variaciones interindividuales predisponen a objetivos de susceptibilidad para DILI¹⁰. La mayoría de asociaciones identificadas en estudios de genoma han sido variaciones genéticas en la región HLA del cromosoma 6. Algunos alelos de HLA específicos se han vinculado a mayor riesgo de DILI según el agente causal y su relación genética¹⁰. Se han identificado asociaciones específicas para amoxicilina-ácido clavulánico con *HLA HLA-A*02:01*, *DRB1*15:01* y *DQB1*06:02*, y para otros fármacos descritas en la tabla 2^{10,11}. Las variaciones asociadas a ADME no son tan fuertes como las HLA, pero su importancia radica en su asociación con efectos adversos farmacológicos a nivel molecular y generación de metabolitos reactivos. Se han descrito variaciones ADME con *SLCO1B1* y *NAT2*, dentro de las cuales se han reportado casos asociados a uso de metamizol, y también han tenido un rol en la DILI asociado al uso de antituberculosos y amoxicilina-ácido clavulánico⁹. La identificación de genes asociados en la práctica clínica y reducción de

los casos de DILI es limitada y algunos poseen un valor positivo predictivo bajo; sin embargo, con algunos fármacos como abacavir se indica el examen genético previo a la prescripción por reacciones de hipersensibilidad asociadas a variantes de antígeno leucocitario humano (HLA)¹⁰. Existe, además, asociación con variantes no HLA donde se han descrito modificaciones del *PTPN22*, que juega un rol en la activación del sistema inmune⁹.

HISTOLOGÍA EN LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

La biopsia hepática no es obligatoria en la evaluación de la DILI. La frecuencia con la que una biopsia hepática hace un diagnóstico definitivo es baja y, por lo general, sólo complementa el estudio al sugerir otro diagnóstico o descartar uno alternativo, en lugar de revelar una descripción de libro de texto de la DILI. Se han descrito algunas características para definir algunos fenotipos con rasgos histológicos definidos para algunos fármacos (Tabla 3). El Colegio Americano de Gastroenterología tiene indicaciones para valorar biopsias en casos de sospecha de DILI, como^{5,12}:

- Si la hepatitis autoinmune sigue siendo una etiología posible y si se contempla la terapia inmunosupresora.
- Si hay un aumento constante de la bioquímica hepática o signos de empeoramiento de la función hepática a pesar de suspender el presunto agente agresor.
- Si el nivel máximo de alanina-aminotransferasa (ALT) no ha disminuido en > 50% a los 30-60 días después del inicio en casos de DILI hepatocelular o si el pico de fosfatasa alcalina no ha disminuido en un 50% a los 180 días en casos de enfermedad colestásica.
- En casos de DILI donde se contempla el uso continuo o la reexposición al agente implicado.
- Si las alteraciones del perfil hepático persisten más allá de los 180 días, asociadas con síntomas (p. ej., prurito) o signos (p. ej., ictericia y hepatomegalia), para evaluar la presencia de EHC y DILI crónica.

SISTEMAS CUANTITATIVOS PARA EVALUACIÓN DE PREDICCIÓN

Se ha desarrollado un sistema cuantitativo a través de un *software* llamado DILIsym[®] para predecir y entender la injuria hepática por fármacos en humanos y animales. Se basa en el conjunto de mecanismos que intervienen en el daño junto con las características del metabolito que

Tabla 3. Fenotipos y claves histopatológicas en DILI

Fenotipo	Claves histológicas	Fármacos
Hígado graso agudo con acidosis láctica	Esteatosis hepática macrovesicular	Didanosina, fialuridina, valproato
Necrosis hepática aguda	Colapso y necrosis del parénquima hepático	Isoniazida, niacina
Hepatitis similar autoinmune	Células plasmáticas y hepatitis de interfase	Nitrofurantoína, minociclina
Colestasis blanda	Balonización de hepatocitos con mínima inflamación	Esteroides anabólicos
Hepatitis colestásica	Balonización de hepatocitos con inflamación	Fenitoína, amoxicilina-clavulanato
Fibrosis/cirrosis	Colagenización hepática con mínima inflamación	Metotrexato, amiodarona
Hepatitis inmunoalérgica	Infiltrado eosinofílico	Trimetoprim-sulfametoxazol
Regeneración nodular	Nódulos hepáticos microscópicos o macroscópicos	Azatioprina, oxaliplatino
Hígado graso no alcohólico	Macroesteatosis y microesteatosis, balonización de hepatocitos e inflamación periportal	Tamoxifeno
Síndrome de obstrucción sinusoidal	Inflamación con obliteración de las venas centrales	Busulfán
Síndrome de conductos biliares evanescentes	Escasez de conductos biliares interlobulares	Sulfonamidas, β -lactámicos

predispone a la injuria. Dentro de éstos, los tres mecanismos principales que se toman en cuenta son el estrés oxidativo y las toxicidades mitocondrial y por ácidos biliares¹³. Este modelo ha sido ampliamente estudiado y revisado, y ha demostrado éxito en predecir la presencia de estrés hepatocelular tardío que lleva a la cascada de eventos asociados a la injuria hepática, describiendo la distribución del fármaco a nivel hepático junto con los procesos fisiológicos a dicho nivel. Las predicciones de hepatotoxicidad se basan en estudios de toxicidad *in vitro* sobre el efecto del fármaco en los tres mecanismos principales de injuria antes descritos y utiliza el conocimiento actual de la fisiología hepática para crear una red interactiva que simule el efecto del fármaco¹⁴. La medición de la concentración hepática del fármaco se estima mediante sus propiedades físico-químicas y datos preclínicos de distribución tisular, en función de concentración media e incluso espectroscopia de masa para concentración intracelular. Posteriormente, el modelo predice de forma tiempo-dependiente la muerte del hepatocito y la consecuente liberación de biomarcadores séricos, dentro de los cuales el de mayor interés es la ALT, por ser más sensible para muerte hepatocelular. Otros marcadores que se toman en cuenta son la bilirrubina sérica, como parámetro de función hepática, glutamato deshidrogenasa, citoqueratina 18 y micro-ARN¹⁵.

El perfil de seguridad de muchos fármacos asociados con DILI está ampliamente estudiado y establecido; sin embargo, este modelo podría predecir el perfil de seguridad hepático previo a ensayos clínicos, reduciendo el número necesario de dichos ensayos y orientando el manejo de riesgos de DILI, ya que permite predecir modelos en individuos sanos estándar o en poblaciones simuladas. Es, además, una herramienta que puede proporcionar utilidad en optimizar la interpretación de pruebas de

función hepática, incluyendo biomarcadores de injuria hepática, ya que proporciona gráficos de predicciones de bioquímica hepática en el tiempo¹⁶.

EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD

Existen escalas de causalidad para determinar la asociación entre la injuria hepática y el fármaco administrado que permiten orientar el diagnóstico de forma más objetiva y poder aplicarse de forma reproducible en todos los casos sin sustituir el criterio clínico¹⁷. Dentro de los modelos de causalidad descritos están el *Roussel-Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM), la *Clinical Diagnostic Scale* y la puntuación *Digestive Disease-Japan*, la cual ha sido publicada únicamente en japonés¹⁸. Estas escalas utilizan variables similares con sistemas de puntuación asignados que permiten valorar la probabilidad de DILI según cada caso. Las categorías que toman en cuenta son la temporalidad de administración del fármaco y la injuria hepática, hepatotoxicidad conocida, factores de riesgo, medicamentos concomitantes y *rechallenge*, que consiste en retirar el agente causal para valorar si la reexposición al mismo fármaco puede provocar la recurrencia de DILI, entre otros factores que intervienen en estos modelos de causalidad^{1,18}. Un nuevo modelo propuesto recientemente, llamado *Revised Electronic Causality Assessment Method*, se basa en la puntuación del RUCAM; sin embargo, contiene modificaciones que permiten la valoración más clara y objetiva que el modelo tradicional, con un área bajo la curva de 0.89. Este modelo ayuda a orientar en la práctica clínica sobre los puntos clave a tomar en cuenta dentro de las amplias posibilidades diagnósticas para asegurar que los datos necesarios se hayan considerado de forma adecuada para la valoración de la causalidad^{19,20}.

TRATAMIENTO

El paso inicial para el tratamiento es la retirada del fármaco causante de la injuria hepática, lo cual resulta esencial para prevenir la progresión del daño y valorar, según la gravedad o presencia de datos de falla hepática, la necesidad de monitorización ambulatoria u hospitalización. Se han evaluado diversas opciones terapéuticas, las cuales han mostrado beneficio en el tratamiento; sin embargo, no hay suficientes datos que sugieran un cambio en el curso natural de la enfermedad²¹. Tras la retirada del fármaco, la mayoría de los casos se resuelven de forma espontánea; sin embargo, pueden aparecer síntomas como prurito, que se puede manejar con antihistamínicos como hidroxizina o difenhidramina, además de considerar el uso de colestiramina. Se puede valorar dentro de las medidas generales además el uso de silimarina; sin embargo, su rol en el caso de DILI aún no está muy claro⁵. La N-acetilcisteína (NAC), conocida como antídoto para hepatotoxicidad por acetaminofén, también ha sido propuesta como alternativa terapéutica, ya que ha demostrado en estudios mejor supervivencia sobretodo en casos de falla hepática aguda en estadios tempranos por DILI idiosincrático no inducido por acetaminofeno²¹. Algunos casos de DILI han mostrado mejoría de niveles de transaminasas y del índice internacional normalizado tras el uso de NAC con un periodo de tiempo de hasta dos semanas²². Los corticosteroides han mostrado beneficio en casos de DILI asociada a uso de inhibidores de punto de control inmunitario en casos moderados-severos, con el uso de prednisona 0.5-1 mg/kg/día disminuyendo la dosis de forma escalonada durante al menos cuatro semanas. También se han utilizado en casos de injuria otros agentes, como los inhibidores de factor de necrosis tumoral, especialmente en el caso de elevación prolongada de transaminasas o aparición de ictericia¹⁷. El uso de ácido ursodesoxicólico no se ha comprobado en ensayos controlados; sin embargo, ha demostrado beneficio en injuria hepática de tipo colestasis y se ha utilizado, además, en caso de colestasis crónica posterior a DILI²³. El uso de L-carnitina ha demostrado revertir la encefalopatía hepática y beneficios en el tratamiento de hepatotoxicidad por valproato²². El uso de colestiramina por un periodo corto de dos semanas disminuye la hepatotoxicidad inducida por fármacos selectos como la leflunomida²³. La falla hepática aguda es una emergencia médica que compromete la vida del paciente y es ocasionada mayormente por intoxicación por paracetamol seguido de fármacos antituberculosos; sin embargo, hasta un 8-11% de DILI idiosincrática puede tener esta presentación clínica. El trasplante hepático tiene beneficio de supervivencia en estos

casos de hasta un 80% en cinco años, y otras alternativas no específicas como la diálisis con albúmina y el intercambio de plasma de alto volumen pueden mejorar los parámetros del hígado, pero se necesitan más estudios para demostrar beneficios en la supervivencia²².

BIBLIOGRAFÍA

- Hunt CM, Papay JI, Stanulovic V, et al. Drug rechallenge following drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;66(2):646-54.
- Lewis JH. The Art and Science of Diagnosing and Managing Drug-induced Liver Injury in 2015 and Beyond. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2173-89.e8.
- Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AN-E. Gastroenterología de México Sesión de trabajos libres orales. *Rev Gastroenterol México*. 2018;83(Supl 2):9-13.
- Vuppalanchi R, Chalasani N. Risk Factors for Drug-Induced Liver Disease. En: *Drug-Induced Liver Disease*. Elsevier; 2013. p. 265-74.
- Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):878-98.
- Hoppmann NA, Gray ME, McGuire BM. Drug-Induced Liver Injury in the Setting of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2020;24(1):89-106.
- Sobhonslidsuk A, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, et al. The incidence, presentation, outcomes, risk of mortality and economic data of drug-induced liver injury from a national database in Thailand: a population-base study. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):135.
- Laoveeravat P, Wongjarupong N PC. Risk Factors and a Predictive Score for Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury (at-DILI) in Patients With Cirrhosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016, mayo 21-24. San Diego, CA: Sa1562.
- Stolz A. Newly identified genetic variants associated with idiosyncratic drug-induced liver injury. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;38(3):230-8.
- Stephens C, Andrade RJ. Genetic Predisposition to Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis*. 2020;24(1):11-23.
- García-Cortés M, Robles-Díaz M, Stephens C, et al. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*. 2020;94(10):3381-407.
- Hayashi P, Fontana R. Clinical Features, Diagnosis, and Natural History of Drug-Induced Liver Injury. *Semin Liver Dis*. 2014;34(02):134-44.
- Eichenbaum G, Yang K, Gebremichael Y, et al. Application of the DILSym* Quantitative Systems Toxicology drug-induced liver injury model to evaluate the carcinogenic hazard potential of acetaminophen. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020;118:104788.
- Woodhead JL, Watkins PB, Howell BA, et al. The role of quantitative systems pharmacology modeling in the prediction and explanation of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;32(1):40-5.
- Watkins PB. The DILI-sim Initiative: Insights into Hepatotoxicity Mechanisms and Biomarker Interpretation. *Clin Transl Sci*. 2019;12(2):122-9.
- Watkins PB. Quantitative Systems Toxicology Approaches to Understand and Predict Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis*. 2020;24(1):49-60.
- Björnsson H, Björnsson E. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022;97:26-31.
- Tillmann HL, Suzuki A, Barnhart HX, et al. Tools for causality assessment in drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(3):183-90.
- Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ. RECAM: A New and Improved, Computerized Causality Assessment Tool for DILI Diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(9):1387-9.
- Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology*. 2022;76(1):18-31.
- Björnsson ES. Clinical management of patients with drug-induced liver injury (DILI). *United Eur Gastroenterol J*. 2021;9(7):781-6.
- Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int*. 2021;15(2):258-82.
- Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-61.

CAPÍTULO 38

Hepatitis alcohólica

Fátima Higuera de la Tijera, José Luis Pérez Hernández y Jorge Emilio Lira Vera

INTRODUCCIÓN

La hepatitis asociada al alcohol (HAA) es una forma potencialmente mortal de falla hepática aguda sobre crónica, donde más del 80% tienen cirrosis subyacente¹ y que ocurre en pacientes con consumo excesivo y continuo de alcohol. La HAA se caracteriza por ictericia súbita, inflamación sistémica, disfunción sintética hepática y presencia de datos clínicos de descompensación, que incluyen ascitis, encefalopatía y hemorragia de origen hipertensivo portal², además de predisposición al desarrollo de infecciones, falla renal y disfunción multiorgánica³.

EPIDEMIOLOGÍA

En pacientes con HAA grave la mortalidad se reporta entre el 20 y 50% a los 28 días y hasta el 70% a los 90 días de seguimiento³. La HAA suele presentarse con mayor frecuencia en hombres (cerca del 60-80%)^{4,5}, con una edad promedio de 43 ± 9.5 años de edad⁴. Existen diferencias en cuanto al pronóstico en los pacientes con HAA según el origen étnico: los nativos americanos y los asiáticos/isleños del Pacífico tienen una mortalidad hospitalaria significativamente mayor en comparación con los blancos no hispanos⁵.

Un estudio multicéntrico en México que incluyó 175 pacientes reportó que el 69% tenían además cirrosis y el 71% desarrollaron por lo menos una complicación durante su hospitalización: insuficiencia renal aguda (43%), infecciones (48%), encefalopatía (49%) y hemorragia gastrointestinal (HGI) (17%). Las principales causas de mortalidad a los 90 días fueron: sepsis (20%), falla hepática (24%) y falla multiorgánica (46%). Los pacientes con un consumo de alcohol > 120 g/día fallecieron en un 76 versus 46% de los pacientes que consumieron menores cantidades de alcohol ($p < 0.0001$). La mortalidad en los pacientes mexicanos clasificados como *Age-Bilirubin-INR-Creatinine* (ABIC) A, B y C fue del 13, 50 y 81%, respectivamente⁶.

Los pacientes mexicanos con HAA exhiben mayor mortalidad que otras poblaciones. En el estudio de Morales-Arreaz, et al., que incluyó 2,581 pacientes, la mortalidad general a los 28 y 90 días fue del 20 y 30.9%, respectivamente. México mostró las tasas más altas de mortalidad a 28 (37.8%; $p < 0.001$) y 90 días (56.8%; $p < 0.001$) en comparación con toda la cohorte. Otros países con mayor mortalidad en comparación con toda la cohorte fueron Colombia a 28 días (27.5%; $p = 0.008$), Canadá a 90 días (32.1%; $p = 0.009$), Brasil a 28 días (22.2%; $p < 0.001$) y a 90 días (33.3%; $p < 0.001$), y la India a 28 días (23.2%; $p < 0.001$) y 90 días (35%; $p < 0.001$). Por el contrario, el Reino Unido y Corea fueron los países que mostraron una tasa de mortalidad más baja a 28 días (15.9% [$p < 0.001$] y 16.1% [$p < 0.001$], respectivamente) y a 90 días (26.2% [$p < 0.001$] y 22.3% [$p < 0.001$], respectivamente)⁷.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Actualmente el diagnóstico de HAA puede ser definitivo, probable o posible según una combinación de criterios histológicos, clínicos y bioquímicos, y la exclusión de potenciales factores que constituyen el diagnóstico diferencial de la HAA^{8,9} (Tabla 1).

Estratificación pronóstica y beneficio del tratamiento con glucocorticoides

En la actualidad, diversos estudios han demostrado la superioridad del *Model for Endstage Liver Disease* (MELD), ABIC y de la escala de hepatitis alcohólica de Glasgow (GHAS) en comparación con la tradicional función discriminante de Maddrey (FDM) ≥ 32 , para predecir la mortalidad a corto plazo, pero también, y más importante aún, para definir el beneficio de la terapia con corticosteroides (CS)¹⁰⁻¹². Forrest, et al. demostraron que los pacientes con

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de HAA^{8,9}

Definitiva	A. Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio de ictericia dentro de las 8 semanas anteriores - Consumo continuo de > 40 g (mujeres) o 60 g (hombres) de alcohol/día durante 6 meses o más, con menos de 60 días de abstinencia antes de la aparición de ictericia - AST > 50 UI/l, AST/ALT > 1.5, y ambos valores < 400 UI/l - Bilirrubina sérica total > 3.0 mg/dl
	B. Criterios histológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Los hallazgos histológicos típicos incluyen esteatosis macrovesicular, infiltración de neutrófilos, balonización de hepatocitos y cuerpos de Mallory-Denk. La fibrosis siempre está presente con una distribución pericelular o perisinusoidal que muestra un patrón clásico de cerca de alambre de gallinero a medida que se extiende hacia fuera, a veces hasta el espacio portal - La mayoría de los pacientes tienen cirrosis subyacente - Otros hallazgos comunes incluyen la presencia de megamitocondrias y bilirrubinostasis
	C. Exclusión de otros* y ausencia de hallazgos atípicos	<ul style="list-style-type: none"> - Marcadores negativos para enfermedad hepática autoinmune (anticuerpos antinucleares < 1:160 o anticuerpos antimúsculo liso < 1:80) - Ausencia de sepsis, choque, HGI grave, consumo de cocaína o uso reciente de un fármaco con potencial hepatotóxico dentro de los últimos 30 días
Probable	No se requiere biopsia	<ul style="list-style-type: none"> - Cumple criterios A - Ausencia de criterios C
Posible	Se recomienda que estos pacientes se sometan a biopsia para confirmar el diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Cumple con ciertos criterios clínicos A - Existen factores confusores de criterios C
		<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación incierta del consumo de alcohol (p. ej., el paciente niega el consumo excesivo de alcohol) y pruebas de laboratorio atípicas (p. ej., AST < 50 UI/ml o > 400 UI/ml, relación AST/ALT < 1.5), anticuerpos antinucleares > 1:160 o anticuerpos antimúsculo liso > 1:80

*Considerar que los pacientes con hepatitis C o B crónicas o esteatohepatitis no alcohólica no suelen presentarse de una manera que semeje a la HAA. ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; HAA: hepatitis asociada al alcohol.

HAA sin HGI y sin sepsis con ABIC basal ≥ 6.71 muestran beneficio en cuanto a la reducción de mortalidad a 28 días tras el tratamiento con CS (prednisolona 14.6% vs. no prednisolona 21%; $p = 0.02$). De igual manera, los pacientes con estas características y un puntaje de GAHS ≥ 9 fallecieron en menor proporción a 28 días (21 vs. 29.3%; $p = 0.04$). Sin embargo, los pacientes con HGI o sepsis no mostraron beneficio con el tratamiento a base de glucocorticoides. Tampoco hubo mejoría a 90 días de seguimiento en ningún subgrupo evaluado¹⁰.

Arab, et al. también demostraron que no todos los pacientes se benefician de la administración de glucocorticoides, ya que éstos sólo mejoraron la supervivencia en pacientes con puntuaciones MELD entre 21 (*hazard ratio* [HR]: 0.61; 0.39-0.95; $p = 0.03$) y 51 (HR: 0.72; 0.52-0.99; $p = 0.04$). El efecto máximo del tratamiento con CS (21-30% de beneficio de supervivencia) se observó con puntuaciones MELD entre 25 (HR: 0.58; 0.42-0.77; $p < 0.001$) y 39 (HR: 0.57; 0.41-0.79; $p < 0.001$). El tipo de CS utilizados (prednisona, prednisolona o metilprednisolona) no influyó en la supervivencia ($p = 0.25$)¹¹.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES

La falta de descenso temprano en los niveles de bilirrubina sérica después de siete días de terapia con CS ha resultado uno de los parámetros más certeros para

identificar a los pacientes con alto riesgo de muerte a los seis meses. Basándose en este precepto, se ha desarrollado el modelo de Lille, que toma en cuenta la edad, los parámetros de función hepática previos al tratamiento y la evolución de los niveles séricos de bilirrubina después de un ciclo de CS de siete días. Una puntuación ≥ 0.45 indica falta de respuesta a los CS y se asocia con un riesgo muy alto de mortalidad (alrededor del 75%) a los seis meses. También se ha demostrado que una mejoría en la puntuación MELD durante los primeros siete días de tratamiento predice una mejor supervivencia¹².

OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS MÁS ALLÁ DE LOS CORTICOSTEROIDES

Otras estrategias que han resultado prometedoras¹³⁻¹⁶, pero que aún requieren de mayor validación, son la administración de N-acetilcisteína (NAC), metadoxina (MTD) o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Las características principales de éstos y otros agentes se resumen en la tabla 2.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Varios estudios han demostrado el beneficio del trasplante hepático en el pronóstico de pacientes seleccionados con HAA grave refractaria. Por citar un ejemplo,

Tabla 2. Otros agentes potenciales en HAA grave¹³⁻¹⁶

Agente	Mecanismo de acción	Tipo de estudio y número de pacientes (n)	Criterio de inclusión	Resultados principales
Calostro de bovino hiperinmune purificado (IMM-124E)	IgG contra LPS y translocación bacteriana	ECA controlado con placebo de calostro bovino con CS (n = 20) ECA controlado con placebo (n = 57)	FDM ≥ 52 MELD ≥ 20 y ≤ 28	Disminución significativa de FDM a las 8 semanas Sin diferencia en LPS después de 28 días y ningún beneficio en mortalidad a 180 días
Rifaximina	Antibiótico de acción luminal, modulación de MF	Etiqueta abierta Rifaximina + CS versus controles históricos CS (n = 19)	FDM > 32 o MELD > 21	Sin diferencia en cuanto a reducción de infecciones (21 vs. 32%)
<i>Lactobacillus subtilis</i> / <i>Streptococcus faecium</i>	Modulación de MF	ECA controlado con placebo (n = 117)	HAA	Reducción de enzimas hepáticas en ambos grupos al día 7
TMF	Modulación de MF	Etiqueta abierta TMF versus CS versus soporte nutricional versus PTX (n = 51) Etiqueta abierta TMF versus controles emparejados (estándar de atención) (n = 13)	HAA grave HAA grave	Mejor supervivencia con TMF a los 3 meses (75 vs. 38 vs. 29 vs. 30%, respectivamente; p = 0.04) Mejor supervivencia con TMF a 1 y 3 meses (100 vs. 60%, respectivamente [p = 0.02] y 53.8 vs. 25%, respectivamente [p = 0.14])
Anakinra	Antagonista de IL-1R	ECA Antagonista de IL-1R + zinc + PTX versus CS (n = 103)	FDM > 32 o MELD > 20	Sin diferencia en supervivencia a 180 días (69.7 vs. 55.8%, respectivamente; p = 0.28)
Emricasan	Inhibidor pan-caspasa	ECA controlado con placebo (n = 5)	MELD = 21-34 o 35-40 si puntuación SOFA < 10	Fase II terminada debido al alto nivel del fármaco en pacientes enfermos
Selonsertib (GS-4997)	Inhibidor de ASK-1	ECA selonsertib + CS versus CS (n = 99)	FDM = 32-60	Ningún efecto sobre la supervivencia (70.3 vs. 81.7%, respectivamente; p = 0.18) en la semana 24
NAC	Antioxidante	ECA NAC + CS versus CS (n = 174)	FDM ≥ 32	Menor mortalidad a 1 mes (8 vs. 24%; p = 0.006), pero no a 3 meses (22 vs. 34%; p = 0.06) ni a 6 meses (27 vs. 38%; p = 0.07)
MTD	Antioxidante	ECA MTD + CS versus CS (n = 70) ECA MTD + CS versus CS versus MTD + PTX versus PTX (n = 135)	FDM ≥ 32 FDM ≥ 32	Mejoría significativa en: supervivencia a 30 días (74.3 vs. 45.7%; p = 0.02) y a 90 días (68.6 vs. 20%; p = 0.0001) Menor desarrollo de encefalopatía (28.6 vs. 60%; p = 0.008) y de síndrome hepatorenal (31.4 vs. 54.3%; p = 0.05) Grupos tratados con MTD tuvieron mejoría en supervivencia a 3 meses (PTX + MTD 59.4 vs. PTX 33.3% [p = 0.04] y CS + MTD 68.6 vs. CS 20% [p = 0.0001]) y a 6 meses (PTX + MTD 50 vs. PTX 18.2% [p = 0.01] y CS + MTD 48.6 vs. CS 20% [p = 0.003])
IL-22 en infusión (F-652)	Regeneración hepática, antiinflamatorio, antioxidante	Etiqueta abierta, escalada de dosis (10, 30 o 45 µg/kg) (n = 18)	MELD = 21-28	Seguro sin eventos adversos significativos en el día 42
G-CSF	Movilización de células madre hematopoyéticas y proliferación de células progenitoras hepáticas	Etiqueta abierta (pacientes de UCI) G-CSF versus G-CSF + NAC versus terapia estándar con PTX (n = 57) ECA G-CSF versus placebo (n = 28)	FDM ≥ 32 FDM ≥ 32 en no respondedores a esteroides	Mejor supervivencia a 90 días tanto con G-CSF como con G-CSF + NAC versus terapia estándar Mortalidad similar a 28 días (21.4 vs. 28.6%, respectivamente; p = 0.69)
ELAD	Terapia de soporte celular hepática	ECA ELAD versus tratamiento estándar (n = 203) ECA ELAD versus tratamiento estándar (n = 151)	FDM ≥ 32, bilirrubina ≥ 8 mg/dl MELD ≤ 35 FDM ≥ 32 (18-49 años, MELD < 30, creatinina < 1.3 e INR < 2.5)	Sin diferencia en efectos adversos ni en supervivencia (51.1 vs. 49.5%, respectivamente; p = 0.9) a 91 días Fase III finalizada debido a un punto final primario fallido Supervivencia global comparable (70.5 vs. 69.9%, respectivamente; p = 0.76)

CS: corticosteroides; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ELAD: sistema de diálisis hepática extracorpórea; FDM: función discriminante de Maddrey; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; HAA: hepatitis asociada al alcohol; IgG: inmunoglobulina G; IL: interleucina; LPS: lipopolisacárido; MF: microbiota fecal; MTD: metadoxina; NAC: N-acetilcisteína; PTX: pentoxifilina; TMF: trasplante de microbiota fecal; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; INR: cociente internacional normalizado.

Mathurin, et al. evaluaron 26 pacientes con HAA grave que no respondieron al tratamiento con CS; alrededor del 7% de todos los que no respondieron fueron evaluados para un trasplante hepático temprano y, después de un proceso de selección estricto, se sometieron a trasplante después de una mediana de tiempo de espera de 13 días. La supervivencia de los pacientes trasplantados fue mejor que la de los no trasplantados: 77 versus 23% a los seis meses y 71 versus 23% a los dos años, respectivamente. La recaída de alcohol después del trasplante ocurrió en tres pacientes después de 720, 740 y 1,140 días. No hubo pérdida del injerto relacionada con la recaída del alcohol durante el periodo de seguimiento. Por ello, los expertos recomiendan que la selección de candidatos para trasplante debe considerarse en pacientes con HAA grave sin respuesta a esteroides, tomando en cuenta también el riesgo de recaída en el alcohol basado en el perfil psicossocial del paciente, la estabilidad social y la red de ayuda familiar, la ausencia de tratamientos previos para la dependencia del alcohol, la ausencia de consumo actual de fármacos y ausencia de trastorno mental grave coexistente, que parecen ser los mayores determinantes a tomar en cuenta en la actualidad; sin embargo, todavía se necesitan criterios de selección mejor definidos para la selección de candidatos y herramientas precisas para predecir la recaída en el alcohol después del trasplante hepático¹².

CONCLUSIONES

- La HAA es un trastorno potencialmente grave con elevada mortalidad, particularmente en la población mexicana.
- El diagnóstico de HAA debe sospecharse por el antecedente de consumo riesgoso de alcohol y se basa en la presencia de alteraciones clínicas y bioquímicas que permiten clasificarla en probable o posible.
- Ante factores confusores es importante considerar la biopsia hepática, que dicta el diagnóstico definitivo.
- Las ventanas del MELD, ABIC y GHAS son más precisas que la FDM y las que en la actualidad deben ser utilizadas para tomar decisiones respecto al inicio de CS.
- La única ventaja demostrada de la terapia con CS es la mejoría de supervivencia a 28 días; sin embargo,

la presencia de sepsis o de HGI son determinantes de mal pronóstico que pueden comprometer la supervivencia.

- La administración concomitante de NAC, G-CSF o MTD parecen ser estrategias que favorecen mejor posibilidad de lograr respuesta al tratamiento médico.
- Los pacientes no respondedores a CS presentan elevada mortalidad, y bajo una selección estricta y cuidadosa debe considerarse la posibilidad de trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol*. 2019;54(4):408-16.
2. Rachakonda V, Bataller R, Duarte-Rojo A. Recent advances in alcoholic hepatitis. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-97.
3. Velarde-Ruiz Velasco JA, Higuera-de la Tijera MF, Castro-Narro GE, et al. The Mexican consensus on alcoholic hepatitis. Consenso Mexicano de hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2020;85(3):332-53.
4. Noronha L, FitzGerald E, Pierce JR Jr. Outcomes of Patients Hospitalized for Severe Acute Alcoholic Hepatitis. *South Med J*. 2019;112(7):363-8.
5. Shirazi F, Singal AK, Wong RJ. Alcohol-associated Cirrhosis and Alcoholic Hepatitis Hospitalization Trends in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(2):174-9.
6. Altamirano J, Higuera-de la Tijera F, Duarte-Rojo A, et al. The amount of alcohol consumption negatively impacts short-term mortality in Mexican patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(8):1472-80.
7. Morales-Arráez D, Ventura-Cots M, Altamirano J, et al. The MELD Score Is Superior to the Maddrey Discriminant Function Score to Predict Short-Term Mortality in Alcohol-Associated Hepatitis: A Global Study [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2022;117(5):818]. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(2):301-10.
8. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. 2016;150(4):785-90.
9. Clemente-Sánchez A, Oliveira-Mello A, Bataller R. Moderate Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2021;25(3):537-55.
10. Forrest EH, Atkinson SR, Richardson P, et al. Application of prognostic scores in the STOPAH trial: Discriminant function is no longer the optimal scoring system in alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2018;68(3):511-8.
11. Arab JP, Díaz LA, Baeza N, et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study. *J Hepatol*. 2021;75(5):1026-33.
12. Marot A, Moreno C, Deltenre P. Liver transplant for alcoholic hepatitis: a current clinical overview. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(7):591-600.
13. Thanda Han MA, Pysopoulou N. Emerging Therapies for Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2021;25(3):603-24.
14. Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Cruz-Herrera J, et al. Treatment with metadoxine and its impact on early mortality in patients with severe alcoholic hepatitis. *Ann Hepatol*. 2014;13(3):343-52.
15. Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Serralde-Zúñiga AE, et al. Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):4975-85.
16. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1781-9.

CAPÍTULO 39

Abordaje y tratamiento de la hepatitis autoinmune

Aldo J. Montano-Loza

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) una enfermedad caracterizada por inflamación crónica del hígado, presencia de hepatitis de interfase en la exanimación histológica, elevación de inmunoglobulina G (IgG) y producción de autoanticuerpos. La opinión de expertos sugiere que la HAI resulta de la pérdida de tolerancia inmunológica contra los hepatocitos¹.

Actualmente se reconocen dos tipos de HAI según sus marcadores serológicos y fenotipos clínicos. La tipo 1 es la forma más común, constituyendo el 90% de todos los casos, y se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos contra el músculo liso (AML). El 80% de los pacientes son mujeres y ocurre a cualquier edad. Aproximadamente, el 40% de los individuos afectados tienen enfermedades autoinmunes concomitantes, como tiroiditis autoinmune, sinovitis o enfermedad inflamatoria intestinal. La tipo 2 se caracteriza por la presencia de anticuerpos tipo 1 contra los microsomas de hígado/riñón (anti-LKM1). Ésta se presenta principalmente en niños y las enfermedades autoinmunes concurrentes son principalmente la diabetes *mellitus* tipo 1, el vitíligo y la tiroiditis autoinmune².

La HAI ocurre principalmente en mujeres, pero puede afectar a ambos sexos, todos los grupos étnicos y todos los grupos de edad. La distribución tiende a ser bimodal, generalmente con picos alrededor de la pubertad y entre la cuarta y sexta década de la vida, y una proporción significativa de los pacientes presentan HAI después de los 65 años de edad³.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas tempranos son fatiga y artralgias, pero más del 30% de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico. La HAI típicamente se diagnostica con la presencia de ANA, AML o anti-LKM1 en pacientes

en quienes se han excluido otras enfermedades hepáticas. Sin embargo, no existe una manifestación clínica o examen de laboratorio aislado que permita diagnosticar con certeza la HAI, por lo que se emplea una combinación de criterios clínicos, de laboratorio e histológicos.

La biopsia hepática del hígado es indispensable para establecer el diagnóstico de HAI. El hallazgo característico es la hepatitis de interfase, definida como inflamación linfocítica o linfoplasmocítica portal que rebasa la placa limitante (primera línea de hepatocitos que rodean la triada portal). Estos hallazgos histológicos no son específicos para la HAI y la ausencia de células de plasma en la infiltración no excluye el diagnóstico^{2,3}.

Los criterios diagnósticos más recientes se encuentran en el sistema simplificado, que es más fácil de utilizar en la práctica clínica, ya que utiliza solamente cuatro variables (Tabla 1)⁴.

TRATAMIENTO

Desde la década de 1970, tres ensayos clínicos controlados demostraron la eficacia de la terapia con corticosteroides en pacientes con HAI. El tratamiento con prednisona o prednisolona o budesónida en combinación con azatioprina (AZA) se considera la terapia estándar. Sin embargo, no todos los pacientes responden a este tratamiento y los que responden pueden recaer después de suspenderlo.

El tratamiento estándar para adultos con HAI es prednisona, prednisolona o budesónida en combinación con AZA (Fig. 1). La terapia debe continuarse hasta la remisión, falla del tratamiento, respuesta incompleta o toxicidad por medicamentos. El tratamiento debe continuarse al menos por dos años; sin embargo, la duración debe determinarse según la respuesta y la tolerancia a los medicamentos. La duración media del tratamiento requerida para la resolución de los síntomas, normalización de las pruebas de función hepática y la mejoría de los hallazgos histológicos es de dos años. La resolución de los hallazgos

Tabla 1. Sistema simplificado del Grupo Internacional para Hepatitis Autoinmune				
Variable	Valor	Puntos	Valor	Puntos
ANA o AML	≥ 1:40	1	≥ 1:80	2
Anti-LKM1			≥ 1:40	
SLA			Positivos	
IgG	> VSN	1	> 1.1 VSN	2
Histología	Compatible con HAI	1	Clásica de HAI	2
Ausencia de hepatitis viral			Sí	2

Adaptado de Hennes, et al.⁴

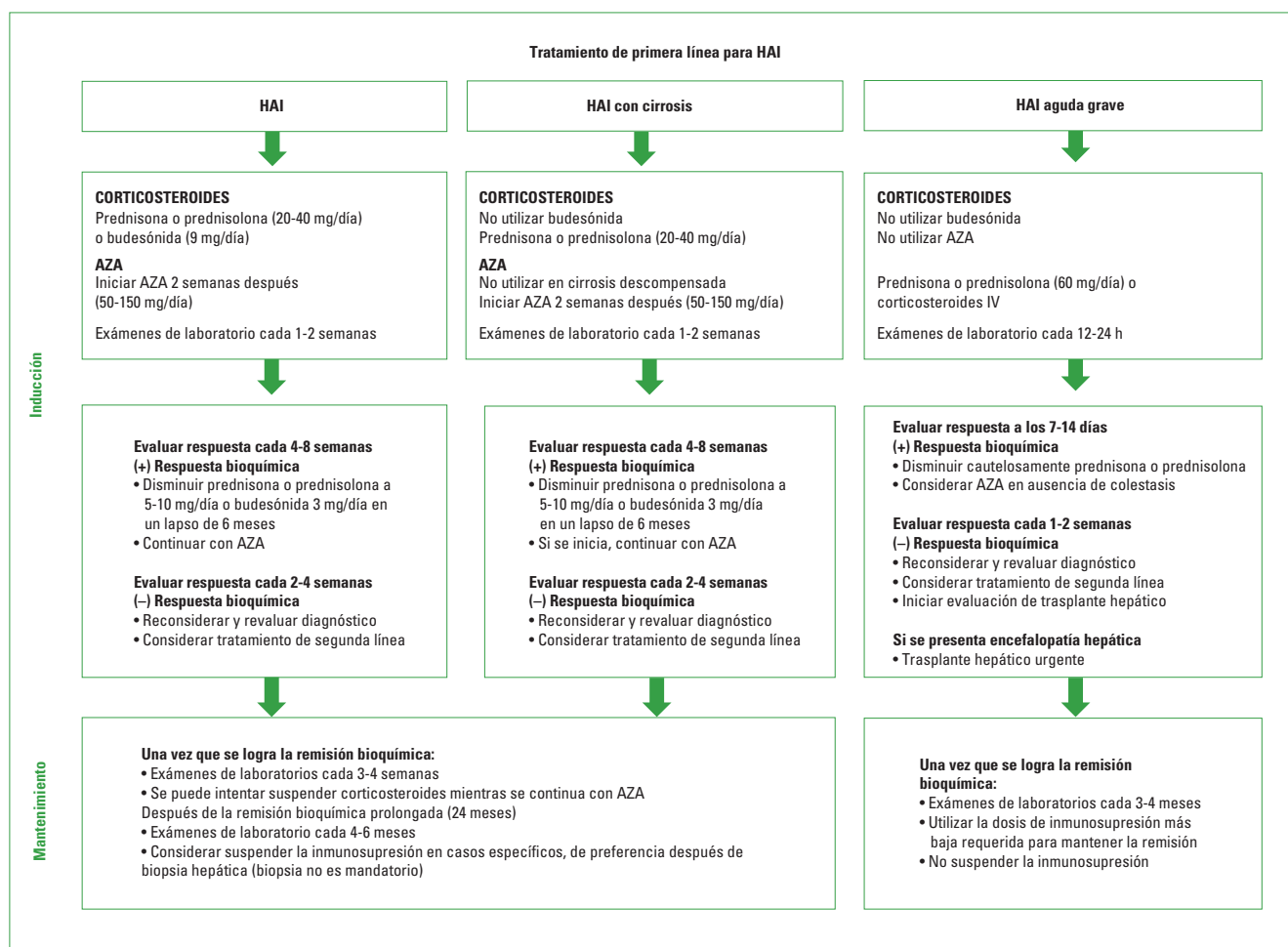


Figura 1. Tratamiento de primera línea para la HAI (adaptado de Mack, et al.²).

histológicos generalmente se presenta después de seis meses de la remisión clínica y bioquímica. El objetivo principal del tratamiento es la normalización completa de los síntomas clínicos, aminotransferasas, IgG y hallazgos histológicos. La normalización de las aminotransferasas, de la γ -globulina y de los niveles de IgG, junto con la resolución histológica, reduce el riesgo relativo de recaída después de la retirada de los medicamentos de 3 hasta 11 veces. La biopsia hepática antes de la retirada total del

tratamiento es el mejor método para confirmar la resolución completa de la enfermedad y decidir si es factible suspender totalmente el tratamiento. Esto se debe a que hasta el 50% de los pacientes con niveles normales de aminotransferasas normales y γ -globulinas tienen hepatitis de la interfase en la biopsia y estos pacientes generalmente recaen después de suspender el tratamiento; por lo tanto, su identificación es indicación para la prolongación del tratamiento inmunosupresor^{2,3}.

Tabla 2. Tratamientos convencionales y empíricos para el manejo de respuestas subóptimas en pacientes con HAI

Situación clínica	Tratamientos convencionales		Tratamientos empíricos posibles	
	1.ª opción	2.ª opción	3.ª opción	4.ª opción
Falla al tratamiento	Prednisona (30 mg/día) y AZA (150 mg/día)	Prednisona (30 mg/día) y 6-mercaptopurina (1.5 mg/kg/día)	Tacrolimus (4 mg 2 veces por día) o prednisona (30 mg/día) y micofenolato de mofetilo (2 g/día)	Ciclosporina (5-6 mg/kg/día)
Toxicidad a medicamentos	En caso de intolerancia a prednisona: AZA (2 mg/kg/día)	En caso de intolerancia a AZA: prednisona (20 mg/día)	En caso de intolerancia a prednisona: budesónida (3 mg 2 veces por día)	En caso de intolerancia a AZA: micofenolato de mofetilo (2 g/día)
Respuesta incompleta	Tratamiento de mantenimiento con prednisona a dosis \leq 10 mg/día si la AST $<$ 3 VSN	Tratamiento de mantenimiento con AZA (2 mg/kg/día) si la AST $<$ 3 VSN	Tratamiento de mantenimiento con budesónida (3 mg 2 veces por día), tacrolimus (4 mg 2 veces por día) o prednisona (10 mg/día) y micofenolato de mofetilo (2 g/día)	
Recaída (> 2 de episodios)	Tratamiento de mantenimiento con AZA (2 mg/kg/día) si la AST $<$ 3 VSN	Tratamiento de mantenimiento con prednisona a dosis \leq 10 mg/día si la AST $<$ 3 VSN	Tratamiento de mantenimiento con micofenolato de mofetilo (2 g/día)	Tratamiento de mantenimiento con ciclosporina (5-6 mg/kg/día)

Adaptado de Montano-Loza, et al.¹¹.

Las respuestas subóptimas al tratamiento incluyen la falla al tratamiento, la respuesta incompleta y la toxicidad a medicamentos. La falla del tratamiento se define como el deterioro de la función hepática durante el tratamiento, caracterizada por aumento progresivo de las aminotransferasas o bilirrubina⁵. Estos pacientes tienen una alta probabilidad de desarrollar cirrosis hepática, requerir trasplante hepático o morir por insuficiencia hepática. Una respuesta incompleta se declara arbitrariamente después de seis meses de terapia convencional sin alcanzar remisión completa. Los pacientes mejoran, pero no a un grado para satisfacer criterios de remisión completa, y tienen un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática y sus complicaciones⁶. La toxicidad a los medicamentos requiere reducción de la dosis o la discontinuación prematura de la prednisona o la AZA y el uso continuo de la inmunosupresión tolerada en una dosis ajustada. En pacientes con efectos secundarios a la prednisona y con HAI moderada sin cirrosis, la budesónida es una opción apropiada, mientras que en los pacientes con efectos secundarios a la AZA, el uso de micofenolato de mofetilo es una opción adecuada^{7,8}.

Las recaídas después de suspender el tratamiento ocurren en el 40-85% de los pacientes, dependiendo de los valores de las pruebas de función hepática y los resultados histológicos antes de la retirada del medicamento. Las recaídas se caracterizan por aumento de los niveles de aminotransferasas por encima de 2-3 veces el valor superior normal (VSN). Si se realiza biopsia hepática (si bien no es necesaria para el diagnóstico de recaída),

generalmente revela hepatitis de interfase moderada-severa. El retratamiento con el tratamiento original induce típicamente otra remisión, pero las recaídas se repiten hasta en el 70% después de seis meses de la retirada de los medicamentos. Con cada recaída y retratamiento aumenta la frecuencia cirrosis y sus complicaciones, la posibilidad de requerir un trasplante hepático y los efectos secundarios relacionados con los medicamentos. Por lo tanto, los pacientes con más de dos recaídas son candidatos a recibir tratamiento indefinidamente con dosis baja de prednisona o AZA.

El trasplante hepático está indicado en pacientes con cirrosis descompensada secundaria a HAI y en pacientes con presentación aguda grave que no responde al tratamiento o pacientes con falla hepática fulminante. La sobrevivencia del paciente y del injerto después del trasplante es del 80-90% a los cinco años y del 75% a los 10 años. La recurrencia de HAI postrasplante se presenta en aproximadamente el 20% de los pacientes después de los cinco años, especialmente en los individuos que reciben tratamiento inmunosupresor de forma inadecuada^{9,10}. Los ajustes en el tratamiento inmunosupresor generalmente controlan la enfermedad recurrente e infrecuentemente se presenta cirrosis del injerto.

Actualmente existe experiencia con otros medicamentos que han sido utilizados en pacientes con HAI que presentan respuestas subóptimas al tratamiento convencional; sin embargo, la mayoría de estos medicamentos no han sido evaluados en ensayos clínicos controlados, por lo que su uso sigue siendo empírico (Tabla 2).

PRONÓSTICO

La HAI no tratada suele tener un curso progresivo y llevar a la cirrosis hepática. El tratamiento adecuado puede evitar que esto ocurra en la mayoría de los pacientes. Incluso en pacientes que debutan con cirrosis, el tratamiento puede llevar a reducción de la fibrosis y reversión de la cirrosis hepática en algunos casos.

En los pacientes en que la enfermedad ha avanzado hacia una cirrosis descompensada o se presentan como una hepatitis fulminante, el trasplante hepático es una buena opción, con excelente sobrevida. Si bien la enfermedad puede recurrir en un 20-30% de los pacientes trasplantados, habitualmente se controla bien ajustando el nivel de inmunosupresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18017.
2. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
3. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004.
4. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
5. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology*. 2007;46(4):1138-45.
6. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):1005-12.
7. Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2020;73(6):1496-506.
8. Pape S, Snijders R, Gevers TJG, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2022;76(4):841-9.
9. Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, et al. Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol*. 2022;77(1):84-97.
10. Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, et al. Recurrent and De Novo Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl*. 2019;25(1):152-66.
11. Montano Loza AJ, Czaja AJ. Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(4):202-14.

Actualidades en el uso de β -bloqueantes en hipertensión portal

José Luis Pérez Hernández, Fátima Higuera de la Tijera y Jorge Emilio Lira Vera

INTRODUCCIÓN

Desde principios de la década de 1980, los β -bloqueantes no selectivos (BBNS) son el pilar del tratamiento farmacológico en la hipertensión portal y siguen siendo la única clase de fármacos recomendada para su tratamiento a largo plazo. Aunque ha existido controversia respecto a su uso en los pacientes con cirrosis por los efectos adversos y riesgos que pueden ocasionar, se han publicado estudios que demuestran la seguridad y beneficio en la supervivencia cuando éstos se emplean adecuadamente. A continuación, describimos el papel de los BBNS en los pacientes con cirrosis.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL USO DE B-BLOQUEANTES EN LA CIRROSIS

Los BBNS actúan disminuyendo el flujo venoso portal y, por tanto, sólo son útiles para reducir la presión portal en los pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS). Tanto el propranolol como el nadolol reducen la presión portal al disminuir el flujo venoso portal mediante el bloqueo adrenérgico de los receptores β_1 y β_2 ; el carvedilol es un BBNS que tiene actividad adicional de bloqueo adrenérgico a los receptores α_1 , lo que potencia el efecto reductor de la presión portal, produciendo mayor disminución del gradiente de presión venosa hepática comparado con el propranolol o el nadolol. Los BBNS reducen la frecuencia cardíaca y, por ende, el gasto cardíaco, con una disminución del flujo de aproximadamente un 20%, a través del bloqueo β_1 -adrenérgico. Por otro lado, provocan vasoconstricción esplácnica a través del bloqueo β_2 -adrenérgico, debido al tono adrenérgico sin oposición, con la consiguiente disminución adicional del flujo sanguíneo portal-colateral de aproximadamente un 15%, lo que supone una reducción total del 35% del flujo venoso portal. A través de un tono adrenérgico sin

oposición, los BBNS provocan un leve aumento de la resistencia periférica y hepática, lo que explica por qué los pacientes que los usan no desarrollan hipotensión arterial y por qué el efecto sobre la presión portal es relativamente leve.

El carvedilol tiene un efecto intrínseco anti- α_1 -adrenérgico que provoca vasodilatación intrahepática y disminuye aún más la presión portal. A dosis bajas de 6.25 hasta 12.5 mg al día, produce una disminución moderada del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca sin causar hipotensión, pero disminuye la presión portal significativamente más que el propranolol. Esto podría explicar por qué el carvedilol se tolera mejor que la dosis terapéutica de propranolol¹.

INDICACIONES

La administración de los BBNS debería lograr una disminución aproximada del 25% de la frecuencia cardíaca basal. Por lo general, se recomienda que se titulen hasta la dosis máxima tolerada, siempre que la presión arterial sistólica se mantenga por encima de 90 mmHg y la frecuencia cardíaca por encima de 55 latidos por minuto (Tabla 1). Una vez iniciados, los BBNS deben mantenerse por un tiempo largo y evaluar su retirada en condiciones de deterioro grave de la función hepática o complicaciones como hemorragia variceal y/o falla renal.

Cirrosis compensada y prevención de descompensaciones

Los pacientes con HPCS y cirrosis compensada presentan menores tasas de una primera descompensación con el tratamiento continuo con BBNS, sin que se expongan a mayor riesgo de efectos adversos. No solamente disminuyen el riesgo del primer episodio de hemorragia variceal, sino que también modifican el riesgo de

Tabla 1. Uso, meta y seguimiento de los β -bloqueantes en los pacientes con cirrosis

β -bloqueante	Dosis	Meta	Seguimiento
Propranolol	Inicial: 20-40 mg cada 12 h Mantenimiento: aumentar 20 mg 2 veces al día cada 2-3 días hasta alcanzar meta Dosis máxima: 320 mg/día si no hay ascitis o 160 mg/día si hay ascitis	Frecuencia cardíaca en reposo de 55-60 latidos por minuto Evitar presión arterial sistólica < 90mmHg	Evaluar la meta y tolerancia en cada visita
Nadolol	Inicial: 20-40 mg cada 24 h Mantenimiento: aumentar 20 mg una vez al día cada 2-3 días hasta alcanzar meta Dosis máxima: 160 mg/día si no hay ascitis u 80 mg/día si hay ascitis	Frecuencia cardíaca en reposo de 55-60 latidos por minuto Evitar presión arterial sistólica < 90 mmHg	Evaluar la meta y tolerancia en cada visita
Carvedilol	Inicial: 6.25 mg cada 24 h Mantenimiento: aumentar a 6.25 mg cada 12 h después de 3 días Dosis máxima: 12.5 mg/día. Considerar 25 mg/día si hay hipertensión arterial sistémica	Evitar presión arterial sistólica < 90 mmHg	Valorar adherencia de por vida

primera descompensación en la cirrosis compensada en general (ascitis y encefalopatía hepática), lo que aumenta la supervivencia libre de descompensación. Recientemente, el Consenso de Baveno VII recomendó considerar el tratamiento con BBNS para la prevención de la descompensación en los pacientes con HPCS, y propone al carvedilol como la principal herramienta terapéutica por sus efectos vasodilatadores anti- α -adrenérgicos intrínsecos, que contribuyen a su mayor efecto reductor de la presión portal².

Prevención de la recurrencia de hemorragia variceal

La combinación de ligadura de várices esofágicas y BBNS para la profilaxis secundaria de la hemorragia variceal disminuye el riesgo de mortalidad global en comparación con monoterapia de ligadura variceal. Por lo tanto, los BBNS son la piedra angular del tratamiento en la profilaxis de la hemorragia variceal. Los pacientes con contraindicaciones para los BBNS o que no los toleran deben ser evaluados para un tratamiento distinto, como la derivación portosistémica intrahepática transyugular o la administración de estatinas³.

Gastropatía portal hipertensiva

Se recomiendan los BBNS para prevenir la hemorragia recurrente por gastropatía portal hipertensiva, dado que su empleo puede disminuir hasta un 50% el riesgo de nueva hemorragia por esta causa, sin que empeore la calidad de vida por efectos adversos de los BBNS⁴.

USOS EMERGENTES

Falla hepática aguda sobre crónica

De manera retrospectiva se observó un posible beneficio en la reducción de la mortalidad para los pacientes que desarrollaban falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) y que tomaban BBNS. Un ensayo controlado, aleatorizado y prospectivo que comparó carvedilol contra placebo demostró que el BBNS ofrece reducción de la mortalidad, menor desarrollo de lesión renal aguda y peritonitis bacteriana espontánea (PBE), y menor progresión de ACLF. Sin embargo, el beneficio se perdió a los 90 días. Aunque estos datos son interesantes, es difícil comprender cómo se consiguieron estos efectos con el carvedilol, y antes de que estos datos se utilicen en la práctica clínica, se necesitan más resultados de ensayos multicéntricos con una potencia adecuada⁵.

Blancos potenciales

Varios estudios retrospectivos han demostrado que los BBNS pueden reducir la inflamación sistémica. Se ha postulado que su mecanismo podría implicar la reducción de la permeabilidad intestinal mediante la reducción del flujo sanguíneo esplácnico y, por tanto, del edema de la pared intestinal, así como el aumento del tránsito intestinal. De igual forma, estudios retrospectivos han mostrado que el uso de BBNS puede reducir la incidencia de carcinoma hepatocelular, aunque podrían aumentar la incidencia de trombosis de la vena porta. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos a largo plazo para validar estos datos y desarrollar posibles objetivos terapéuticos⁶.

Tabla 2. Contraindicaciones para el uso de BBNS

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado en ausencia de un marcapasos permanente Isquemia grave de las extremidades Asma Choque cardiogénico Vasoespasmo coronario inducido por cocaína Hipersensibilidad conocida	Diabetes <i>mellitus</i> no controlada e hipoglucemia Síndrome de Raynaud

RESTRICCIONES EN SU USO

Contraindicaciones y efectos adversos

Por lo general, se aconseja que los BBNS se titulen desde la dosis mínima hasta la dosis máxima tolerada, siempre que la presión arterial sistólica se mantenga por encima de 90 mmHg y la frecuencia cardíaca no disminuya de 55 latidos por minuto. Algunos pacientes podrían tener contraindicaciones absolutas, por lo que los BBNS no se podrían utilizar, mientras que otros pacientes con contraindicaciones relativas deberán ser individualizados para considerarse de acuerdo con cada caso (Tabla 2).

Los BBNS pueden asociarse a debilidad, disnea, mareo, hipotensión, náusea, estreñimiento y disfunción sexual. Esto puede tener un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, por lo que se recomienda la reducción de la dosis o el cambio a otro BBNS (por ejemplo, carvedilol si el paciente estaba tomando propranolol o nadolol) en lugar de interrumpir el tratamiento. Una vez iniciados los BBNS, deben reevaluarse periódicamente, ya que más adelante pueden aparecer intolerancias o contraindicaciones. Es importante un ajuste en su dosis en caso de hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial media < 65 mmHg), desarrollo de lesión renal aguda, síndrome hepatorenal o hiponatremia (sodio sérico < 130 mEq/l)⁷.

Limitaciones potenciales

La teoría de la ventana del uso de BBNS se basa en el concepto de que la actividad del sistema nervioso simpático es casi normal en las primeras fases de la cirrosis, por lo

que estos fármacos ejercerán sólo efectos modestos. Sin embargo, en etapa avanzada, aunque el sistema simpático es muy activo, los BBNS, al reducir la contractilidad cardíaca y la presión arterial, podrían causar hipoperfusión tisular y muerte, especialmente cuando los pacientes tienen ascitis refractaria (AR). Sin embargo, el momento exacto en que debe abrirse y cerrarse esta ventana sigue sin estar claro.

El efecto deletéreo de los BBNS parece suceder en los pacientes con AR y PBE. En el caso de AR, los BBNS incrementan el riesgo de desarrollar lesión renal aguda, lo que implica mayor mortalidad. En cambio, en la PBE los pacientes no solamente presentan mayor riesgo de lesión renal aguda y síndrome hepatorenal, sino también menor supervivencia sin trasplante hepático^{8,9}.

CONCLUSIONES

Los BBNS son el pilar del tratamiento de la hipertensión portal en la cirrosis y siguen siendo la única clase de fármacos recomendada para su tratamiento a largo plazo. Constituyen una herramienta imprescindible para prevenir la primera descompensación hepática de cirrosis, y son la piedra angular del tratamiento de la profilaxis secundaria de hemorragia variceal o de gastropatía portal hipertensiva. Es importante identificar sus contraindicaciones absolutas antes de prescribirlos y, una vez iniciada su administración, se debe monitorizar en cada evaluación que se cumplan las metas terapéuticas sin precipitar efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yoon KT, Liu H, Lee SS. β -blockers in advanced cirrhosis: More friend than enemy. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(3):425-36.
2. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.
3. Jachs M, Reiberger T. Prevention of Variceal Bleeding and Rebleeding by Non-selective Beta-Blockers: A Tailored Approach. *Clin Liver Dis*. 2021;25(2):311-26.
4. Ramai D, Linn S, Reddy M. Gastric Antral Vascular Ectasia and Portal Hypertensive Gastropathy. En: Chai J. *Stomach Disorders*. Internet. Lonfres: IntechOpen; 2018. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/56851>
5. Kumar M, Kainth S, Choudhury A, et al. Treatment with carvedilol improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled trial. *Hepatol Int*. 2019;13(6):800-13.
6. Gananandan K, Mookerjee R, Rajiv Jalan. Use of Non-selective Beta blockers in Decompensated Cirrhosis and ACLF. *Curr Hepatol Rep*. 2022;21:29-36.
7. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep*. 2019;2(1):100063.
8. Moctezuma-Velazquez C, Kalainy S, Abaldas JG. Beta-blockers in patients with advanced liver disease: Has the dust settled? *Liver Transpl*. 2017;23(8):1058-69.
9. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep*. 2019;2(1):100063.

Sarcopenia y cirrosis

Aldo J. Montano-Loza

INTRODUCCIÓN

La sarcopenia, definida como atrofia muscular esquelética grave, es un hallazgo frecuente en los pacientes con cirrosis, especialmente en aquéllos con descompensación.

La sarcopenia es un predictor independiente de eventos clínicos adversos en los candidatos a trasplante hepático (TH), como encefalopatía hepática, mortalidad en lista de espera, así como mayor necesidad de admisiones hospitalarias y mayor frecuencia de infecciones tras el TH, aumento del costo de la atención médica y mortalidad post-TH^{1,2}.

La sarcopenia se ha observado en el 40-70% de los pacientes con cirrosis y su patogenia es multifactorial; sin embargo, la hiperamonemia, la autofagia muscular elevada, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica, los niveles bajos de testosterona, las hormonas de crecimiento o los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) se consideran los principales contribuyentes potenciales a la sarcopenia en la cirrosis³.

EVALUACIÓN DE SARCOPENIA EN CIRROSIS

Existen varios métodos indirectos que pueden utilizarse para cuantificar la composición corporal en cirrosis, como la absorciometría de rayos X de energía dual y el análisis por bioimpedancia eléctrica, que proporciona análisis de tejido adiposo y muscular; sin embargo, la principal limitación es su incapacidad para diferenciar el agua del músculo. Por lo tanto, el tejido edematoso puede elevar falsamente las lecturas de masa muscular, lo que es una preocupación potencial en los pacientes con cirrosis.

La evaluación de la masa muscular por tomografía computarizada (TC) es un método objetivo y preciso para reconocer la sarcopenia. Las imágenes de TC generalmente están disponibles como parte del estudio en los pacientes evaluados para TH y como vigilancia de hepatocarcinoma,

por lo que constituyen un enfoque objetivo para diagnosticar la sarcopenia en estos pacientes. El índice del músculo esquelético (SMI) determinado por TC es un marcador sólido de la masa muscular de todo el cuerpo, mientras que el músculo psoas medido por TC revela una capacidad limitada en comparación con el SMI en los pacientes con cirrosis⁴. Los valores de corte para sarcopenia, definidos como SMI < 50 cm²/m² en hombres y < 39 cm²/m² en mujeres, constituyen la definición validada de sarcopenia en los pacientes con cirrosis en América del Norte^{5,6}.

MANEJO DE LA SARCOPENIA EN LA CIRROSIS

Intervención nutricional

Todas las estrategias terapéuticas aún se encuentran en etapas de investigación, lo que demuestra la necesidad de validación en ensayos controlados aleatorios. Se recomienda una ingesta diaria de energía de al menos 35 kcal/kg de peso corporal en los pacientes no obesos y una ingesta de proteínas de 1.2-1.5 g/kg, incluyendo comidas pequeñas y frecuentes y un refrigerio al final de la noche^{6,7}. Los BCAA, incluidos valina, leucina e isoleucina, sirven como sustratos para la producción de energía, la síntesis de proteínas y la desintoxicación de amoníaco en el músculo esquelético. Aunque se han informado niveles más bajos de BCAA en los pacientes con cirrosis, el impacto de la suplementación con BCAA en la masa muscular y la función en la cirrosis es controvertido^{8,9}.

Metaanálisis recientes han demostrado una mejoría en la masa muscular, pero no de la fuerza, con la administración de BCAA; sin embargo, la mayoría de los estudios incluidos fueron observacionales con limitaciones metodológicas. Se notó una mejoría en la masa muscular y la fuerza cuando se aplicó una combinación de suplementos de BCAA con actividad física para mejorar la síntesis de proteínas.

Entre los BCAA, la leucina demostró un beneficio significativo en la señalización del receptor de rapamicina en mamíferos (mTOR); sin embargo, la suplementación con BCAA enriquecidos con leucina se asoció con una disminución en los niveles plasmáticos de otros aminoácidos esenciales³.

El metabolito activo de la leucina, β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB), ha mostrado una mejoría prometedora principalmente en la función muscular medida mediante pruebas de soporte de silla y caminata de 6 min en un ensayo piloto, controlado y aleatorizado³.

La L-carnitina, un nutriente fundamental en el metabolismo de los ácidos grasos, ha demostrado capacidad para prevenir la pérdida de masa muscular a través de sus efectos antiinflamatorios y reductores de amoníaco de forma dependiente de la dosis ($\geq 1,274$ mg/día). Se postuló que la dosis administrada de 1,500-3,000 mg/día en estudios japoneses parece ser suficiente para prevenir la progresión de la sarcopenia^{10,11}.

Sin embargo, en estas dos experiencias retrospectivas, el cambio relativo anual en el área muscular $\geq 0\%$ se consideró un aumento de la masa muscular. Los resultados de estos estudios deben interpretarse cuidadosamente, ya que un cambio entre -2 y 2% significa estabilidad del tejido en imágenes de TC consecutivas. Se requieren ensayos clínicos prospectivos para identificar la dosis clínicamente beneficiosa de L-carnitina para prevenir la pérdida de masa muscular utilizando un cambio aceptado para el área transversal del músculo de más del 2% en las TC en los pacientes con cirrosis. Las intervenciones con otros suplementos nutricionales, incluidos los ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga o la suplementación con vitamina D sola o en combinación con estímulos anabólicos, como los aminoácidos, han cobrado interés recientemente como terapia para la sarcopenia en poblaciones geriátricas u oncológicas, pero su eficacia todavía no se ha investigado en la prevención o el tratamiento de la sarcopenia en la cirrosis.

Programas de ejercicio

En los pacientes con cirrosis, la actividad física es necesaria para prevenir la sarcopenia. La seguridad, la intensidad, la frecuencia y la duración del ejercicio son consideraciones importantes, ya que estudios anteriores revelaron que pueden ocurrir episodios de hemorragia variceal y/o encefalopatía hepática durante el ejercicio. Aunque la evidencia de ensayos clínicos recientes no respalda los efectos adversos asociados con el ejercicio en pacientes con cirrosis, los pacientes deben ser monitoreados para detectar vórices esofágicas y encefalopatía

hepática, y la profilaxis de vórices requerida y el tratamiento para la encefalopatía hepática deben iniciarse antes de las rutinas de ejercicio. Se ha demostrado que los β -bloqueantes previenen el agravamiento de la hipertensión portal durante el ejercicio.

En general, se recomienda que los pacientes realicen al menos 30 min de ejercicio de intensidad moderada por día, 3-5 veces por semana. Es necesario un breve calentamiento (5-10 min) para el inicio y una fase de estiramiento/enfriamiento (5-10 min) para finalizar. Se sugiere realizar una combinación de ejercicio de resistencia y aeróbico; sin embargo, el ejercicio de resistencia es más efectivo para revertir la sarcopenia^{6,7}.

Además, el ejercicio tiene la capacidad de desarrollar la masa muscular esquelética, la fuerza y la función cardiopulmonar en los pacientes con cirrosis. La opinión de expertos de centros norteamericanos sugirió la prescripción de ejercicio como una parte importante de la atención de los pacientes en lista de espera de TH. Una revisión sistemática reciente de las intervenciones para mejorar la sarcopenia en la cirrosis informó que la masa muscular, la fuerza y la función física mejoraron sustancialmente después del ejercicio.

OTROS TRATAMIENTOS Y POSIBILIDADES FUTURAS

Los enfoques nutricionales multidisciplinarios han sido el foco de estudios previos, pero otros tratamientos farmacológicos se han estudiado con poca frecuencia. La hiperamonemia tiene un papel multifactorial en las anomalías del músculo esquelético en la cirrosis y, por lo tanto, las terapias para reducir el amoníaco pueden ofrecer un objetivo razonable para prevenir o revertir la sarcopenia. Las terapias para reducir amonio con una combinación de rifaximina y L-ornitina L-aspartato (LOLA) puede mejorar la masa muscular en un modelo preclínico de hiperamonemia al reducir los niveles de miostatina intramuscular y citocinas proinflamatorias¹².

La administración combinada de rifaximina con L-carnitina mejoró de manera eficiente los efectos inhibitorios de la L-carnitina sobre la atrofia muscular esquelética en ratas cirróticas con esteatohepatitis¹². Esta supresión de la atrofia muscular se asoció con una mejora en los niveles séricos y hepáticos del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), un factor miotrófico eficaz, así como con la biogénesis mitocondrial del músculo esquelético. La posibilidad de usar rifaximina sola o en combinación con L-carnitina terapéuticamente para tratar la sarcopenia asociada a cirrosis y la dosis comparable a las dosis clínicas no se ha explorado en ensayos clínicos de pacientes con cirrosis.

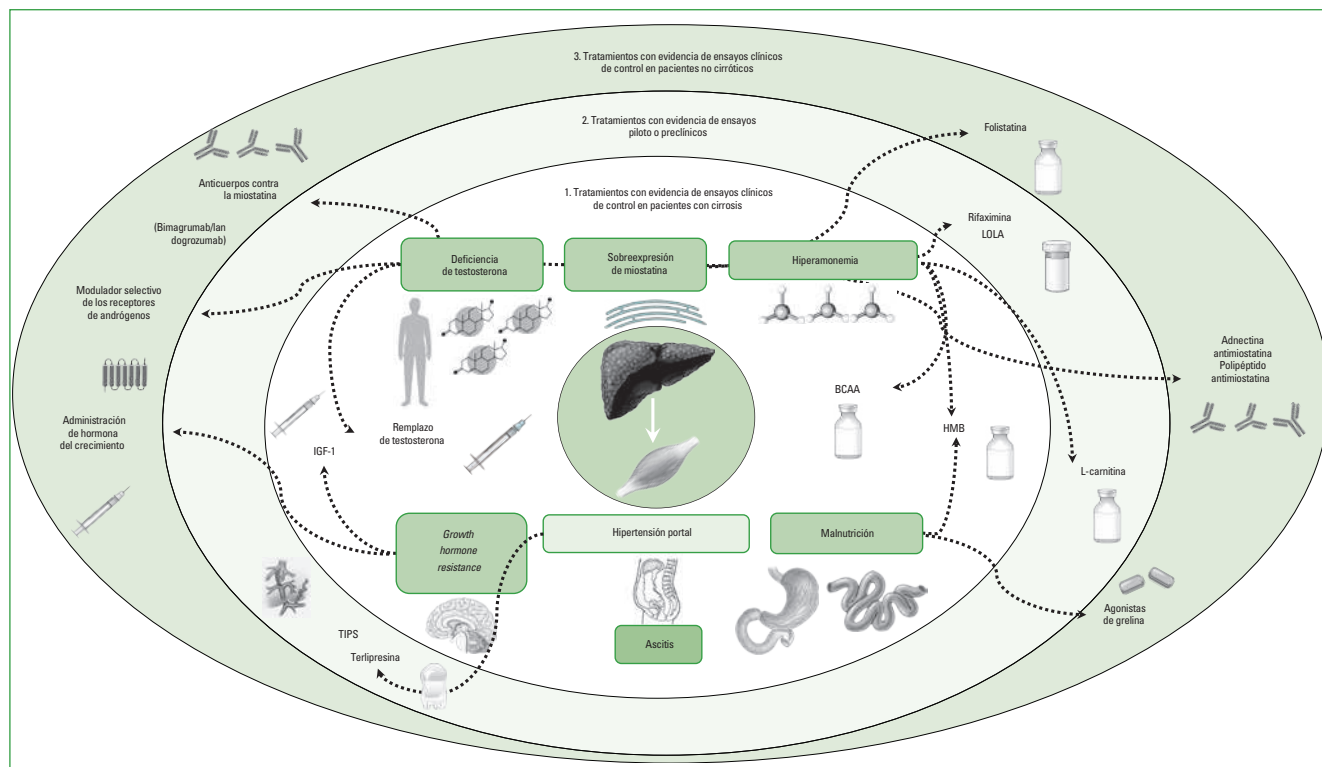


Figura 1. Principales mecanismos de pérdida muscular y posibles blancos terapéuticos. Las estrategias de tratamiento existentes para la sarcopenia en la cirrosis están limitadas en términos de la evidencia clínica presentada. Los tratamientos con evidencia de ensayos clínicos controlados en pacientes con cirrosis se presentan en el círculo 1, e incluyen BCAA y HMB dirigidos a la hiperamonemia y reemplazo de testosterona en los pacientes con deficiencia. Se han llevado a cabo tratamientos para reducir el amonio con rifaximina, LOLA o L-carnitina, reducción de la hipertensión portal mediante derivación TIPS o terlipresina, y mejora del estado nutricional mediante agonistas de la grelina en estudios piloto o preensayos clínicos (presentado en el círculo 2). Las terapias de reemplazo de la hormona del crecimiento, los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos, así como los inhibidores de la miostatina, incluidos la follistatina, el polipéptido antimioostatina y los anticuerpos monoclonales, como landogrozumab y bimagrumab, han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos en pacientes no cirróticos (presentado en el círculo 3).

La desnutrición proteicocalórica en pacientes con cirrosis e hipertensión portal contribuye a la sarcopenia. La reducción de la hipertensión portal mediante derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) puede mejorar el estado nutricional y la masa muscular¹³. El aumento de la masa muscular después de TIPS también se asoció con niveles más bajos de amonio en sangre y riesgo de encefalopatía hepática después de TIPS.

Los pacientes con cirrosis pueden tener niveles más bajos de hormonas anabólicas, IGF-1 y testosterona, lo que probablemente contribuya a una expresión elevada de miostatina y una síntesis de proteínas alterada. Un estudio demostró una mejoría significativa en la masa muscular después de la administración intramuscular de testosterona a hombres con cirrosis y niveles bajos de testosterona en sangre en un ensayo doble ciego y controlado con placebo por un año¹⁴.

La producción del IGF-1 está regulada por la hormona del crecimiento humana y su deficiencia se correlaciona con una reducción de la masa muscular, la fuerza y el deterioro de la función física en la cirrosis a través de la

inactivación de la vía mTOR, proteólisis mejorada y proliferación de células satélite suprimida.

Pequeños ensayos en pacientes con varias enfermedades crónicas han investigado el impacto de la administración de hormona de crecimiento o IGF-1 en la masa muscular con resultados contradictorios. La administración de cuatro meses de IGF-1 a pacientes con cirrosis y niveles de IGF-1 por debajo de lo normal tendió a mejorar el metabolismo energético sin cambios en la masa muscular y la fuerza en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo³.

La seguridad, la eficacia y los resultados a largo plazo de la hormona del crecimiento o las terapias de reemplazo de IGF-1 para mejorar las anomalías del músculo esquelético deben investigarse en los pacientes con cirrosis, considerando su principal efecto secundario de retención de líquidos y alto costo. La hormona grelina puede estimular la secreción de la hormona del crecimiento y el apetito. Una sola administración de grelina humana mejoró la masa muscular, la fuerza y el rendimiento en pacientes sin cirrosis³.

Las opciones farmacéuticas existentes para la sarcopenia en la cirrosis son limitadas en términos de la evidencia clínica presentada. Se requieren nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la masa muscular y la función. La miostatina es una de las principales miocinas en el músculo y su regulación juega un papel importante en la atrofia muscular en diversas enfermedades crónicas, incluida la cirrosis. Las terapias dirigidas a la miostatina han llamado la atención en los últimos años para revertir la sarcopenia. Se están investigando anticuerpos monoclonales dirigidos directamente a la miostatina, incluidos landogrozumab y bimagrumab, para mejorar los parámetros musculares, que podrían ser tratamientos prometedores para la sarcopenia en la cirrosis. La activación de la miostatina por hiperamoniemia y la reducción de los inhibidores cruciales de la miostatina, la folistatina, el IGF-1 y la testosterona en la cirrosis demuestran la importancia de realizar estudios preclínicos y clínicos para determinar la seguridad y eficacia de los anticuerpos monoclonales como una posible opción terapéutica para la sarcopenia en la cirrosis (Fig. 1).

CONCLUSIONES

La sarcopenia es una complicación frecuente en la cirrosis y constituye un predictor independiente de mortalidad, riesgo de descompensación y mortalidad post-TH. El SMI medido por TC constituye la técnica mejor estudiada para medir la sarcopenia en los pacientes con cirrosis. Es recomendable que los pacientes con cirrosis sean evaluados para la presencia de sarcopenia al diagnóstico y longitudinalmente. Existe una necesidad de herramientas más accesibles para la medición en serie de la masa muscular en los pacientes con cirrosis.

La terapia nutricional y el ejercicio son la principal terapia para la sarcopenia en cirrosis. Es recomendable la suplementación con BCAA, especialmente en los pacientes con diagnóstico de sarcopenia o factores de riesgo asociados a desnutrición. La suplementación de testosterona en pacientes masculinos con bajo nivel debe ser considerada.

En el futuro será necesario establecer puntos de corte para sarcopenia según criterios más específicos, es decir, riesgo de mortalidad y complicaciones antes y después del TH, ingreso hospitalario, costo de los servicios de salud y recuperación después del TH. Además, será importante incorporar estas pruebas en nuestra toma de decisiones clínicas; es decir, acelerar el TH, mantener en espera el TH para mejorar la sarcopenia con programas agresivos de nutrición y rehabilitación, o incluso descartar el TH en aquellos pacientes con sarcopenia severa de acuerdo a reglas de futilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2018;12(4):377-86.
2. Van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16(8):2277-92.
3. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, et al. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol*. 2019;54(10):845-59.
4. Ebadi M, Wang CW, Lai JC, et al. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1053-62.
5. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2017;23(5):625-33.
6. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, et al. A North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. *Hepatology*. 2019;70(5):1816-29.
7. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, et al. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;75 Suppl 1(Suppl 1):S147-S62.
8. Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, et al. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):427-37.
9. Uojima H, Sakurai S, Hidaka H, et al. Effect of branched-chain amino acid supplements on muscle strength and muscle mass in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(12):1402-7.
10. Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S, et al. Levocarnitine Use Is Associated With Improvement in Sarcopenia in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatology Commun*. 2019;3(3):348-55.
11. Ohashi K, Ishikawa T, Hoshii A, et al. Effect of levocarnitine administration in patients with chronic liver disease. *Exp Ther Med*. 2020;20(5):94.
12. Murata K, Kaji K, Nishimura N, et al. Rifaximin enhances the L-carnitine-mediated preventive effects on skeletal muscle atrophy in cirrhotic rats by modulating the gut-liver-muscle axis. *Int J Mol Med*. 2022;50(2):101.
13. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, et al. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(1):85-93.
14. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, et al. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65(5):906-13.

CAPÍTULO
42

Tratamiento de la pancreatitis aguda

Luis Federico Uscanga Domínguez

INTRODUCCIÓN

Las medidas terapéuticas que deben implementarse en el enfermo con pancreatitis aguda se condicionan tanto a la temporalidad como a la gravedad de la enfermedad y presencia de complicaciones sistémicas o locales. De manera esquemática se separan en dos periodos de límites imprecisos, que se atribuyen a los mecanismos fisiopatogénicos que condicionan la persistencia de un estado proinflamatorio que, desde el punto de vista clínico, se manifiesta con los componentes del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) e insuficiencia orgánica.

El primero, que contempla la primera semana de evolución, lo caracteriza la respuesta inflamatoria generada por la liberación de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión generadas por la célula acinar dañada por los diferentes estímulos nocivos que causan la pancreatitis. El reclutamiento de polimorfonucleares, monocitos y macrófagos, inicialmente en páncreas y tejidos vecinos, se magnifica y expresa en otros órganos y sistemas generando una respuesta inflamatoria sistémica que, en casos leves, suele ser transitoria, pero que, en los graves, se perpetúa por más de 48 h y predice el desarrollo de insuficiencia orgánica.

El segundo, considerado a partir de la segunda semana de evolución, se debe a la respuesta inflamatoria producida por las complicaciones locales. En este periodo el principal determinante es la infección de los acúmulos de líquido o necrosis peripancreática e intrapancreática¹⁻³.

EVALUACIÓN DE GRAVEDAD

Estudios experimentales mostraron que las primeras horas son clave para limitar el daño en tejido pancreático y, de manera similar a lo que acontece en otros órganos que sufren problemas isquémicos, se considera que las medidas efectuadas al inicio del cuadro clínico son fundamentales. Por ello, y tomando en cuenta que la mayoría

Tabla 1. Índice BISAP para evaluar la gravedad en los enfermos con pancreatitis aguda

Nitrógeno de urea > 25 mg/dl
Alteraciones del estado mental (puntuación de Glasgow > 15)
SRIS
Edad mayor a 60 años
Derrame pleural

BISAP > 3 = pancreatitis grave.
B = BUN.
I = Impaired mental status.
S = SIRS.
A = Age.
P = Pleural effusion.

de los cuadros de pancreatitis son leves o moderados, resulta prioritario identificar oportunamente a los pacientes que desarrollarán cuadros graves. En este sentido se han propuesto diferentes escalas de clasificación. Una de las más utilizadas es el *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP) score, que incluye cinco variables fáciles de obtener al ingreso de los enfermos. Desafortunadamente, su sensibilidad, como en la mayoría de las escalas hasta ahora propuestas, es baja, pero exhibe buena especificidad¹ (Tabla 1).

El pobre rendimiento de las métricas empleadas para identificar cuadros graves de pancreatitis se intenta suplir con parámetros clínicos y bioquímicos simples, como los componentes del SRIS que invariablemente preceden el desarrollo de insuficiencia orgánica, la cuantificación horaria de diuresis y los niveles séricos de nitrógeno de la urea o hematócrito; éstos son utilizados como exámenes subrogados para estimar la hemoconcentración⁴.

El *Acute Pancreatitis Patients Registry to Examine Novel Therapies in Clinical Experience* es un consorcio multinacional diseñado para explorar diferentes aspectos de la pancreatitis aguda. En 2017 este grupo propuso un método dinámico para calificar la evolución de los enfermos con pancreatitis aguda llamado *Pancreatitis Activity Scoring System* (PASS), el cual toma en cuenta la presencia de los

Tabla 2. Parámetros y ponderación del sistema dinámico de puntuación de actividad en pancreatitis aguda (PASS score) (recientemente se ha eliminado la dosis equivalente de morfina sin que se afectara el rendimiento diagnóstico del sistema)

Insuficiencia orgánica	x 100	para cada insuficiencia	2 puntos en SOFA o Marshall
Componentes de SRIS	x 25	Para cada criterio	
Dolor abdominal	x 5	EVA 0-10	
DEM*	x 5		
Tolerancia a vía bucal	x 40	Dicotómica sí o no	

*Dosis equivalente de morfina necesaria para controlar el dolor. SOFA: *sequential organ failure assessment*.

componentes del SRIS, insuficiencia orgánica, tolerancia a la alimentación por vía bucal y necesidad de opioides para controlar el dolor⁵. En una publicación reciente por este mismo grupo de investigadores se propone una modificación al sistema PASS original al notar que el uso de opioides sobrevaloraba la gravedad de la enfermedad. En este estudio, en el que se incluyeron 1,393 personas de diferentes países, incluyendo México, se validó la utilidad de la escala PASS modificada que, entre otras de sus características, está el hecho de que puede aplicarse en diferentes momentos evolutivos y que claramente separa a los enfermos con cuadros graves de los que tienen pancreatitis moderada o leve. Los autores mostraron, además, que el rendimiento de esta escala fue superior a los componentes del SRIS, hematócrito o nitrógeno de la urea. El único cambio fue excluir de la métrica los equivalentes de opioides⁶ (Tabla 2).

TRATAMIENTO INICIAL

Los objetivos iniciales de tratamiento son: control del dolor, hidratación adecuada y soporte nutricional.

Control del dolor

El dolor es el síntoma dominante y debe atenderse de manera eficiente; un control inadecuado contribuye a inestabilidad hemodinámica. Sin embargo, son pocos los estudios clínicos controlados que han analizado el tipo y esquema de analgésico que se debe prescribir. En un metaanálisis se concluye que la calidad de los estudios es pobre y que ninguna estrategia es mejor que otra; se recomienda emplear el protocolo de analgesia escalonado propuesto por la Organización Mundial de la Salud, que inicia con analgésicos simples y antiinflamatorios no esteroideos, dejando como última alternativa los opioides de acción prolongada⁷. Algunos puntos importantes que conviene tener en cuenta son los siguientes:

- Los medicamentos opioides son muy efectivos y relativamente seguros. La recomendación actual es

utilizarlos con bombas de infusión autocontrolada por los enfermos.

- Hidromorfona o fentanilo son buenas alternativas terapéuticas. Este último, con mejor perfil de seguridad, se utiliza en forma de *bolus* autoadministrados (20-50 µg) o en infusión continua vigilando siempre la posibilidad de depresión respiratoria, común a todos los opiáceos.
- Los anestésicos locales (procaína) administrados por vía parenteral no ofrecen ningún beneficio.
- En casos especiales se debe utilizar analgesia epidural.

Hidratación

La hidratación se ha constituido como la medida más importante en el tratamiento inicial de los enfermos con pancreatitis aguda^{8,9}. Se asume que, al mantener una buena perfusión tisular, se evita isquemia y el desarrollo de necrosis pancreática. Sin embargo, las recomendaciones de las guías clínicas varían; las publicadas por el Colegio Americano de Gastroenterología sugieren 250-500 ml de solución salina isotónica por hora durante las primeras 12-24 h, evaluando la respuesta con niveles de nitrógeno de urea. El grupo de trabajo de la Sociedad Internacional de Pancreatología y la Asociación Americana de Páncreas proponen cristaloides a razón de 5-10 ml/kg/h hasta alcanzar los objetivos de la resucitación valorados a través de las condiciones hemodinámicas, diuresis y niveles de hematócrito.

Desde un punto de vista práctico, la hidratación debe ser precoz, adecuada y controlada. Se ha demostrado que los enfermos que reciben un aporte apropiado de líquidos en las primeras 24 h evolucionan mejor que los que fueron infrahidratados o sobrehidratados, pero desafortunadamente ningún ensayo clínico ha podido demostrar de manera contundente el cuándo, cómo y con qué hidratar al enfermo con pancreatitis aguda grave. Las recomendaciones vigentes se basan en estudios con poca potencia estadística y con deficiencias metodológicas. Singh, et al. informaron los resultados de un estudio retrospectivo

que incluyó 1,010 enfermos con pancreatitis atendidos en centros hospitalarios de EE.UU. y España. Para evitar sesgos de selección, los pacientes fueron divididos en tres grupos dependiendo del momento en el que fueron hospitalizados. Los autores no pudieron demostrar ventajas de la hidratación vigorosa sobre la hidratación convencional¹⁰. Resultados similares se informan en un estudio realizado en Monterrey (Nuevo León)¹¹.

Recientemente se han informado los resultados del estudio Waterfall, un ensayo clínico controlado que incluyó 249 pacientes con pancreatitis aguda sorteados para recibir reanimación agresiva (*bolus* de solución de lactato de Ringer 20 ml/kg seguido de 3 ml/kg/h) versus moderada (1.5 ml/kg/h con un *bolus* de 10 ml/kg sólo en pacientes con hipovolemia). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en prevención de gravedad ni en tiempo de estancia hospitalaria; en cambio, sí la hubo en la tasa de sobrecarga de líquidos (20% hidratación agresiva vs. 6% en hidratación moderada), sustentando la noción inicial de que la sobrehidratación es deletérea en este grupo de enfermos¹².

El tipo de solución se ha evaluado de manera errática. Un estudio prospectivo mostró menor respuesta inflamatoria sistémica y complicaciones en los enfermos que recibieron solución de Ringer, y en base a éste, las guías internacionales priorizan esta solución sobre la fisiológica; sin embargo, estudios recientes han puesto en duda la superioridad de la solución de Ringer. Un metaanálisis reciente señala que en enfermos con pancreatitis leve la solución de Ringer ofreció ventajas sobre la fisiológica, pero un análisis detallado de los resultados no es convincente al respecto¹³.

Soporte nutricional

Durante muchos años el ayuno ha sido una medida terapéutica no sujeta a duda. La base teórica fue limitar la liberación de enzimas pancreáticas, y con ello, el proceso inflamatorio local, pero la evidencia apunta en sentido contrario. Es necesario mantener funcional la barrera intestinal, y para ello se requiere utilizar el tubo digestivo. El problema real del soporte nutricional lo presentan los enfermos con pancreatitis grave, ya que en los casos leves es posible iniciar alimentación por vía bucal tan pronto como se controle el dolor y no exista leo reflejo. En los casos graves se recomienda instalar sonda nasoyeyunal tan pronto como las condiciones del tubo digestivo lo permitan para iniciar un aporte nutricional apropiado²⁴. Estudios recientes han demostrado que la alimentación a través de sonda nasogástrica es igualmente efectiva. En estos casos, la administración de la fórmula debe hacerse en *bolus* de pequeñas cantidades para evitar regurgitación y

broncoaspiración. La nutrición parenteral total se reserva para los casos en los que no se cubren los requerimientos energéticos ni las metas nutricionales, o existe síndrome compartimental. En cuanto al tipo de suplemento, un metaanálisis que incluyó diversos tipos de fórmulas demostró que la evolución de los enfermos fue similar con dieta polimérica o fórmulas elementales o semielementales.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Un análisis detallado de las alternativas terapéuticas propuestas para resolver las complicaciones locales de la pancreatitis aguda grave rebasa los límites de este trabajo. Me limitaré a señalar los puntos más relevantes que con seguridad se tratarán con mayor precisión en los capítulos siguientes.

La clasificación de Atlanta reconoce dos variedades de pancreatitis aguda:

- Intersticial: proceso inflamatorio de páncreas sin zonas hipoperfundidas.
- Necrosante: zonas hipoperfundidas en páncreas y tejidos vecinos.

Define como complicaciones locales los acúmulos de líquido y necrosis peripancreática o intrapancreática, que se clasifican como agudos cuando aún no presentan franca delimitación y crónicos cuando tejidos vecinos proveen paredes que encapsulan los acúmulos de líquido (pseudociste) o el tejido necrosado (necrosis amurallada). La temporalidad de cuatro semanas propuesta en la clasificación puede variar y no debe tomarse como una condición tajante para decidir una medida terapéutica, que tendrá que implementarse cuando existen síntomas o las condiciones generales del enfermo no permite dilaciones. En algunos casos los acúmulos de líquido se convierten en pseudocistes varias semanas después, y en otros la necrosis amurallada no produce ningún síntoma. En todo caso, el tratamiento requiere de la participación de un grupo multidisciplinario de especialistas con especial interés en las enfermedades de páncreas que sea capaz de realizar procedimientos de drenaje endoscópico (necrosectomía directa, drenaje transmural, colocación de *stent* plástico o metálico), percutáneo (drenaje externo) o procedimientos quirúrgicos de mínima invasión (drenaje videoasistido)¹⁴⁻¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maderos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis. A review. JAMA. 2021;325(4):382-90.
2. Gliem N, Ammer-Herrmenau Ch, Ellerieder V, et al. Management of severe acute pancreatitis. Digestion. 2021;102:503-7.

3. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:479-96.
4. Crockett SD, Wann S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guidelines on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154:1096-101.
5. Wu BU, Batech M, Quezada M, et al. Dynamic measurement of disease activity in acute pancreatitis: The pancreatitis activity scoring system. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1144-52.
6. Paragoni P, Hinton A, Pothoulakis I, et al. The modified Pancreatitis Activity Scoring System shows distinct trajectories in acute pancreatitis: An International Study. *Gastroenterology.* 2022;20:1334-42.
7. Uscanga-Domínguez LF. Pancreatitis aguda. Tratamiento de la A a la Z. En: Carmona-Sánchez R, Remes-Troche JM, Medina Franco H (editores). *GastroCentro 2020. Controversias Médico-Quirúrgicas en Gastroenterología. Clave Editorial México;* 2020. p. 139-41.
8. Uscanga-Domínguez L. Pancreatitis aguda: medidas terapéuticas iniciales. *Rev Gastroenterol Méx.* 2018;83(Supl 1):88-9.
9. Soriano-Ríos A, Uscanga L. Pancreatitis aguda: novedades y reafirmación de conceptos. *Rev Gastroenterol Méx.* 2019;84(Supl 1):25-6.
10. Singh VK, Gardner TB, Papachristou G, et al. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:491-8.
11. Cuéllar-Monterrubio JE, Monreal-Robles R, González-Moreno EI, et al. Nonaggressive versus aggressive intravenous fluid therapy in acute pancreatitis with more than 24 hours from disease onset. *Pancreas.* 2020;49:79-83.
12. De-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2022;387:989-1000.
13. Chen H, Lu X, Xu B, et al. Lactate Ringer solution is superior to normal saline solution in managing acute pancreatitis. An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol.* 2022;56:e114-20.
14. Dijk AM, Hallensleben DL, Van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomized trial. *Gut.* 2017;66:2024-32.
15. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology.* 2020;158:67-75.
16. Chandrasekhara V, Elhanafi S, Storm AC, et al. Predicting the Need for Step-Up Therapy After EUS-Guided Drainage of Pancreatic Fluid Collections with Lumen-Apposing Metal Stents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:2192-8.

Abordaje endoscópico de las lesiones pancreáticas

Miguel Ángel Ramírez Luna

INTRODUCCIÓN

La gastroenterología, la oncología y la cirugía oncológica serían hoy día impensables sin la endoscopia terapéutica. De manera especial, el advenimiento del ultrasonido endoscópico (USE) ha venido a revolucionar el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales. La endoscopia, y en especial el USE, ha evolucionado gradualmente de una técnica puramente diagnóstica a un procedimiento de invasión mínima para resolver dudas diagnósticas, particularmente en el escenario de enfermedades pancreáticas, incluso no aclaradas por estudios tan útiles como la tomografía de abdomen o la resonancia magnética. Al proporcionar imágenes de alta resolución en tiempo real de la pared del tubo digestivo y de las estructuras extramurales a su alrededor, el USE se ha convertido en un procedimiento hoy día altamente costo-efectivo para evaluar un amplio espectro de enfermedades gastrointestinales benignas y malignas. La variedad de procedimientos endoscópicos diagnósticos y terapéuticos de invasión mínima, con un alto porcentaje de éxito técnico y clínico, que se pueden realizar hoy día es amplia, como elastografía, contraste armónico, drenajes biliares, gastroyeyunostomía, drenaje de la vesícula biliar, terapia endovascular, drenaje de colecciones postoperatorias, drenaje de colecciones después de pancreatitis aguda, así como intervenciones en enfermos con anatomía modificada quirúrgicamente, medición de presión portal y biopsia hepática, por mencionar algunos. A continuación, revisaremos los procedimientos endoscópicos más frecuentes aplicados al estudio y tratamiento de las enfermedades pancreáticas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Según las estadísticas informadas en GLOBOCAN en 2021, el cáncer de páncreas es la decimotercera causa de

muerte por cáncer en México y, desafortunadamente, la sobrevida global a los cinco años es de apenas un 8% (rango del 2 al 9%), lo cual se debe principalmente a la presencia de metástasis o enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico en la mayoría de los enfermos. La introducción de tratamientos nuevos, incluyendo quimioterapia neoadyuvante, y la mejoría de las técnicas quirúrgicas para la resección del cáncer de páncreas ha tenido un impacto modesto en el resultado de la sobrevida de la enfermedad en la última década. Avances recientes en métodos de imagen no invasivos, como la tomografía computarizada, la resonancia magnética o la tomografía con emisión de positrones, así como en técnicas mínimamente invasivas, como el USE y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, juegan un papel primordial en la detección precoz del cáncer de páncreas. Específicamente, el USE tiene un papel central en el diagnóstico, etapificación y tratamiento del cáncer de páncreas y sus complicaciones.

Debido a la creciente incidencia del cáncer de páncreas y su tratamiento limitado, cada vez se hace más énfasis en el diagnóstico de sus lesiones precursoras, así como en su detección en estadio precoz, particularmente en poblaciones de alto riesgo, incluidas aquellas con cáncer de páncreas familiar o con mutaciones genéticas germinales tales como *BRCA2*, *BRCA1* y *p16*¹.

Numerosos estudios han demostrado la alta sensibilidad (92-100%), especificidad (89-100%) y precisión diagnóstica (86-99%) del USE en la detección de neoplasias pancreáticas, las cuales son más altas que las de la tomografía computarizada y resonancia magnética, particularmente con neoplasias pancreáticas menores de 2 cm de diámetro. Asimismo, la capacidad de realizar aspiración para citología o biopsia guiada por USE es muy útil para el diagnóstico histológico y etapificación de la enfermedad. La citología por aspiración con aguja fina guiada por USE tiene una precisión diagnóstica del 85 al 92%, con una sensibilidad del 80 al 95% y una especificidad del 92 al 100% en el diagnóstico de neoplasias pancreáticas

malignas. Por otro lado, la reciente disponibilidad de agujas de biopsia con diseños que permiten obtener un cilindro de tejido tiene particular utilidad cuando interesa la evaluación de la citoarquitectura, como es el caso ante la sospecha de pancreatitis autoinmune, linfoma, pancreatitis crónica (PC) o tuberculosis pancreática. La sensibilidad y especificidad de la biopsia guiada por USE para el diagnóstico de una neoplasia maligna pancreática es mayor del 90% en estudios recientes^{2,3}.

La introducción del USE con contraste y la elastografía han mejorado su precisión diagnóstica, particularmente en el escenario de enfermos con PC o pancreatitis autoinmune, en donde discernir entre una neoplasia maligna o una neoplasia benigna inflamatoria representa todo un reto para el endosonografista. El USE con contraste puede diferenciar pancreatitis de cáncer de páncreas con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 91, 93, 100 y 88%, respectivamente. La precisión diagnóstica de la elastografía guiada por USE en el diagnóstico diferencial de neoplasias pancreáticas sólidas tiene una sensibilidad del 95 al 97% y una especificidad del 67 al 76%^{1,2}.

El USE ha demostrado también ser particularmente útil para la etapificación del cáncer de páncreas en cuanto a invasión vascular, metástasis a hígado o la presencia de ganglios linfáticos, particularmente en enfermos en quienes no puede realizarse tomografía computarizada o resonancia magnética por otras razones médicas.

Recientemente, los tratamientos de inyección guiada por USE constituyen una técnica que ha evolucionado rápidamente y que permite colocar implantes o fármacos en lesiones pancreáticas bajo visualización directa por USE. La inyección preoperatoria de colorantes para tatuar tumores y facilitar su localización transoperatoria guiada por USE suele realizarse mediante la inyección de 2 a 5 ml de colorante estéril (partículas de carbono, indocianina o tinta china) en tejido pancreático normal 2 cm lejos de los márgenes del tumor. La implantación intratumoral de marcadores fiduciales permite radioterapia dirigida a tumores pancreáticos evitando los efectos secundarios, como perforación o sangrado de órganos adyacentes. La quimioterapia o braquiterapia localizada mediante la inyección directa de agentes antitumorales permite proporcionar mayor concentración de agentes mientras se minimiza el riesgo de toxicidad sistémica. Dentro de los tumores pancreáticos se pueden inyectar agentes como etanol, vector de adenovirus antitumoral (ONYX-015, TNFerade), terapia antitumoral (células dendríticas), gemcitabina o paclitaxel, todos ellos experimentalmente utilizados en humanos con técnicas de inyección similares guiadas por USE¹.

COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA

Según la revisión modificada de Atlanta⁴, los enfermos pueden desarrollar colecciones líquidas peripancreáticas agudas después de pancreatitis edematosa intersticial, lo cual se debe distinguir de las colecciones necróticas agudas después de retención intrapancreática o peripancreática de tejido necrótico en casos de pancreatitis necrotizante. Las colecciones agudas se desarrollan en las primeras cuatro semanas de evolución después del brote de pancreatitis, aunque la mayoría se reabsorben. Sin embargo, después de las cuatro semanas de instalación de síntomas, el enfermo puede presentar un pseudoquiste después de pancreatitis edematosa intersticial o una necrosis encapsulada después de pancreatitis necrotizante. Las indicaciones para drenaje de un pseudoquiste son obstrucción del tracto de salida gástrico con plenitud posprandial, ictericia secundaria a compresión de la vía biliar, infección secundaria de la colección, incremento progresivo de tamaño o dolor abdominal recurrente no explicado por otras etiologías. La evidencia en la literatura científica derivada de un estudio aleatorizado prospectivo muestra que el drenaje de los pseudoquistes pancreáticos guiado por USE tiene el mismo éxito técnico, complicaciones, necesidad de reintervención y recurrencia que el drenaje quirúrgico, pero requiere menor estancia hospitalaria y tiene menos costos⁵. Hace ya varios años que el drenaje guiado por USE de los pseudoquistes pancreáticos se realiza con prótesis plásticas (PP) con configuración en espiral, aunque las prótesis metálicas de aposición luminal (PMAL), de reciente advenimiento, se han convertido en un dispositivo muy atractivo para el drenaje de las colecciones pancreáticas, ya que el procedimiento se realiza más rápidamente y son prótesis de diámetro más amplio, lo cual permite un drenaje óptimo; sin embargo, son más caras y no existe evidencia en la literatura científica de que para el drenaje de pseudoquistes pancreáticos sean superiores al drenaje con PP con configuración en espiral.

El escenario de las colecciones necróticas encapsuladas es bastante distinto respecto al de los pseudoquistes, en donde el drenaje con PP es menos efectivo, pues suelen ocluirse con el material necrótico viscoso. Las ventajas que ofrece la PMAL en este escenario son varias, además de las señaladas previamente: al tener un diámetro de hasta 2 cm, permiten un drenaje óptimo del material necrótico; sus copas proximal y distal la fijan a la pared gastrointestinal y evitan su migración; su cubierta de silicón y fuerza radial evitan la formación de fugas en el trayecto de punción; puede colocarse con pura guía de USE sin necesidad de fluoroscopia, y puede retirarse fácilmente

con pinza de cuerpos extraños. Las múltiples ventajas teóricas de las PMAL sobre las PP en el drenaje de la necrosis encapsulada son aún motivo de un gran debate. Actualmente existen estudios prospectivos en curso que intentan demostrar su mayor utilidad; hasta ahora las dos ventajas fundamentales de las PMAL sobre las PP son que el procedimiento de drenaje es más rápido y se necesitan un menor número de sesiones de intervención para lograr la resolución de la colección necrótica encapsulada^{6,7}. La principal complicación del uso de las PMAL es el sangrado derivado de la erosión de vasos o pseudoaneurisma en la pared de la colección o en la pared gástrica o duodenal, por lo que la recomendación es retirarlas a las 3-4 semanas después de su colocación^{7,8}. Otra ventaja adicional de las PMAL es que, al tener un diámetro amplio de hasta 2 cm, existe la posibilidad de realizar remoción del material necrótico con ayuda de un endoscopio de visión frontal, que se avanza a través de la luz de la prótesis. Esta necrosectomía endoscópica se puede realizar en el mismo evento cuando se coloca la prótesis o bien en una sesión posterior. Evidencia reciente en la literatura científica muestra que el drenaje endoscópico de la necrosis encapsulada tiene significativamente menor frecuencia de fístulas pancreáticas y menor estancia hospitalaria que el drenaje quirúrgico de invasión mínima, que consiste en un drenaje percutáneo inicial seguido de necrosectomía retroperitoneal videoasistida^{6,8}.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LA PANCREATITIS CRÓNICA

Las intervenciones terapéuticas en enfermos con PC sintomática pueden incluir drenaje endoscópico con litotripsia, así como drenaje quirúrgico; sin embargo, existe una amplia variabilidad en las prácticas de tratamiento de la PC en diferentes centros hospitalarios alrededor del mundo. Recientemente se han publicado las directrices del Consenso Internacional para el Tratamiento de la Pancreatitis Crónica, cuya principal finalidad es dar recomendaciones aplicables internacionalmente sobre la indicación, selección y enfoques para intervenciones no quirúrgicas en PC⁹.

El drenaje endoscópico o quirúrgico de los enfermos con PC está recomendado cuando existe dolor abdominal persistente, con una intensidad > 3 en la escala visual análoga y una duración mayor de tres meses. Es importante destacar que se deben descartar otras causas de dolor abdominal, como estenosis duodenal, obstrucción del tracto de salida gástrico, obstrucción biliar con colestasis, así como la presencia de pseudoquistes o quistes de retención.

El drenaje endoscópico tiene un éxito clínico en el control inmediato del dolor del 65 al 95%; sin embargo, en el seguimiento a largo plazo es del 64% a los dos años y del 58% a los 12 años⁹. El tratamiento endoscópico suele ser menos exitoso cuando existen litos mayores de 10 mm, litiasis difusa, litos impactados y litos proximales a una estenosis. Por otro lado, el tratamiento endoscópico es más exitoso cuando existe una estenosis dominante o litos menores de 10 mm en la cabeza del páncreas.

Tres estudios aleatorizados han comparado el drenaje endoscópico con el drenaje quirúrgico para el tratamiento del dolor en enfermos con PC, y las conclusiones son que ambos tratamientos son igual de efectivos en el control inicial del dolor; sin embargo, los pacientes sintomáticos que se sometieron a tratamiento endoscópico como tratamiento inicial para la obstrucción del conducto pancreático tuvieron menos alivio del dolor a largo plazo (32 vs. 75% a los dos años; 38 vs. 80% a los cinco años) y más procedimientos (mediana de 12 vs. 4 a los cinco años) que los enfermos que fueron tratados quirúrgicamente. Las complicaciones del tratamiento, la mortalidad (0%), los ingresos hospitalarios, la función pancreática y la calidad de vida no fueron significativamente diferentes entre el drenaje quirúrgico y el drenaje endoscópico. Además, el 47% de los enfermos del grupo de endoscopia finalmente se sometió a cirugía después de cinco años de seguimiento⁹.

El tratamiento endoscópico de las estenosis del conducto pancreático se realiza de manera convencional con PP rectas, las cuales se cambian cada 2-6 meses, con duración total del tratamiento no mayor a un año. Existen algunos estudios de tratamiento con PP múltiples cuya principal indicación es en estenosis no resueltas con tratamiento convencional. Costamagna, et al. encontraron que después de una mediana de tres PP (8.5-11 Fr) colocadas durante una media de siete meses, el 84% de los enfermos permanecieron asintomáticos sin complicaciones mayores durante una media de seguimiento de 38 meses¹⁰. También se han usado prótesis metálicas totalmente cubiertas durante 2-3 meses para el tratamiento de las estenosis pancreáticas, lo cual resultó en una completa resolución del dolor en el 86% de los enfermos en un seguimiento medio de cinco meses después de la extracción de la prótesis, pero hubo una alta tasa de migración.

La litotripsia extracorpórea es el tratamiento de primera línea como intervención no quirúrgica para los cálculos en el conducto pancreático principal en enfermos con PC que no obtienen un control adecuado del dolor con tratamiento conservador, aunque se puede colocar primero un *stent* para aliviar el dolor. La litotripsia

extracorpórea para litos dentro del conducto pancreático principal > 5 mm ha logrado un control completo del dolor en el 52.7% de los enfermos en los que fracasó el tratamiento conservador y un alivio del dolor leve-moderado en el 33.4% en una mediana de 24 meses de seguimiento. Recientemente, la pancreatoscopia con litotripsia intraductal con láser o electrohidráulica ha mostrado ser una opción efectiva en estos enfermos, con unas tasas de éxito que varían del 47 al 89%, aunque faltan estudios que la comparen con la litotripsia extracorpórea⁹.

En casos complejos, cuando el drenaje quirúrgico y endoscópico convencional no es factible, el drenaje del conducto pancreático guiado por USE mediante técnicas de punción y drenaje anterógradas o retrógradas, pancreaticogastrotomía o pancreaticoduodenostomía puede ser una opción para el control del dolor, con una tasa de éxito clínico general del 78.8%, pero una frecuencia de eventos adversos (dolor abdominal, sangrado, perforación, fiebre y pancreatitis grave) del 18.9% y con una mediana de permeabilidad de la prótesis de 195 días. Estos enfermos deben ser evaluados de manera multidisciplinaria por un grupo de especialistas en centros hospitalarios con experiencia en el tratamiento de este grupo complejo de enfermos⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yousaf MN, Chaudhary FS, Ehsan A, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) and the management of pancreatic cancer. *BMJ Open Gastroenterology*. 2020;7:e000408.
2. Kongkam P, Ang TL, Vu CKF, et al. Current status on the diagnosis and evaluation of pancreatic tumor in Asia with particular emphasis on the role of endoscopic ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:924-30.
3. Lee YN, Moon JH, Kim HK, et al. Core biopsy needle versus standard aspiration needle for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic masses: a randomized parallel-group study. *Endoscopy*. 2014;46:1056-62.
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11.
5. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, et al. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrotomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145:583-90.
6. Brunschot SV, Grinsven JV, Van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018;391:51-8.
7. Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, et al. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. *Gut*. 2019;68:1200-9.
8. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, et al. Endoscopic Management of Acute Necrotizing Pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Evidence-Based Multidisciplinary Guidelines. *Endoscopy*. 2018;50:524-46.
9. Kitano M, Gress TM, Garg PK, et al. International consensus guidelines on interventional endoscopy in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatologists, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020;20:1045-55.
10. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy*. 2006;38:254-9.

Conducta diagnóstica y terapéutica de las lesiones quísticas de páncreas

Mario Peláez Luna

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas de páncreas (LQP) es amplio e incluye lesiones inflamatorias benignas y epiteliales neoplásicas (algunas con potencial de transformación maligna), frecuentemente identificadas de manera fortuita en estudios de imagen abdominal durante la evaluación de otras enfermedades y/o síntomas no relacionados con el páncreas. Su frecuencia se incrementa con la edad, y se estima una incidencia entre un 2 y 45% en población general¹. El diagnóstico preciso es imperativo, pues su manejo está determinado por el riesgo de progresión maligna, síntomas asociados y otras características.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

La caracterización de las LQP requiere de un estudio detallado. Las manifestaciones clínicas y la morfología observada en los métodos de imagen como tomografía computarizada contrastada, resonancia magnética (RM) o colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) proporcionan datos importantes sobre las posibilidades diagnósticas. Estos hallazgos, en combinación con el análisis del líquido del quiste y estudios citológicos o histológicos, permiten un diagnóstico preciso en el que se basarán las medidas de tratamiento y seguimiento^{2,3}.

Las entidades que se manifiestan como quistes pancreáticos son diversas. Un análisis de 170 casos atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán mostró que, de manera similar a lo informado en otras series, la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) (44.7%) fue la lesión quística más frecuente, seguida de cistoadenoma mucinoso (CAM) (18.8%), cistoadenoma seroso (CAS) (14.7%), neoplasia sólida pseudopapilar (NSP) (11.8%), pseudoquiste (4.1%), degeneración quística de tumor neuroendocrino (4.1%) y quiste simple (1.8%)⁴⁻⁶.

El abordaje diagnóstico suele estar determinado por la epidemiología, recursos tecnológicos y experiencia del

equipo médico involucrado. Según la epidemiología y probabilidades estadísticas, algunas guías recomiendan manejar y evaluar las LQP, especialmente las encontradas de manera incidental, como NMPI, limitando además el uso de recursos tecnológicos y análisis del líquido del quiste (considerado un examen esencial en el diagnóstico diferencial) a situaciones específicas^{7,8}. Las principales limitaciones de no tener un diagnóstico preciso y emplear guías de manejo de una etiología específica aplicada a quistes de diferente naturaleza puede generar una sobreutilización o infrautilización de recursos, al vigilar lesiones sin riesgo de malignidad innecesariamente (quistes simples, CAS)^{9,10}, o bien dejar de vigilar lesiones potencialmente malignas (CAM, NSP, NMPI, etc.).

Guías internacionales de manejo

Adoptar las guías internacionales sobre el manejo de neoplasias quísticas^{11,12}, así como las elaboradas en consensos internacionales en Japón¹³, para el manejo de la NMPI requiere de un diagnóstico preciso. Una publicación reciente en México sugiere una ruta de diagnóstico; sin embargo, no se consideraron reportes sobre la utilidad de nuevos marcadores (p. ej., glucosa) medidos en el líquido del quiste, que pueden contribuir en el diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas¹⁴.

Importancia de la imagen inicial y datos clínicos

Generalmente, el paciente acude a consulta con el reporte y/o imágenes que indican la presencia de una LQP encontrada incidentalmente. El primer paso es establecer la presencia de síntomas que pudieran estar relacionados con el hallazgo (dolor abdominal, pancreatitis aguda, hipopexia, saciedad temprana, náusea, vómito, pérdida de peso, ictericia, etc.) y evaluar detalladamente las imágenes, en las que se deberá tratar de establecer si existe

comunicación directa con el conducto pancreático principal, si éste se encuentra dilatado, el tamaño de la lesión, la presencia de nódulos intramurales, así como considerar la edad y sexo del paciente. Todas estas características nos pueden orientar a las diferentes posibilidades diagnósticas. Existen lesiones casi exclusivas de mujeres que suelen aparecer después de los 50 años de edad (CAM, su estroma ovárico acompañante las hace casi exclusivas de las mujeres), algunas tienen componente sólido y quístico y también suelen aparecer en mujeres jóvenes (NSP) etc. Otras manifestaciones asociadas a LQP y cuya presencia debe documentarse debido a que influyen en el tratamiento son ictericia y pancreatitis, manifestaciones comunes de las NMPI, pero también de otras LQP que, por su tamaño, producen compresión a tejidos adyacentes¹⁵.

Antecedente de pancreatitis aguda

Si la imagen y los aspectos clínicos no orientan a un diagnóstico específico, simultáneamente se debe interrogar sobre el antecedente de pancreatitis aguda y/o crónica, así como la etiología, gravedad y evolución de las mismas. Las posibilidades en los pacientes con este antecedente incluyen principalmente al pseudoquiste pancreático, NMPI y quistes de retención.

El pseudoquiste se presenta en personas con antecedente de pancreatitis aguda y generalmente es grave. Aparece a partir de la cuarta semana de evolución y suele observarse como una lesión quística única, carente de septos, circunscrita por una pared fibrosa proporcionada por tejidos vecinos al páncreas y que puede o no comunicarse con el conducto pancreático. Generalmente se observa como un acúmulo bien delimitado de líquido en la periferia del páncreas; sin embargo, ocasionalmente se puede encontrar dentro del parénquima pancreático. Su contenido es líquido, poco viscoso, con niveles altos de amilasa (> 250 mg/dl), abundantes células inflamatorias y niveles nulos de antígeno carcinoembrionario (ACE) en el líquido del quiste¹⁶.

La NMPI pueden presentarse con episodios de dolor abdominal o pancreatitis aguda, con una frecuencia de entre el 13 y 35%. A diferencia de los pseudoquistes, la NMPI produce mucina, por lo que el marcador asociado a ésta, el ACE, suele estar elevado y, al ser una lesión que se origina en el sistema ductal pancreático (ramas secundarias y/o conducto principal), los niveles de amilasa también se encuentran elevados. Otro marcador útil en el diagnóstico son los niveles de glucosa en el líquido del quiste. Estudios recientes indican que niveles de glucosa < 50 mg/dl son sugerentes de lesión mucinosa, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 57%¹⁷⁻¹⁹. Su utilización rutinaria aún no está establecida y debe considerarse un

marcador experimental e interpretarse en conjunto con ACE y amilasa. Aun así, es un marcador con potencial diagnóstico, debido a su fácil medición y bajo costo comparado con otros marcadores.

Los enfermos con pancreatitis crónica pueden presentar atrofia glandular y grados diversos de afección ductal (por litiasis y/o zonas de estenosis) que incrementan la presión, provocando dilatación del conducto principal y ramas secundarias, facilitando la aparición de quistes de retención o, cuando se genera una ruptura ductal, de pseudoquistes. Las características del líquido de estas lesiones son similares a las de los pseudoquistes observados en pancreatitis aguda.

Los cambios ductales, aunque comunes en etapas avanzadas de pancreatitis crónica (PC), pueden observarse en NMPI originados en el conducto pancreático principal y/o en múltiples ramas secundaria.

De igual manera, la presencia de calcificaciones pancreáticas aisladas sin otras alteraciones estructurales del páncreas no establecen el diagnóstico de PC. Existen reportes de calcificaciones pancreáticas asociadas a NMPI y otras lesiones quísticas tanto dentro y en la periferia del páncreas como en regiones distales a la lesión^{20,21}.

El antecedente de pancreatitis aguda puede ser parte del cuadro clínico de las NMPI; sin embargo, la frecuencia es muy baja. Ante un diagnóstico incierto, se debe realizar ultrasonido endoscópico (USE) y análisis del líquido del quiste, lo que proporciona información útil sobre la naturaleza de la lesión.

Lesiones sin antecedente de pancreatitis aguda

Cuando no hay síntomas relacionados con el quiste ni antecedente de pancreatitis aguda, conocer si la lesión quística produce moco es de gran utilidad. Las lesiones quísticas entonces pueden agruparse como productoras de moco (CAM e NMPI) o no productoras de moco (simple, CAS, degeneración quística de tumores neuroendocrinos, degeneración quística de adenocarcinoma, tumores linfocitiales, tumor sólido papilar, etc.).

Para establecer esta diferencia es indispensable el análisis del líquido del quiste y medir principalmente los niveles de ACE, pues las lesiones productoras de moco suelen tener niveles elevados de este último. El punto de corte es variable y sus niveles no se asocian con la presencia de malignidad. Lamentablemente, su rendimiento diagnóstico es limitado. Niveles de ACE > 192 mg/dl tienen buena precisión diagnóstica para CAM^{22,23}. Estudios que incluyeron otras neoplasias además de CAM, como NMPI, reportaron niveles de ACE variables, por lo que es necesario la determinación de otros marcadores (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis bioquímico y citológico de líquido quístico

Parámetro	Pseudoquiste	CAS	CAM benigno	NQM maligno	NMPI
Viscosidad	Baja	Baja	Alta	Alta	Alta
Amilasa	Alta	Baja	Baja	Baja	Alta
Glucosa	Alta	Alta	Baja	Baja	Baja
ACE	Baja	Baja	Alta	Alta	Alta

Una vez se sabe si la lesión secreta moco, las posibilidades diagnósticas se limitan principalmente a CAM y NMPI. La diferencia entre éstas puede realizarse considerando los hallazgos de imagen en conjunto con los niveles de amilasa y glucosa en el líquido del quiste. Como se comentó previamente, en NMPI se esperan niveles de amilasa elevados y de glucosa bajos.

El diagnóstico diferencial de las lesiones no productoras de moco también se puede realizar combinando los hallazgos clínicos y de imagen ya comentados, en conjunto con los hallazgos histopatológicos del tejido obtenido mediante biopsia guiada por USE.

Análisis genético

La detección de mutaciones en el líquido del quiste pancreático tiene un alto potencial. Mutaciones en los genes *KRAS* y/o *GNAS* son muy sensibles y específicas para diagnosticar NMPI.

Las mutaciones y/o deleciones en los genes *SMAD4*, *CDKN2A*, *TP53*, *PIK3CA* y/o *PTEN* se asocian con neoplasia avanzada. Un estudio prospectivo que incluyó 102 pacientes sometidos a resección quirúrgica encontró que la combinación de mutaciones de *KRAS* o *GNAS* y alteraciones en *TP53*, *PIK3CA* o *PTEN* tienen una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100% para neoplasia pancreática avanzada^{24,25}. La disponibilidad y costos de estas técnicas son responsables de que su aplicación clínica sea limitada.

TRATAMIENTO

Una vez se tiene un diagnóstico preciso, el manejo depende de la presencia de malignidad o el potencial de riesgo a progresión maligna, así como de las características y síntomas asociados a la lesión.

Se consideran lesiones quísticas de bajo riesgo de malignidad el pseudoquiste de páncreas, el quiste simple y el CAS. Estas neoplasias podrán vigilarse o bien manejarse de acuerdo al cuadro clínico del paciente y/o guías internacionales.

Se consideran lesiones de alto riesgo a progresión maligna el CAM, NMPI con características preocupantes o de

Tabla 2. Datos preocupantes y de alto riesgo en NMPI según los criterios de Fukuoka

Datos preocupantes:

- Quiste > 3 cm
- Pancreatitis
- Conducto principal > 5 mm
- Paredes engrosadas e hipercaptantes
- Conducto pancreático principal de 5-9 mm
- Nódulo o componente sólido en el interior del quiste < 5 mm
- Cambio abrupto en el calibre del conducto pancreático principal con atrofia distal
- Adenopatía
- Ca 199 sérico > 37 U/ml
- Tasas de crecimiento del quiste > 5 mm en los últimos 2 años

Estigmas de alto riesgo:

- Ictericia obstructiva
- Componente sólido hipercaptante > 5 mm en el interior del quiste
- Dilatación del conducto pancreático > 10 mm

Ca: antígeno Ca 199.

alto riesgo (ambas productoras de moco), degeneración quística de tumor neuroendocrino de alto grado, tumor sólido pseudopapilar, etc. Todas éstas, a excepción de la NMPI de ramas secundarias sin características preocupantes o de alto riesgo, requerirán de tratamiento quirúrgico inmediato (si tienen criterios de resecabilidad) o médico^{6,8,11,13,26,27} (Tabla 2).

Las NMPI de rama secundaria y las LQP con diagnóstico incierto pero sin malignidad evidente se pueden manejar de acuerdo a la presencia/ausencia de características preocupantes y/o de alto riesgo descritas en las guías internacionales de manejo revisadas en el consenso de Fukuoka¹³. Los métodos de vigilancia e indicaciones quirúrgicas de éstas se detallan a continuación.

Vigilancia

La periodicidad, el método de imagen y la necesidad de repetir biopsia y/o aspirado dependen del tamaño de la lesión, así como de las características clínicas y de imagen al momento del diagnóstico y durante el seguimiento.

La RM/CPRM se considera la mejor herramienta para vigilar las LQP. En ausencia de cambios comparados con

la imagen inicial, se mantiene el seguimiento cada 12, 18 o 24 meses de acuerdo al tamaño de la lesión (2-3, 1-2, < 1 cm, respectivamente)¹³.

Basándose en la baja tasa de transformación maligna de los quistes pancreáticos incidentales asintomáticos (0.12% anual), algunas guías recomiendan una estrategia de vigilancia de «baja intensidad» e incluso sugieren limitar la duración de vigilancia a cinco años; cuando no existen cambios, debería suspenderse^{7,8}.

No existe información que sustente esta conducta, e incluso se ha reportado el desarrollo de neoplasia maligna después de cinco años de seguimiento en quistes que habían permanecido «estables».

Consideramos que la estrategia de vigilancia sugerida por las guías de Fukuoka o la Unión Europea son las más adecuadas⁴.

Cirugía

La presencia de características preocupantes o de alto riesgo, citología sugestiva o positiva de malignidad, dilatación del conducto principal pancreático > 1 cm (sin datos de obstrucción secundaria o pancreatitis crónica) o alta sospecha de NMPI- conducto principal o NMPI-mixto son indicaciones de resección quirúrgica^{8,13}.

Las indicaciones quirúrgicas tienen discretas variaciones entre las diferentes guías publicadas, pero en general coinciden casi por completo^{6,8,11-13}.

En los casos con contraindicación quirúrgica o en aquellos pacientes que la rechazan, se han explorado tratamientos experimentales con resultados confusos, por lo que en la actualidad no representan una opción viable.

CONCLUSIONES

El diagnóstico diferencial de las neoplasias quísticas de páncreas es extenso y complejo. Los antecedentes clínicos (p. ej., pancreatitis aguda, edad, sexo, epidemiología) del paciente, las características de imagen y la diferenciación entre neoplasias productoras o no productoras de mucina incrementan las posibilidades de realizar un diagnóstico preciso. La combinación de toda la información recabada durante la evaluación diagnóstica ayudará a identificar a los pacientes que se beneficiarán de cirugía inmediata o de un programa de vigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mella JM, Gómez EJ, Omodeo M, et al. Prevalence of incidental clinically relevant pancreatic cysts at diagnosis based on current guidelines. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:293-301.

2. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013;45:703-11.
3. Ozaki K, Ikeno H, Kaizaki Y, et al. Pearls and pitfalls of imaging features of pancreatic cystic lesions: a case-based approach with imaging-pathologic correlation. *Jpn J Radiol*. 2021;39:118-42.
4. Lira TA, Uscanga DL, Henández CJ, et al. Rendimiento diagnóstico de las guías AGA, Fukuoka y Europea para detectar malignidad o DAG en neoplasias quísticas de páncreas. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85:Supl2:114.
5. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76:182-8.
6. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013;45:703-11.
7. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2015;148:824-48.
8. Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2015;148:819-22.
9. Pelaez-Luna MC, Moctezuma-Velázquez C, Hernández-Calleros J, et al. Serous Cystadenomas Follow a Benign and Asymptomatic Course and Do Not Present a Significant Size Change During Follow-Up. *Rev Invest Clin*. 2015;67:344-9.
10. Jais B, Rebours V, Malleo G, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*. 2016;65:305-12.
11. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789-804.
12. Van Huijgevoort NCM, del Chiaro M, Wolfgang CL, et al. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:676-89.
13. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol*. 2017;17:738-53.
14. Lira-Treviño A, Carranza Mendoza IG, Borbolla Arizti JP, et al. Pancreatic cystic lesions. Differential diagnosis and treatment strategy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2022;87(2):188-97.
15. Kanani T, Isherwood J, Chung WY, et al. Diagnostic approaches for pancreatic cystic lesions. *ANZ Journal of Surgery*. 2020;90(11):2211-8.
16. Van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:383-9.
17. Lopes CV. Cyst fluid glucose: An alternative to carcinoembryonic antigen for pancreatic mucinous cysts. *World J Gastroenterol*. 2019;25(19):2271-8.
18. Carr RA, Yip-Schneider MT, Simpson RE, et al. Pancreatic cyst fluid glucose: rapid, inexpensive, and accurate diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Surgery*. 2018;163(3):600-5.
19. Guzmán-Calderón E, Md BM, Casellas JA, et al. Intracystic Glucose Levels Appear Useful for Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022;67:2562-2570.
20. Perez-Johnston R, Narin O, Mino-Kenudson M, et al. Frequency and significance of calcification in IPMN. *Pancreatol*. 2013;13(1):43-7.
21. Wang W, Chai L, Zhu N, et al. Clinical significance of pancreatic calcifications: a 15-year single-center observational study. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):99.
22. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1330-6.
23. Maker AV, Carrara S, Jamieson NB, et al. Cyst fluid biomarkers for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a critical review from the international expert meeting on pancreatic branch-duct-intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Am Coll Surg*. 2015;220(2):243-53.
24. Kadayifci A, Atar M, Wang JL, et al. Value of adding GNAS testing to pancreatic cyst fluid KRAS and carcinoembryonic antigen analysis for the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Dig Endosc*. 2017;29(1):111-7.
25. Ngamruengphong S, Lennon AM. Analysis of Pancreatic Cyst Fluid. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(4):677-84.
26. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.
27. Perri G, Marchegiani G, Frigerio I, et al. Management of Pancreatic Cystic Lesions. *Dig Surg*. 2020;37(1):1-9.

Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas y la pancreatitis crónica

Luis Carlos Chan Núñez y Pablo Alejandro Ávila Sánchez

INTRODUCCIÓN

La cirugía pancreática, aunque ha experimentado grandes avances en los últimos años, aún se asocia a una gran tasa de morbilidad. El cáncer de páncreas (adenocarcinoma) es una de las neoplasias malignas más agresivas y letales que existen, con un pobre pronóstico, independientemente de su etapa clínica. La cirugía combinada con el tratamiento sistémico es la mejor estrategia que hay actualmente para mejorar el pronóstico de estos pacientes, aunque sólo unos pocos son candidatos a un tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico¹. La pancreatitis crónica es una condición fibroinflamatoria del parénquima pancreático que la mayoría de las veces resulta en cambios estructurales y morfológicos del páncreas, asociados a una afección importante de la calidad de vida y a un riesgo incrementado de cáncer de páncreas, por lo que el tratamiento quirúrgico sigue siendo una opción segura y eficaz².

En este capítulo se describen, de manera general, los principales escenarios en los cuales se recomienda realizar un tratamiento quirúrgico en los pacientes con cáncer de páncreas y pancreatitis crónica. Además, se mencionan los principales procedimientos quirúrgicos, con sus indicaciones, ventajas y desventajas en comparación con otras modalidades de tratamiento invasivo.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DEL PÁNCREAS

La cirugía continúa siendo la única opción de tratamiento curativo para los pacientes con cáncer de páncreas. Sin embargo, los resultados oncológicos a largo plazo siguen siendo desalentadores, con una supervivencia del 20% a los cinco años, incluso posterior a la resección quirúrgica³. Se ha reportado un aumento en la incidencia de este tipo de neoplasia, con una tasa de incremento del 0.5 al 1.0% por año. Además, el cáncer de páncreas

se proyecta como la segunda causa de muerte relacionada con cáncer para el año 2030, superando así al cáncer de mama. Desafortunadamente, sólo el 10-15% de los pacientes con cáncer de páncreas en el momento del diagnóstico presentan enfermedad resecable con posibilidad de un tratamiento quirúrgico¹. La resecabilidad se define como la posibilidad de remover completamente todo el cáncer. Sin embargo, tanto en la práctica clínica como para decidir qué tratamiento ofrecer a los pacientes, se clasifica la enfermedad de acuerdo con el grado de contacto e invasión tumoral hacia la vasculatura mesentérica y celíaca. Por lo tanto, un tumor en etapa resecable (ER) es aquél que no tiene contacto o que presenta un mínimo contacto (venoso) con la vasculatura. Un tumor resecable-límitrofe (RL) es aquél que presenta un contacto menor de 180° con la arteria mesentérica superior, un contacto mínimo con la arteria hepática común y/o un contacto mayor de 180° con la vena mesentérica superior o la vena porta que permita una adecuada reconstrucción^{1,3}.

Tipos de procedimientos quirúrgicos

El tipo de cirugía a realizar depende de la localización del tumor. Dado que el 70% de las veces el cáncer de páncreas se presenta en la cabeza y el proceso uncinado del páncreas, la cirugía que mayormente se realiza es la pancreatoduodenectomía (PD) con o sin preservación del píloro³. La PD convencional involucra la resección de la cabeza y el proceso uncinado del páncreas, del duodeno, de los primeros 15 cm del yeyuno, del colédoco, de la vesícula biliar y, en algunos casos, una resección parcial del estómago. Para restablecer la continuidad del tránsito gastrointestinal, se realizan tres anastomosis: pancreatocóntérica, bilioentérica y gastro o duodenoentérica⁴.

Aunque actualmente la mortalidad ha disminuido por debajo del 2%, la morbilidad sigue siendo alta (30-50%) por complicaciones como hemorragia, fístula pancreática,

retraso en el vaciamiento gástrico y abscesos intraabdominales. Las complicaciones relacionadas con esta cirugía pueden ser intraoperatorias y postoperatorias. La hemorragia es la complicación intraoperatoria más frecuente y puede ocurrir en múltiples sitios durante varias fases de la movilización y/o resección, por lo que un adecuado control vascular es clave para el éxito técnico de esta cirugía⁴. Particularmente, la fístula pancreática postoperatoria es la complicación postoperatoria más frecuente y con mayor relevancia clínica en esta cirugía, por lo que gran parte de los estudios y de la evidencia actual se ha enfocado en las diferentes estrategias que ayudan a prevenir su aparición. Dentro de las estrategias que se han propuesto con mayor utilidad se hallan las siguientes: predecir el riesgo preoperatorio con escalas validadas (*Fistula Risk Score*), uso de *stent* pancreático externo, retiro temprano del drenaje intraabdominal y diferentes métodos de reconstrucción, como la pancreatoyeyunoanastomosis y la anastomosis ductomucosa tipo Blumgart. También se han podido dilucidar algunas otras estrategias que anteriormente se utilizaban de forma rutinaria y que hoy se sabe que no son útiles o que incluso pudieran tener peores resultados, como el uso rutinario de octreotida, adhesivos tisulares quirúrgicos, parches de omento, la colocación rutinaria de drenajes intraoperatorios o su retiro prolongado una vez que se ha descartado la presencia de fístula mediante los niveles de amilasa del drenaje⁵.

El beneficio de la cirugía de mínima invasión (laparoscópica, robótica) aún es controversial. Aunque se ha asociado a menor sangrado, menor dolor postoperatorio y menos días de estancia hospitalaria que la cirugía abierta, las tasas de mortalidad y complicaciones mayores y los resultados oncológicos a largo plazo no son superiores y requiere una larga curva de aprendizaje, por lo que únicamente se recomienda realizarla en centros de alto volumen y por parte de cirujanos con una larga experiencia^{3,4}. En casos de tumores RL, frecuentemente se realizan resecciones vasculares para poder lograr adecuados márgenes quirúrgicos negativos. En contraste con las resecciones arteriales que se asocian a mayor morbilidad perioperatoria, las resecciones venosas han demostrado beneficios en términos oncológicos, aunque únicamente se deben realizar en centros de alta experiencia que puedan manejar de forma inmediata las complicaciones asociadas a este tipo de resecciones³.

El cáncer del cuerpo y cola del páncreas es menos frecuente, y el procedimiento quirúrgico para este tipo de tumores es la pancreatectomía distal con esplenectomía. Se ha demostrado que este tipo de cirugía puede lograr márgenes quirúrgicos negativos y asegurar una linfadenectomía de al menos 12 ganglios regionales. La morbilidad y mortalidad es significativamente menor que la de la

PD, ya que es una cirugía relativamente más fácil⁴. Sin embargo, estos pacientes suelen tener una enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico, debido a que no se obstruye la vía biliar de forma temprana y, por lo tanto, no se produce ictericia. Además, frecuentemente estos tumores van creciendo sin obstáculos debido a las pocas estructuras anatómicas vecinas que pudieran ocasionar síntomas por compresión³. A diferencia de lo que ocurre en los tumores benignos o premalignos, en los cuales la pancreatectomía distal laparoscópica ha demostrado superioridad sobre la cirugía abierta, en el cáncer de páncreas distal, la cirugía laparoscópica puede tener algunas desventajas para obtener márgenes de resección adecuados, como dificultades técnicas, imposibilidad para palpar con exactitud el parénquima o el tumor y dificultades para el cierre del muñón pancreático. Aunque una revisión sistemática reportó menores sangrado y estancia hospitalaria, muchos cirujanos prefieren un abordaje abierto convencional que asegure márgenes de resección adecuados⁴. De igual forma, la principal complicación en esta cirugía es la fístula pancreática postoperatoria (5-40%); incluso se han reportado tasas mayores que en la PD, debido al método de cierre del muñón pancreático proximal, pero cuando se llega a presentar, suele ser clínicamente menos grave⁵.

Tratamiento médico sistémico preoperatorio y postoperatorio

No cabe duda de que el tratamiento sistémico con quimioterapia cobra un papel importante en el manejo multidisciplinario de estos pacientes. Desde el estudio CONKO-001, en el cual se demostró un beneficio en la sobrevida global con el uso de gemcitabina adyuvante, y posteriormente el estudio ESPAC-4 con el uso de gemcitabina + capecitabina, han surgido nuevos esquemas que hoy en día se consideran el estándar de tratamiento adyuvante^{1,3}. El tratamiento con FOLFIRINOX modificado es el esquema recomendado para los pacientes con buen estado funcional de forma posterior a la resección quirúrgica. La terapia con gemcitabina + capecitabina se reserva para pacientes sin un adecuado estado funcional o que presentan contraindicaciones para FOLFIRINOX modificado. Por lo tanto, se debe buscar siempre ofrecer un tratamiento adyuvante a los 28-59 días de la cirugía, siempre y cuando las condiciones postoperatorias del paciente lo permitan⁴. Por otro lado, se recomienda terapia neoadyuvante en aquellos pacientes con enfermedad RL, y la controversia actual es si ofrecer o no terapia neoadyuvante a los pacientes con ER. Tradicionalmente, se ha sugerido la resección quirúrgica inmediata en los pacientes con ER, pero recientemente se han publicado los

resultados a largo plazo del estudio PREOPANC, un ensayo clínico aleatorizado que ha comparado pacientes sometidos a una resección quirúrgica inmediata contra la terapia neoadyuvante (gemcitabina) seguida de cirugía, en donde se ha reportado un beneficio en el grupo de neoadyuvancia (*hazard ratio* [HR]: 0.73; $p = 0.025$), con una diferencia en la supervivencia global del 14.5% en ambos grupos (20.5% en la neoadyuvancia vs. 6.5% en la cirugía inmediata). Además, en el análisis por subgrupos se demostró por primera vez un beneficio en la supervivencia global en los pacientes con ER con la quimioterapia neoadyuvante (HR: 0.79) al comparar con la cirugía inmediata. Algunos de los beneficios de la terapia neoadyuvante que se reportaron fueron los siguientes: mayor tasa de resección R0, menor tasa de ganglios positivos y menor invasión perineural y perivascular⁶. Actualmente existen mejores esquemas de quimioterapia y se espera que la evidencia en un futuro (por ejemplo, el estudio PREOPANC-2 con FOLFIRINOX) permita aclarar el beneficio de la terapia neoadyuvante en los pacientes con ER.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA PANCREATITIS CRÓNICA

Existen diversos problemas clínicos en los pacientes con pancreatitis crónica, pero el dolor es el síntoma que mayormente afecta a la calidad de vida y se presenta como el síntoma inicial más frecuente (se reporta hasta en un 70% de los pacientes con este padecimiento de forma inicial y en un 100% a lo largo de la historia natural de la enfermedad). La fisiopatología es compleja y se ha sugerido que la propia inflamación del parénquima pancreático, fenómenos de sensibilización a nivel del sistema nervioso central y la obstrucción e hipertensión del conducto pancreático (CP) contribuyen como posibles factores asociados al dolor crónico². El primer paso siempre es iniciar con un manejo médico mediante analgésicos escalándolos según el esquema universal de la Organización Mundial de la Salud. Posteriormente, si existe falla terapéutica, se deben considerar los procedimientos más invasivos, como la terapia endoscópica y/o quirúrgica. Tradicionalmente se ha utilizado un tratamiento escalonado, de lo menos invasivo a lo más invasivo, con el uso de analgésicos opiáceos, seguido de múltiples intervenciones endoscópicas y, como último recurso, la cirugía. Sin embargo, nuevos estudios han demostrado que se produce un mejor control del dolor a largo plazo con la cirugía temprana. En el estudio ESCAPE, un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, se demostró que someter a los pacientes con uso de opioides por dolor severo a una cirugía temprana (2-6 meses posteriores al uso de opioides) como primer abordaje

terapéutico conllevaba un mejor control del dolor a los 18 meses (37 vs. 49 puntos en la escala de dolor de Izbicki; $p = 0.02$) y a un menor número de intervenciones (1 vs. 3; $p = 0.001$) al comparar con un abordaje terapéutico escalonado mediante endoscopia. Además, de forma contraria a lo que se pudiera pensar, la cirugía temprana no se asoció a mayor tasa de mortalidad, complicaciones, readmisión hospitalaria, insuficiencia pancreática o menor calidad de vida. Por otro lado, en estudios previos se ha demostrado que el tiempo desde el inicio del dolor hasta el momento de la cirugía es un factor que impacta significativamente en el control del dolor, probablemente debido a cambios de la sensibilización central por el dolor crónico⁷. El beneficio de la cirugía temprana sobre un primer manejo endoscópico probablemente se pueda explicar porque la cirugía no sólo disminuye la hipertensión intraductal con un adecuado drenaje del CP, sino que también remueve el tejido inflamado que induce las alteraciones neurales y provoca el dolor. Otro punto importante a considerar a favor de la cirugía es el riesgo incrementado de desarrollar cáncer de páncreas en los pacientes con pancreatitis crónica; se reporta que este riesgo puede ser de hasta 6 y 11 veces más en algunos metaanálisis, por lo que el tratamiento quirúrgico temprano está indicado cuando la sospecha de malignidad es alta. Algunos factores que siempre deben considerarse como banderas rojas para malignidad son la ictericia, el dolor severo, la pérdida de peso y una diabetes de reciente aparición².

Tipos de procedimientos quirúrgicos

El tipo de cirugía depende de varios factores, como la anatomía propia del páncreas, la presencia de un agrandamiento de la cabeza del páncreas (> 4 cm) o de masas inflamatorias, la dilatación del CP (> 5 mm), los pseudoquistes, las calcificaciones, la estenosis, la cronicidad de la enfermedad y las preferencias del paciente y del cirujano. En general, se dividen en procedimientos resectivos, derivativos y mixtos. Los procedimientos resectivos están indicados en casos de pancreatitis crónica con agrandamiento de la cabeza del páncreas, y se busca aliviar el dolor y la descompresión de los órganos adyacentes. Las opciones quirúrgicas son la PD convencional (procedimiento de Whipple) o la resección parcial de la cabeza del páncreas (procedimiento de Berne/Beger). Ambos procedimientos son igual de efectivos para el control del dolor y presentan una incidencia de complicaciones similar; sin embargo, las resecciones parciales se han asociado a mejor calidad de vida, menor estancia hospitalaria y a una recuperación más temprana^{8,9}. La PD es el procedimiento resectivo que con mayor frecuencia se realiza en el tratamiento

quirúrgico de masas inflamatorias cuando existe duda de la presencia de malignidad. El procedimiento de Frey es un procedimiento mixto, que consiste en realizar la resección parcial de la cabeza del páncreas, junto con la incisión y drenaje del CP mediante una pancreatoyeyunoanastomosis lateral, por lo que su principal indicación es cuando existe un agrandamiento de la cabeza del páncreas asociado a una dilatación importante del CP. Las resecciones distales de la cola del páncreas se utilizan raramente y conllevan un mayor riesgo de diabetes^{2,9}. La pancreatectomía total con trasplante autólogo de islotes de Langerhans no está ampliamente disponible y sus indicaciones son muy específicas, como en pacientes con pancreatitis crónica sin CP dilatado, refractarios al tratamiento médico, endoscópico y/o quirúrgico⁸. Adicionalmente, se sugiere considerarla en casos de pancreatitis crónica hereditaria, en donde se busca la prevención de la transformación maligna, ya que este padecimiento confiere un riesgo incrementado de hasta 70 veces para el cáncer de páncreas².

Los procedimientos derivativos y/o mixtos están indicados cuando existe una dilatación del CP sin la presencia de agrandamiento de la cabeza del páncreas^{8,9}. Como se ha mencionado anteriormente, parece ser que la cirugía es la opción más efectiva en estos pacientes, y se puede reservar el manejo endoscópico y/o litotricia como alternativas⁷. Sin embargo, a pesar de la evidencia actual, en la práctica clínica muchos de estos pacientes aún son referidos a un tratamiento endoscópico y posteriormente a cirugía como un abordaje escalonado. La pancreatoyeyunostomía lateral (Puestow o Partington-Rochelle) y el procedimiento de Frey son las cirugías que se realizan con mayor frecuencia. Ambos procedimientos demuestran ser igual de efectivos para el control del dolor y no existe una recomendación oficial sobre qué procedimiento quirúrgico se debe realizar en estos pacientes, decisión que se releva a la preferencia del cirujano^{8,9}. Históricamente, estos pacientes eran tratados mediante una pancreatoyeyunostomía lateral de Partington-Rochelle (Puestow modificada), que es el procedimiento que más frecuentemente se describe en la literatura médica. Esta cirugía consiste en la apertura longitudinal del CP de la cola del páncreas hacia los vasos mesentéricos y posteriormente se realiza la pancreatoyeyunoanastomosis del CP previamente abierto con un asa yeyunal en Y de Roux⁹.

Complicaciones locales relacionadas con la pancreatitis crónica

Las colecciones líquidas y/o pseudoquistes se presentan hasta en un tercio de los pacientes y sólo requieren tratamiento cuando se sospecha que son la causa de la

sintomatología. Otros autores mencionan que un tamaño > 4 cm y que persistan durante más de 3-6 meses son también indicaciones para ofrecer un manejo de esta complicación local. En estos casos se recomienda como primer abordaje el manejo endoscópico, mediante un drenaje transmural, con la colocación de prótesis plásticas o metálicas. Esto ha demostrado ser más efectivo que la cirugía, y se asocia a mejor calidad de vida, con menor estancia hospitalaria y menores costos¹⁰. El tratamiento quirúrgico se reserva para la minoría de casos que han fallado a la terapia endoscópica. Un escenario complejo, pero afortunadamente poco frecuente, es la presencia de un CP desconectado. En estos casos, al igual que ante la presencia de colecciones, se prefiere el abordaje endoscópico con la colocación transpapilar de una prótesis pancreática antes que el manejo quirúrgico, que se reserva únicamente para casos refractarios con falla a la terapia endoscópica².

El manejo de las estenosis biliares actualmente es endoscópico, con el uso de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y la colocación de endoprótesis biliares. Se debe ofrecer tratamiento en casos de estenosis biliar con ictericia, colangitis o colestasis prolongada (mayor de un mes), con el objetivo de reducir el riesgo de cirrosis biliar. Sin embargo, antes de realizar cualquier terapia endoscópica, se debe descartar con seguridad la presencia de malignidad o de alguna masa inflamatoria, ya que si éste fuera el caso, el tratamiento quirúrgico sería lo indicado¹⁰. Únicamente en casos donde no es posible la derivación por vía endoscópica y existe dolor severo o complicaciones locales adicionales, la resección quirúrgica está indicada².

CONCLUSIONES

El principal nicho de la cirugía pancreática sigue siendo el cáncer de páncreas, a pesar de que es una enfermedad en donde sólo el 10% de los pacientes son candidatos a resección en el momento del diagnóstico. Sin embargo, el aumento en la incidencia de este tipo de cáncer en los últimos años, el advenimiento de la neoadyuvancia, las modalidades de resección venosa y/o arterial, así como la centralización y el manejo multidisciplinario, parecen incrementar el número de pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento quirúrgico. Por otro lado, la cirugía en los pacientes con pancreatitis crónica está indicada cuando existen grandes masas inflamatorias, estenosis o calcificaciones distales, dilatación importante del CP y cuando el riesgo de malignidad es alto. Los diferentes procedimientos resectivos, derivativos o mixtos dependen de las características individuales de

cada paciente. Todavía falta realizar muchos avances en este tipo de pacientes con enfermedad pancreática maligna y benigna, por lo que los esfuerzos y la evidencia que se van acumulando deben enfocarse en mejorar su supervivencia y calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;326(9):851-62.
2. Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10249):499-512.
3. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395(10242):2008-20.
4. Tonini V, Zanni M. Pancreatic cancer in 2021: What you need to know to win. *World J Gastroenterol*. 2021;27(35):5851-89.
5. Kawaida H, Kono H, Hosomura N, et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3722-37.
6. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(11):1220-30.
7. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, et al. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(3):237-47.
8. Löhner JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99.
9. Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, et al. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2020;20(2):149-57.
10. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019;51(2):179-93.

Perspectiva de la cirugía para la hipertensión portal en México

Aída Yolanda Pérez-Córdova Fernández, Eduardo García-Ochoa, María Alicia Ramírez-Figueroa y Miguel Ángel Mercado

INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal y su tratamiento quirúrgico fueron temas de gran interés para las áreas de investigación médico-quirúrgica durante la segunda mitad del siglo XX. En el marco de este periodo hubo un desarrollo exponencial de técnicas quirúrgicas, así como una generación completa de cirujanos que construyeron las bases para la comprensión y entendimiento de esta enfermedad. Sin duda alguna, todos estos antecedentes tuvieron un papel fundamental en el desarrollo de la cirugía moderna. En el siglo XXI los procedimientos quirúrgicos para la hipertensión portal han sido desplazados por estrategias terapéuticas menos invasivas y con un rendimiento similar. En la actualidad, las intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de este padecimiento se limitan a casos selectos de pacientes refractarios a las terapias convencionales y sin factores de riesgo para las complicaciones asociadas a la cirugía.

Actualmente, la definición de hipertensión portal comprende el aumento del gradiente de presión portosistémica en cualquier segmento del sistema venoso portal, que puede originarse por alteraciones prehepáticas (trombosis de la vena porta o la esplénica), alteraciones posthepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o causas intrahepáticas no cirróticas (esquistosomiasis, síndrome de obstrucción sinusoidal), siendo la cirrosis hepática su causa más común¹. Este aumento de la presión portal se considera como hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) cuando el gradiente de presión venosa hepática es ≥ 10 mmHg². Es éste el umbral de presión a partir del cual la hipertensión portal conlleva la formación de várices esofagogástricas, circulaciones colaterales retroperitoneales y periportales, hiperesplenismo, ascitis con bajo gradiente de albúmina sérica y peritonitis bacteriana espontánea, entre otros.

Generalmente, las várices requieren de gradientes de presión venosa > 12 mmHg para su rotura y sangrado y en algunos casos presentan una descompensación clínica

secundaria (ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía) asociada con altas tasas de morbimortalidad. Por este motivo, el sangrado variceal suele considerarse la complicación directa más importante de la hipertensión portal³.

La hipertensión portal se correlaciona con la puntuación de Child-Pugh, mientras que la gravedad de la insuficiencia hepática es el principal determinante del pronóstico en los pacientes con hemorragia variceal. Dicho esto, el gradiente de presión venosa hepática tiene mejor precisión diagnóstica para la predicción de descompensación que la puntuación *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) y Child-Pugh, mientras que el MELD es una herramienta mejor para predecir la supervivencia en los pacientes descompensados².

ANTECEDENTES

Durante toda la segunda mitad del siglo XX, el tratamiento de la hipertensión portal hemorrágica (HPH) fue una de las principales áreas de interés de la investigación médico-quirúrgica. A lo largo de este periodo, se desarrollaron un gran número de técnicas quirúrgicas (derivaciones y procedimientos de desvascularización), con numerosas publicaciones que apoyaban o rechazaban su implementación como tratamiento. De forma general, las derivaciones se pueden clasificar y dividir en totales (desviación en su totalidad del flujo portal hacia la circulación sistémica, ya sea portocava, esplenorrenal proximal, mesocava, etc.), parciales (derivación portomesocava de bajo diámetro) y selectivas (esplenorrenal distal y esplenocava)⁴.

Poco después de la implementación de la derivación portocava en 1948, se desarrollaron otras opciones, como las derivaciones esplenorreñales centrales y mesocavas. Todas se asociaron con bajas tasas de hemorragia recurrente, pero frecuentemente a expensas de desarrollar una encefalopatía o insuficiencia hepática. La derivación más estudiada es la esplenorrenal distal selectiva (DSRS) desarrollada por W. Dean Warren. Se diseñó para

descomprimir selectivamente las áreas esplénica y esofagogastrica, mientras se mantiene el flujo sanguíneo portal mesentérico al hígado. Su principal desventaja, sin embargo, es la pérdida de selectividad y la función tardía como derivación total⁵.

Para la década de 1980 se habían desarrollado una gran cantidad de alternativas terapéuticas. Desde entonces el arsenal terapéutico de la HPH incorporaba desde alternativas tan sencillas como el uso de medicamentos por vía oral hasta la implementación de cirugías complejas y desafiantes como el trasplante hepático. Durante muchos años, cada modalidad de tratamiento demostró beneficios para cierto tipo de pacientes, pero ninguna estrategia presentaba una evidencia contundente de superioridad terapéutica cuando se analizaban todos los subconjuntos de pacientes con HPH⁵.

En la década de 1990 se llevaron a cabo grandes esfuerzos para determinar los esquemas terapéuticos que permitieran los mejores resultados para cada grupo de pacientes. Se aceptaba que los resultados quirúrgicos óptimos se presentaban en pacientes que habían sido adecuadamente seleccionados y que tenían un bajo riesgo de resangrado y encefalopatía postoperatoria. Del mismo modo, la indicación más adecuada para la escleroterapia era la presencia de un episodio hemorrágico agudo, mientras que los fármacos β -bloqueadores se reservaban para casos con indicación de profilaxis (para aquellos pacientes que nunca habían presentado un episodio de sangrado). El uso de trasplantes hepáticos se reservaba para los pacientes con enfermedad hepática portal y progresiva. Durante este periodo, los procedimientos quirúrgicos de elección para la HPH consistían en preservar el flujo hepático y, en consecuencia, su función. Estos procedimientos son principalmente derivaciones selectivas (Warren), derivaciones portosistémicas de bajo diámetro y desvascularizaciones esofagogastricas extensas (Sugiura-Futagawa)⁶.

En un estudio retrospectivo realizado en nuestra institución entre los años 1988 y 1993 fueron operados 112 pacientes Child A que cumplían con los criterios de selección y se evaluaron los resultados de la operación (mortalidad operatoria, resangrado, encefalopatía, mortalidad tardía, supervivencia y cambios en el flujo sanguíneo portal). Se encontró una diferencia entre las operaciones descritas anteriormente; en cuanto a la encefalopatía, fue mayor en el grupo con derivaciones mesocavas de bajo diámetro; el resangrado postoperatorio y la supervivencia fueron comparables con las diferentes opciones quirúrgicas utilizadas⁶.

A lo largo de los años se han desarrollado una gran cantidad de operaciones derivativas y ablativas; en general, todas han demostrado una gran eficacia para el

control de la hemorragia y las selectivas, una baja frecuencia de encefalopatía con una adecuada calidad de vida postoperatoria⁷.

De forma paralela al desarrollo de las derivaciones quirúrgicas, los procedimientos de desvascularización han experimentado un desarrollo importante en el manejo de la HPH, y desde entonces ambas técnicas han sido desafiadas por las opciones de tratamiento emergentes⁸. El radiólogo intervencionista tiene la posibilidad de crear una derivación portosistémica utilizando un abordaje transyugular (derivación portosistémica intrahepática transyugular [TIPS]), mientras que el endoscopista tiene la opción de realizar una escleroterapia por inyección o, más recientemente, una ligadura con banda⁸.

En la década de 1980 la DSRS se comparó con la escleroterapia y mostró una menor tasa de hemorragias recurrentes, pero la misma supervivencia. En la década de 1990 se comparó la derivación con el trasplante de hígado; en general, los resultados a largo plazo de la derivación fueron inferiores a los del trasplante, aunque en una población muy seleccionada tuvo mejores resultados. A finales de la década de 1990, la derivación selectiva también se comparó con la TIPS en pacientes con enfermedad Child-Pugh A, con resultados similares. Tanto el procedimiento de Warren como la TIPS demostraron ser factibles como terapias puente antes del trasplante de hígado⁹.

Poco después, desde el año 2000, el uso generalizado de la ligadura de várices con bandas y la farmacoterapia de apoyo parece haber relegado las derivaciones quirúrgicas a un tratamiento secundario. En México comúnmente se han utilizado tres operaciones: la DSRS, la desvascularización esofagogastrica extensa con esplenectomía utilizando un abordaje torácico y abdominal en dos tiempos (procedimiento de Sugiura-Futagawa), que luego evolucionó a una desconexión porto-ácigos completa sin esplenectomía y transección esofágica, y la derivación portosistémica de pequeño diámetro (funciona de manera similar a la TIPS)¹⁰. De acuerdo con un estudio realizado en un centro de alto volumen de referencia en México en pacientes sometidos a cirugía para HPH, tanto la DSRS como la desconexión porto-ácigos completa se asociaron a resultados favorables con bajas tasas de morbilidad. Las tasas de mortalidad fueron bajas (2.7%), los resultados a largo plazo fueron aceptables (tasa de encefalopatía: 6%; tasa de nuevas hemorragias: 6%) y la supervivencia fue buena¹¹.

En un ensayo clínico prospectivo controlado en cinco centros de EE.UU. que involucró a 140 pacientes con enfermedad de Child-Pugh A o B, aleatorizados a DSRS o TIPS, no hubo diferencias significativas en el resangrado (5.5 y 10.5%, respectivamente) o el primer evento de encefalopatía. La supervivencia también fue la misma, a

pesar de que la tasa combinada de trombosis, estenosis y necesidad de reintervención fue mucho más baja después de la permeabilidad para la DSRS (11%) que para la TIPS (82%)⁹.

Adicionalmente, diversas series individuales han sido de gran utilidad para obtener información sobre la elección del procedimiento y los factores que influyen en el resultado. Una evaluación de un procedimiento de Sugiura modificado tuvo una tasa de mortalidad operatoria del 7%, con una tasa de nuevas hemorragias del 7%. Los autores propusieron la desvascularización modificada como terapia de rescate para pacientes que no son candidatos para la derivación selectiva, la TIPS o el trasplante. En una revisión de la experiencia de 34 años con cirugía de derivación selectiva en un centro de Miami (EE.UU.) se demostraron tasas de supervivencia a los 5, 10 y 20 años del 58.9, el 34.4 y el 12.5%, respectivamente. El sangrado recurrente ocurrió en el 12% de los pacientes y la encefalopatía, en el 13.4%⁵.

En nuestra institución, a lo largo de un periodo de cinco décadas, que concluyeron en los primeros años del siglo XXI, se llevaron a cabo más de 1,000 procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la hipertensión portal. Las operaciones se clasificaron como procedimientos de preservación del flujo sanguíneo portal (derivaciones selectivas y desvascularización) o derivaciones totales. En la última década de este periodo, sólo los pacientes de bajo riesgo (Child-Pugh A) fueron seleccionados para cirugía. Originalmente se observó un amplio espectro de resultados en el grupo de derivación total, con una alta tasa de encefalopatía (40%). Para los procedimientos de preservación del flujo sanguíneo portal, la tasa de mortalidad fue del 2.7%, con una tasa de encefalopatía postoperatoria del 6% en el grupo de derivación. La desvascularización tuvo la tasa más baja de encefalopatía (2%) con una tasa de hemorragia recurrente del 6%. La conclusión principal de estos años de experiencia es que las cirugías deben realizarse en pacientes muy seleccionados (Child-Pugh A), eligiendo el tipo de operación (derivación selectiva o desvascularización) de acuerdo con las características individuales de cada paciente¹².

En años recientes se ha sustituido la cirugía de la hipertensión portal por la ligadura con bandas y, en pacientes seleccionados, el trasplante hepático (alrededor de 45 pacientes por año) en nuestra institución. Son muy pocos los pacientes seleccionados para tratamiento quirúrgico: aquéllos refractarios al tratamiento endoscópico con clasificación Child-Pugh A, bajo puntaje MELD y buena función pulmonar y renal.

Resulta importante mencionar que el tratamiento quirúrgico aún debe considerarse en pacientes con hígados «normales», por ejemplo, en aquéllos con esquistosomiasis

y otras causas de hipertensión portal prehepática; sin embargo, pocos cirujanos hoy en día han recibido formación o están familiarizados con el tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal, por lo que frecuentemente la opción de llevar a cabo esta cirugía es limitada o, en muchos casos, descartada completamente⁵.

El Consenso Mexicano de Hipertensión Portal, en 2013, en su guía de práctica clínica, incluye las siguientes recomendaciones relacionadas con la cirugía como tratamiento:

- La derivación quirúrgica y la TIPS son las alternativas terapéuticas de elección ante la falla del tratamiento farmacológico y/o endoscópico en profilaxis secundaria, dependiendo de la reserva hepática.
- La derivación quirúrgica puede ser una opción viable en los pacientes cirróticos estables (Child-Pugh A). Para optar por esta maniobra, el centro donde se realice debe contar con la experiencia necesaria para la realización de cualquiera de las dos cirugías.
- La TIPS se utiliza como terapia de rescate para prevenir el resangrado variceal¹.

Los recientemente actualizados criterios de Baveno VII dividen el abordaje terapéutico de los pacientes con HPCS de acuerdo con la presencia o ausencia de descompensación (encefalopatía, ascitis, sangrado variceal). En pacientes con HPCS compensada, el objetivo inicial del manejo debe ser la prevención de descompensaciones y se realiza mediante el uso de fármacos β -bloqueadores no selectivos (carvedilol, propanolol, nadolol). En caso de contraindicación o intolerancia a este tipo de fármacos, se recomienda la ligadura con banda endoscópica como una estrategia de prevención. En pacientes con sangrado variceal activo, el abordaje recomendado es a partir del uso de fármacos vasoactivos (terlipresina, somatostatina, octreotida) y el manejo endoscópico (ligadura o ablación) dentro de las primeras 12 h¹³.

El uso de TIPS preventivas con *stents* recubiertos de politetrafluoroetileno (PTFE) dentro de las primeras 72 h (idealmente < 24 h) está indicado en pacientes con hemorragia por várices esofágicas y várices gastroesofágicas tipo 1 y 2 que cumplen cualquiera de los siguientes criterios:

- Clase Child-Pugh C < 14 puntos.
- Clase Child-Pugh B > 7 puntos con sangrado activo en la endoscopia inicial.
- Gradiente de presión venosa hepática > 20 mmHg en el momento de la hemorragia.

En escenarios de sangrado de várices refractarias, el taponamiento con balón o los *stents* metálicos autoexpandibles deben utilizarse como terapia puente a un tratamiento más definitivo como las TIPS recubiertas de PTFE¹³.

Finalmente, la recomendación de llevar a cabo un trasplante hepático está indicada en pacientes con cirrosis descompensada o en pacientes con un Child-Pugh ≥ 14 , una puntuación MELD > 30 y lactato > 12 mmol/l, en los cuales el uso de TIPS únicamente tiene utilidad como una estrategia puente¹³.

La cirugía de hipertensión portal ha tenido un papel preponderante en el desarrollo de la cirugía moderna. Las diferentes cirugías que previamente constituían la base para el tratamiento de esta enfermedad han desaparecido paulatinamente del ámbito médico debido a que en ensayos prospectivos aleatorizados multicéntricos no han demostrado superioridad respecto a estrategias menos invasivas. El papel de la cirugía continúa siendo redefinido con el advenimiento de nuevas técnicas de radiología intervencionista y avances en el tratamiento no quirúrgico de la hipertensión portal; sin embargo, la importancia de la cirugía como pionera en la búsqueda y expansión de conocimientos en torno a esta enfermedad es innegable y, sin duda alguna, prevalecerá como una importante directriz para el desarrollo y aplicación de futuras estrategias terapéuticas para la hipertensión portal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Narváez-Rivera R, Cortez-Hernández C, González-González J, et al. Consenso Mexicano de Hipertensión Portal. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78(2):92-113.
2. Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? *J Hepatol.* 2020;72(4):774-84.
3. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2011;53(4):762-8.
4. Mercado MA. Hipertensión portal: estado actual del manejo multidisciplinario. *Rev Invest Clin.* 2000;52(2):185-93.
5. Mercado MA. Surgical treatment for portal hypertension. *Br J Surg.* 2015;102:717-8.
6. Orozco H, Mercado MA. Surgery for portal hypertension in 1994. En: Bosch J, Groszmann JR, editores. *Portal Hypertension. Pathophysiology And Treatment.* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994. p. 180-6.
7. Mercado MA, Takahashi T, Rojas G, et al. Surgery in portal hypertension. Which patient and which operation? *Rev Invest Clin.* 1993;45:329-37.
8. Wolff M, Hirner A. Surgical treatment of portal hypertension. *Zentralbl Chir.* 2005;130:238-45.
9. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, et al; DIVERT Study Group. Distal spleno-renal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2006;130:1643-51.
10. Mercado MA, Orozco H, Chan C, et al. Surgical treatment of non-cirrhotic presinusoidal portal hypertension. *Hepatogastroenterology.* 2004;51:1757-60.
11. Orozco H, Mercado MA. The evolution of portal hypertension surgery: lessons from 1000 operations and 50 years' experience. *Arch Surg.* 2000;135:1389-93.
12. Orozco H, Mercado MA. Rise and downfall of the empire of portal hypertension surgery. *Arch Surg.* 2007;142:219-21.
13. De Franchis R, Bosch J, García-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2021;76:959-74.

Cómo influye la dieta en la microbiota: ¿somos lo que comemos?

José Ramón Nogueira de Rojas

La microbiota se define como un grupo de microorganismos que viven en un entorno determinado. El término incluye bacterias, hongos, protozoarios y virus. Se encuentra en varios ecosistemas, como el suelo, las aguas de un río, el mar, etc. También se usa para referirse al conjunto de microorganismos que se encuentran en el cuerpo de animales y plantas (microbiota intestinal, microbiota oral, etc.).

El microbioma es la colección completa de genes de todos los microbios en una comunidad. El microbioma humano (todos los genes de nuestros microbios) se puede considerar una contraparte del genoma humano (todos nuestros genes).

Cada uno de nosotros tenemos una microbiota única y un microbioma único. Los microbios que viven en el cuerpo están determinados por lo que está expuesto y estas colonias están en constante cambio.

La geografía, la manera de nacer (la microbiota es diferente si se nace por vía vaginal que por cesárea), el estado de salud, el estrés, la dieta, la edad, el sexo y todo lo que se toca afectan a la composición de la microbiota.

Lo que comemos influye mucho en la estructura y composición de las comunidades microbianas del intestino. La primera prueba de ello se obtuvo mediante la comparación de muestras de microbiota fecal de distintas especies de mamíferos. La microbiota de los herbívoros se diferencia claramente de la de los omnívoros o los carnívoros exclusivos. Por tanto, la dieta habitual parece ser el principal determinante de la composición microbiana intestinal cuando se comparan muestras de distintas especies. Así, la microbiota fecal humana es similar a la de especies de primates omnívoros. La variedad de alimentos de la dieta omnívora y el estilo de vida libre de nuestra especie son probablemente los principales factores que afectan a la composición de la microbiota intestinal humana.

Este dato cobra gran importancia cuando existen diferencias entre la dieta de distintas poblaciones humanas. En estudios realizados en la etnia hazda, en Tanzania, un

pueblo de cazadores y recolectores con una dieta rica en fibra (frutas, raíces y tubérculos) y muy baja en grasas, se encontró una microbiota muy diversa y rica en la que predominaba el género *Prevotella*, modelo de bacterias adaptadas a recuperar la energía y los nutrientes de alimentos ricos en fibra vegetal. Resultados similares se han observado en etnias amazónicas de Brasil y Perú. En cambio, las sociedades industrializadas tienen un predominio de *Bacteroides*, por el consumo de alimentos proteicos y grasa, que presentan un elevado contenido energético. Especial interés tiene el estudio de Di Filippo, et al.¹, que comparó la microbiota de niños africanos (de Burkina Faso) con la de niños europeos (de Italia). Los primeros tenían mayor presencia de especies del género *Prevotella*, menor abundancia de especies de *Bacteroides*, mayor diversidad microbiana y mayor producción de ácidos grasos de cadena corta. Es razonable especular que la dieta agraria de Burkina Faso (rica en carbohidratos complejos, fibra y proteína no animal) en comparación con la dieta occidental (rica en proteínas y grasas animales, azúcares y almidones y pobre en fibra) tiene un papel determinante en las diferencias observadas.

Por lo tanto, el incremento de la ingesta alimentaria de proteínas y grasa animal, junto con la ausencia del consumo de fibra dietética, aumenta la abundancia de microorganismos tolerantes de las sales biliares (*Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*) y disminuye los niveles de especies que metabolizan los carbohidratos complejos de los vegetales (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*). Por el contrario, el consumo abundante de fibra dietética, frutas, verduras y otros vegetales se asocia con incrementos importantes de las especies fermentativas. En conclusión, la mayor proporción de *Prevotella* en la microbiota intestinal del humano adulto es un marcador de regímenes dietéticos propios de áreas rurales y cultura agraria, mientras que una mayor proporción de *Bacteroides* se asocia con residencia en regiones industrializadas y hábitos dietéticos propios de la vida urbana².

La dieta variada constituye nuestra «medicina básica». La alimentación influye significativamente en nuestro intestino, así como sobre la composición y función de las bacterias que albergamos.

La idea de que la dieta tiene un impacto sobre nuestra salud y de que ésta comienza en el intestino no es nueva: ya Hipócrates, el padre de la medicina, aseguró que «todas las enfermedades comienzan en el intestino» y en 1907 Elie Metchnikoff fue el primero en señalar que disminuir las bacterias nocivas en el intestino y remplazarlas por bacterias lácteas extraídas de alimentos fermentados podría prolongar la vida a través de la salud intestinal.

En el siglo XXI se ha descubierto que, además del componente hereditario asociado a la microbiota intestinal, los factores ambientales vinculados a la dieta y a la toma de medicamentos afectan considerablemente a nuestra microbiota intestinal. En estudios recientes se ha demostrado que nuestra dieta actual, rica en lípidos y azúcares, modifica la microbiota intestinal, lo cual podría explicar el desarrollo concomitante de diabetes tipo 2, obesidad y enfermedades intestinales inflamatorias.

A fin de que la microbiota intestinal pueda preservar la salud humana, se recomienda una alimentación rica en carbohidratos considerados fácilmente accesibles para la microbiota (abundan, por ejemplo, en los cereales integrales, las verduras o las nueces), así como en alimentos fermentados, y consumir menos productos procesados. Más allá de los efectos ya documentados de la fibra alimentaria en la salud intestinal, otros nutrientes como carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas, minerales y compuestos como los polifenoles (alimentos con propiedades antioxidantes) también pueden actuar sobre la microbiota intestinal. Lo que comemos constituye, por tanto, el combustible principal de nuestras bacterias intestinales. «Somos lo que comemos» significa que, en última instancia, «somos lo que nuestras bacterias intestinales hacen con lo que comemos».

Centrarse en la microbiota intestinal por medio de la dieta no sólo es interesante en personas sanas, sino que también puede constituir un auxiliar en el tratamiento médico de personas con una menor diversidad bacteriana. En otras palabras, mantener a través de la dieta un ecosistema intestinal bacteriano rico en términos de géneros de bacterias es un método avalado por la ciencia que permite mejorar nuestro modo de vida³.

La microbiota intestinal se encarga de convertir la fibra de la dieta en carbohidratos simples y ácidos grasos de cadena corta, como los ácidos propiónico, acético y butírico. Los dos primeros se absorben en la circulación portal y el butirato sirve de sustrato energético para los colonocitos. Los ácidos grasos de cadena corta representan el 5-10% de los requerimientos energéticos diarios del ser humano. Además, cumplen dos funciones: proporcionar calorías y actuar como moléculas reguladoras⁴.

Pero no hay que olvidar que no todos reaccionamos de la misma forma a los alimentos. Si tenemos en cuenta que las respuestas del microbioma intestinal a la nutrición son únicas para cada individuo, el enfoque dietético universal deja de ser válido hoy en día, para ser sustituido por un enfoque nutricional personalizado, basado en el microbioma intestinal de cada persona³. El primer problema para aplicar este sistema en nuestro medio es la falta de laboratorios que realicen una identificación de la microbiota individual.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(33):14691-6.
2. Álvarez CG, Guarner F, Requena T, et al. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr Hosp*. 2018;35(6):11-5.
3. European Society of Neurogastroenterology and Motility. Dieta y microbiota intestinal. *Gut Microbiota for Health*. [Internet]. Consultado el 28 de diciembre de 2022.
4. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013;78:240-8.

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: 978-84-19418-64-7

Ref.: 7384AX221

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.

