

XI GASTROTRILOGÍA

**“Los microorganismos
en la salud y enfermedad
gastrointestinal”**

Dr. Aurelio López Colombo

Dr. Miguel Morales Arámbula

Dra. Sandra C. Solórzano Olmos

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco



XI GASTROTRILOGÍA

**“Los microorganismos
en la salud y enfermedad
gastrointestinal”**

Dr. Aurelio López Colombo

Dr. Miguel Morales Arámbula

Dra. Sandra C. Solórzano Olmos

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

CONACYT
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2016/17732

Dr. Aurelio López Colombo
Dr. Miguel Morales Arámbula
Dra. Sandra C. Solórzano Olmos
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

XI Gastrotrilogía: Los microorganismos en la salud y enfermedad gastrointestinal
es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.
La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación
de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,
Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.
Impreso en México. El tiro consta de 500 ejemplares.

1a. edición
© 2017, Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN: 978-607-437-398-1

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C. (AMG),
por: AM EDITORES, S.A. DE C.V. a través de su sello CLAVE EDITORIAL.



DIRECCIÓN DEL PROYECTO

Carlos Herver Díaz, José Eduardo Salinas de la Luz
y Esther Castillo Aguilar

PRODUCCIÓN

Laura Mijares Castellá

ARTE

Armando Cervantes Moreno, Paulina Cordero Mote,
Laura Isabel Soler Navarro y Carolina Alessia Villalobos Pagani

CORRECCIÓN DE ESTILO

Adriana Guerrero Tinoco

PREPRESA

José Luis de la Rosa Meléndez

Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109,
Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120,
Ciudad de México, Tel. 52(55) 5258 0279
ame@ameditores.com
www.ameditores.com

XI GASTROTRILOGÍA

“Los microorganismos en la salud y enfermedad gastrointestinal”

Dr. Aurelio López Colombo

Dr. Miguel Morales Arámbula

Dra. Sandra C. Solórzano Olmos

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

PRÓLOGO

De la relación que el ser humano tiene con otros seres vivos, su relación con los microorganismos ha cobrado especial interés. Esto se debe en gran parte a los avances científicos y tecnológicos que nos han permitido entender más allá de lo que podemos ver. Los microorganismos se encuentran estrechamente relacionados con la vida del ser humano, ya sea porque nos proporcionan un beneficio o porque nos generan algún daño. Sin duda, la alteración de este intrincado ecosistema de microorganismos que comparten nuestro cuerpo contribuye a la patogénesis de múltiples enfermedades.

La XI Gastrotrilogía, que la Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C. organizará en la Ciudad de Guadalajara, estará dedicada al papel que tienen los “Microorganismos en la salud y en la enfermedad gastrointestinal”. Entre otros temas, se abordarán los desafíos que existen para el control de la diversidad y la variabilidad de la microbiota en la salud y enfermedad gastrointestinal; el estado actual del manejo de las hepatitis virales; prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*; impacto de las infecciones en cirrosis hepática; manifestaciones gastrointestinales de la infección por VIH; papel de los microorganismos en los cánceres gastrointestinales.

Vale la pena señalar que este foro será también marco de la reunión del Consenso Mexicano de *Helicobacter pylori*, por lo que además se contará con la presencia de líderes internacionales en el tema.

Los autores, directores del curso y la mesa directiva de la Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C., deseamos que el material que se presenta en este libro sea de mucha utilidad para la toma de decisiones en la práctica clínica cotidiana.

Dr. Aurelio López Colombo
Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C.

DIRECTORES DE CURSO

Dr. Aurelio López Colombo

Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho
Instituto Mexicano del Seguro Social
Puebla, Puebla, México

Dr. Miguel Morales Arámbula

Servicio de Gastroenterología y Endoscopía
Hospital Country 2000
Guadalajara, Jalisco, México

Dra. Sandra Solórzano Olmos

Gastroenterología y Endoscopia. Hospital Mac Bernardette
Guadalajara, Jalisco, México

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

Profesor titular de la Especialidad de Gastroenterología,
Servicio de Gastroenterología,
Jefe de la Clínica de Hígado
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde",
Guadalajara, Jalisco, México

Dra. Samantha Maribel Flores Treviño

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González",
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

Dra. Elvira Garza González

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González",
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

Dr. Octavio Gómez Escudero

Clínica de Gastroenterología y Motilidad
Gastrointestinal, Hospital Ángeles Puebla
Puebla, México

Dra. María Saraí González Huezo

Profesor titular del curso de Especialización en
Gastroenterología y profesor adjunto del curso de Alta
Especialidad de Endoscopía Gastrointestinal, UNAM,
Jefe de Servicio de Gastroenterología
y Endoscopia Gastrointestinal
Ciudad de México, México

Dra. Angélica Hernández Guerrero

Instituto Nacional de Cancerología,
Servicio de Endoscopía
Ciudad de México, México

Dr. Roberto Herrera Goepfert

Departamento de Patología Quirúrgica,
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Dr. Francisco Martín Huerta Iga

Jefe del Servicio de Endoscopía y Fisiología Digestiva
Hospital Ángeles Torreón
Torreón, Coahuila, México

Dra. María Eugenia Icaza Chávez

Gastroenterología, Endoscopía y Motilidad
Gastrointestinal, Práctica Privada en el Hospital
Star Médica de Mérida, Profesor titular del curso de
Gastroenterología de la Universidad Anáhuac Mayab
Mérida, Yucatán, México

Dra. Yelda Aurora Leal Huerta

Unidad de Investigación Médica Yucatán (UIMY)
de la Unidad Médica de Alta
Especialidad de Mérida del Instituto Mexicano
del Seguro Social (IMSS)
Yucatán, México

Dr. Aurelio López Colombo

Dirección de Educación e Investigación en Salud,
Hospital de Especialidades del Centro Médico
Nacional Manuel Ávila Camacho del IMSS
Puebla, Puebla, México

Dr. Héctor Jesús Maldonado Garza

Servicio de Gastroenterología, Hospital
Universitario "Dr. José Eleuterio González",
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

Dr. Mauricio Mora

Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana
Xalapa, Veracruz, México

Dr. Miguel Morales Arámbula

Servicio de Gastroenterología y Endoscopía
Hospital Country 2000
Guadalajara, Jalisco, México

Dra. Eliana Carolina Morel Cerdá

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

Dr. Guillermo I. Pérez Pérez

Doctor en Ciencias, Escuela de Medicina de la
Universidad de Nueva York
NY, Estados Unidos

Dr. Mario René Pineda De Paz

Médico Residente de 3er año de Gastroenterología del
Servicio de Hepatología y Trasplante. Departamento
de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán",
Ciudad de México, México

Dr. Eduardo Prado Orozco

Jefe del Servicio de Endoscopía
Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro
Puebla, Puebla, México

Dr. José María Remes Troche

Jefe del Laboratorio de Fisiología Digestiva
y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas,
Universidad Veracruzana
Facultad de Medicina, Miguel Alemán Valdés
Veracruz, México

Dr. Julio César Reyes Vásquez

Residente de Gastroenterología

Dr. Arnoldo Riquelme

Profesor Asociado, Departamento
de Gastroenterología, Facultad de Medicina Pontificia
Universidad Católica de Chile, Presidente Sociedad
Chilena de Gastroenterología
Santiago de Chile, Chile

Dra. Clara Luz Sampieri Ramírez

Instituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana
Xalapa, Veracruz, México

LISTA DE AUTORES

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Hospital Ángeles Acoxpa
Ciudad de México, México

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

Gastroenteróloga y Neurogastroenteróloga
Unidad de Medicina de Atención Ambulatoria
Villacoapa del HGR. No 2 IMSS
Hospital Ángeles del Pedregal
Ciudad de México, México

Dr. Noe Ayala Haro

Residente de Gastroenterología,
Centro Médico Issemym, Metepec,
Estado de México, México

Dr. Raúl Bernal Reyes

Sociedad Española de Beneficencia
Pachuca, Hidalgo, México

Dra. María Victoria Bielsa Fernández

Universidad Autónoma de Guadalajara,
Facultad de Medicina
Profesor titular del curso de Gastroenterología
y Hepatología
Guadalajara, Jalisco, México

Dr. Francisco Javier Bosques Padilla

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González",
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

Dra. Margarita Camorlinga Ponce

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades
Infecciosas y Parasitarias
UMAE Hospital de Pediatría CMN, Siglo XXI, IMSS
Ciudad de México, México

Dr. Ramón Carmona Sánchez, AGAF

Unidad de Medicina Ambulatoria "Christus Muguerza"
San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Dra. Graciela Elia Castro Narro

Médico Adscrito al Servicio de Hepatología
y Trasplante

Dra. Flora Cruz López

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González",
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui

Jefe del Servicio de Endoscopía, Hospital General
"Dr. Miguel Silva"
Morelia, Michoacán, México

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
Médico Adscrito, Departamento Gastroenterología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”,
Ciudad de México, México

Dra. Sandra Solórzano Olmos
Gastroenterología y Endoscopia. Hospital
Mac Bernardette
Guadalajara, Jalisco, México

Dr. Hiran Noel Tadeo Espinoza
Clínica de Páncreas, Departamento de
Gastroenterología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. 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, México

Dr. Omar Edel Trujillo Benavides
Gastroenterólogo, endoscopía gastrointestinal
Hospital General de Zona 42, IMSS
Puerto Vallarta, Jalisco, México

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Clínica de Páncreas, Departamento de
Gastroenterología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Profesor titular curso de posgrado de
gastroenterología, UNAM
Jefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
Profesor titular de la Especialidad de
Gastroenterología, Servicio de Gastroenterología,
Jefe de la Clínica de Hígado
Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”,
Guadalajara, Jalisco, México

Dr. Felipe Zamarripa Dorsey
Jefe del Servicio de Gastroenterología
Hospital Juárez de México.
Ciudad de México, CDMX

ÍNDICE DE CONTENIDO

- 11** Evolución de la microbiota intestinal y su contribución con la salud
Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu
- 15** ¿Qué ha cambiado en el ambiente?
El papel de la dieta
Dra. María Eugenia Icaza Chávez
- 23** Probióticos y prebióticos
Dr. José María Remes Troche
- 35** Trasplante de microbiota fecal
Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
- 41** Cáncer de esófago y virus
Dra. Angélica Hernández Guerrero
- 43** Esofagitis infecciosas
Dr. Omar Edel Trujillo Benavides
- 47** *Helicobacter pylori*: el balance entre el papel como colonizador y patógeno
Dr. Guillermo I. Pérez Pérez
- 57** Factores genéticos del huésped asociados con cáncer gástrico y Helicobacter Pylori en México
Dra. Flora Cruz López
Dr. Francisco Javier Bosques Padilla
Dr. Héctor Jesús Maldonado Garza
Dra. Samantha Maribel Flores Treviño
Dra. Elvira Garza González
- 63** Recurrencia y reinfección por *H. pylori*
Dra. Yelda Aurora Leal Herrera
Dr. Aurelio López Colombo
- 71** Investigación del cáncer gástrico en México: una prioridad en salud pública
Dra. Clara Luz Sampieri Ramírez
Dr. Mauricio Mora
- 89** Importancia del patólogo en el escrutinio de las lesiones gástricas preneoplásicas
Dr. Roberto Herrera Goepfert
- 95** Patrón de resistencia de antibióticos en *Helicobacter pylori*: la prevalencia en México en 2017
Dra. Margarita Camorlinga Ponce
- 101** Sepsis abdominal
Dr. Eduardo Prado Orozco
- 109** Panorama de las parasitorias intestinales en México
Dra. Sandra Solórzano Olmos
- 117** Manifestaciones gastrointestinales de la infección por VIH
Dr. Felipe Zamarripa Dorsey
- 123** Gastroenteritis infecciosas: ¿existe beneficio de la antibioticoterapia?
Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
- 127** Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado
Dr. Ramón Carmona Sánchez, AGAF
- 135** Tuberculosis intestinal y peritoneal
Dr. Miguel Morales Arámbula
- 139** Papel de la endoscopía en colangitis aguda
Dr. Julio César Reyes Vásquez
Dr. Aurelio López Colombo
- 147** Infecciones en pancreatitis aguda
Dr. Hiran Noel Tadeo Espinoza
Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
- 153** Papel de la microbiota en hígado graso no alcohólico y obesidad
Dr. Raúl Bernal Reyes
- 159** Absceso hepático
Dra. María Victoria Bielsa Fernández
- 165** Impacto de las infecciones en pacientes con cirrosis hepática
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
Dra. Eliana Carolina Morel Cerda

- 173** Diagnóstico, tratamiento y prevención de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*
Dr. Arnoldo Riquelme
- 181** Panorama de la hepatitis E en México
¿Debemos preocuparnos?
Dr. Juan Miguel Abdo Francis
- 185** Retos en el tratamiento de hepatitis C
Dra. María Sarai González Huezo
Dr. Noe Ayala Haro
Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
- 191** Estrategias en infecciones de hepatitis B y C en pacientes pre y post trasplante hepático
Dra. Graciela Elia Castro Narro,
Dr. Mario René Pineda De Paz
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
- 197** Papel de la microbiota en el síndrome de intestino irritable
Dr. Octavio Gómez Escudero
- 209** Enterocolitis eosinofílica: más allá del origen infeccioso
Dr. Francisco Martín Huerta Iga
- 215** Microbiota y cáncer de colon
Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

Evolución de la microbiota intestinal y su contribución con la salud

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

Gastroenteróloga y Neurogastroenteróloga
Unidad de Medicina de Atención Ambulatoria Villacoapa del HGR. No 2 IMSS
Hospital Ángeles del Pedregal
Ciudad de México, México

Los microorganismos en asociación con el ser humano fueron vistos de manera inicial como especies aisladas en un ambiente y ha sido gracias a los avances tecnológicos en secuenciación de la fracción 16S del ribosoma del ARN de algunas bacterias, por la generación de genomas, expresión de genes, expresión de proteínas o por los productos metabólicos de los microorganismos, que actualmente tenemos conocimiento de la enorme diversidad, capacidad funcional y dinámicas del microbioma humano y su asociación con la edad y la salud o enfermedad (1).

En los humanos, el aparato gastrointestinal representa un gran ecosistema microbiano que alberga varios trillones de células de microorganismos, aún más, la microbiota intestinal participa de una manera crítica por lo importante —además de dinámica— que es la maduración, la respuesta inmune, la protección contra patógenos, influencia la proliferación célula-hospedero y vascularización, regula

las funciones endocrinas intestinales, participa en las señalizaciones neurales, en la densidad ósea, provee fuente de energía biogénica donde 5 a 10% de la energía requerida del hospedero es producida por los microorganismos, participa en la biosíntesis de vitaminas y neurotransmisores, en el metabolismo de sales biliares, además de reaccionar o modificar fármacos y eliminar toxinas endógenas del organismo, así como muchos otros componentes con acciones aún desconocidas (2-12) (Tablas 1 y 2).

Desde el conocimiento de las implicaciones y participación de los microorganismos en el intestino en tan dinámicas funciones, cada vez se estrecha más el conocimiento inherente no sólo a la presencia de la microbiota, sino también a su metaboloma (1).

Hasta hace poco se pensaba que el ambiente uterino era estéril, sin embargo, recientemente se ha logrado demostrar con estudios de ADN de la microbiota, la presencia de especies microbianas en el útero

Tabla 1. Funciones de la microbiota intestinal

Influencia	Maduración inmune y homeostasis Proliferación celular y vascularización Densidad ósea Señales neurales Expresión de patógenos Funciones endocrinas intestinales Biogénesis de energía
Biosíntesis	Vitaminas Hormonas esteroideas Neurotransmisores
Metabolismo	Aminoácidos aromáticos y ramificados Componentes dietarios Sales biliares Medicamentos Xenobióticos

Tabla 2. Asociación de la microbiota intestinal con enfermedades

Enfermedades	Neurológicas Psiquiátricas Respiratorias Cardiovasculares Hepáticas Autoinmunes Metabólicas Oncológicas
---------------------	--

de madres gestantes sanas, en el líquido amniótico de nacidos pretérmino, así como en el meconio. Lo que sí es sabido es que la forma de nacimiento, sea parto o cesárea, determina la exposición microbiana postnatal (13-15).

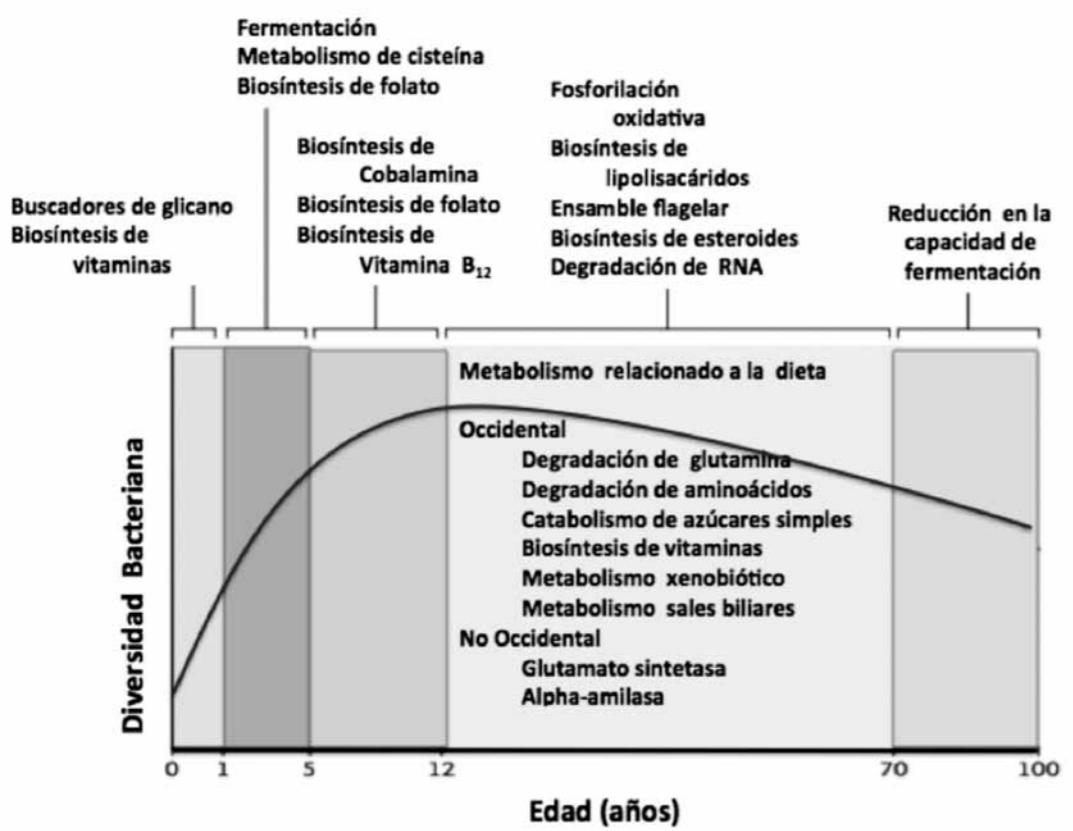
En un estudio sueco de madres-hijos y el seguimiento a los 4 días, 4 meses y 12 meses de nacidos, se demostró que la microbiota intestinal de los neonatos nacidos vía vaginal es taxonómicamente similar a la microbiota intestinal y vaginal de la madre, aunque falta evaluar la variación en la diversidad en la microbiota intestinal de los recién nacidos. Este estudio, además, demostró el cambio de la composición de la microbiota intestinal al suspender la alimentación al seno materno más que con la ablactación (16).

Lo que es un hecho es que durante el primer año de vida la diversidad bacteriana y la capacidad funcional de los microorganismos se expande, hechos consistentes demostrados en el metabolismo de la cisteína y las vías de fermentación relacionadas con las bacterias ácido lácticas y la acetolactato decar-

boxilasa, así como la participación de bacterias con capacidad de colonización que son productoras de mucina (17).

El rango de expansión real en la diversidad bacteriana se observa en la infancia temprana, entre el 1er y 5to año de vida, siendo más rápido en diversidad similar a la de la edad adulta. En la infancia la composición de la microbiota se hace más estable con un número alto de Bacteroidetes, incluyendo aquellos con la capacidad de producir butirato. En la pre-adolescencia, entre los 7 y 12 años de edad, el número de líneas bacterianas y los genes funcionales presentes en el microbioma intestinal es similar a la del adulto (18). La diferencia etaria radica en las comunidades microbianas siendo taxonómica y funcionalmente distintas. Cuando se comparan preadolescentes con adultos, la microbiota es más rica en anaerovorax, bifidobacterium, faecalibacterium y Lachnospiraceae, así como para vías que involucran la biosíntesis de folato y vitamina B12 que se pueden ver más expresadas en bebés y niños que en adultos (16, 17) (Figura 1).

Figura 1. Desarrollo temporal de la microbiota intestinal en humanos



*Adaptado de Lynch S. N Engl J Med 2016;375:24,2369-79.

La microbiota de adultos sanos está dominada por Bacteroidetes y Firmicutes, pero también incluye en una menor proporción Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia, así como arqueas metanogénicas principalmente *Methanobrevibacter smithii*, Eucaria (predominantemente levaduras) y múltiples fagos. A nivel de filos bacterianos, la microbiota del adulto, comparada con la de infantes, es estable, pero las especies y subespecies (cepas) varían en proporción significativamente de una persona a otra (11, 19), tanto que la colección microbiana entre personas es única. Tras esta variación taxonómica inter-individuo, la capacidad funcional de la microbiota intestinal de un adulto es relativamente consistente entre individuos adultos sanos, con vías involucradas en el metabolismo, fermentación, metanogénesis, fosforilación oxidativa y biosíntesis de lipopolisacáridos (11).

En la vejez, la composición de la microbiota se convierte en inestable y menos diversa, asociada con condiciones coexistentes relacionadas con el decline en la edad e inmunocompetencia (19).

CONCLUSIÓN

Los factores endógenos y exógenos que tienen influencia en la microbiota intestinal son: forma de na-

cimiento, genética del hospedero, respuesta inmune del hospedero, dieta (incluyendo suplementos, alimentación al seno materno, uso de fórmulas lácteas), xenobióticos (incluyendo antibióticos y otros fármacos), infecciones, ritmos diurnos y exposición microbiana ambiental; todos ellos, factores de riesgo para enfermedades en la infancia como obesidad y alergia (20, 21).

La influencia de la composición y función de la microbiota intestinal, su presencia y permanencia puede explicar las variaciones sustanciales entre individuos. Los factores que se han visto asociados en el impacto de la microbiota y los cambios en sus funciones son edad, sexo, dieta, exposición a sustancias antimicrobianas y de forma novedosa la consistencia de las heces han mostrado efectos duraderos aunque no permanentes o no modificables de la microbiota (22-24).

Es vital mencionar el hecho de que factores específicos no genéticos, incluyendo el uso de medicamentos antimicrobianos e inmunosupresores cuando se correlacionan con el sitio de biopsia en recolección de muestras, también han mostrado efectos a largo plazo en la composición de la microbiota intestinal, indicándonos cada vez más la gran necesidad de controlar esas variables (25).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lynch S., Pedersen O., Phimister E. The human Intestinal Microbiome in Health and Disease. N Engl J Med 2016;375:24,2369-79.
2. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol 2014;32:834-41.
3. Fulde M, Hornef MW. Maturation of the enteric mucosal innate immune system during the postnatal period. Immunol Rev 2014;260:21-34.
4. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. Nat Immunol 2013;14:685-90.
5. Ijssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, et al. Gut microbiota facilitates dietary heme induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112:10038-43.
6. Reinhardt C, Bergentall M, Greiner TU, et al. Tissue factor and PAR1 promote microbiota induced intestinal vascular remodelling. Nature 2012;483:627-31.
7. Neuman H, Debelius JW, Knight R, Koren O. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. FEMS Microbiol Rev 2015;39:509-21.
8. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell 2015;161:264-76.
9. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature 2012;488:621-6.
10. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. Nat Rev Endocrinol 2015;11:577-91.

11. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-7.
12. Devlin AS, Fischbach MA. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota derived bile acids. *Nat Chem Biol* 2015;11:685-90.
13. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra65.
14. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* 2010;64:38-57.
15. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013;43:198-211.
16. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015;17:852.
17. Martens EC, Chiang HC, Gordon JI. Mucosal glycan foraging enhances fitness and transmission of a saccharolytic human gut bacterial symbiont. *Cell Host Microbe* 2008;4:447-57.
18. Hollister EB, Riehle K, Luna RA, et al. Structure and function of the healthy preadolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome* 2015;3:36.
19. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-84.
20. Yallapragada SG, Nash CB, Robinson DT. Early life exposure to antibiotics, alterations in the intestinal microbiome, and risk of metabolic disease in children and adults. *Pediatr Ann* 2015;44(11):e265-9.
21. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1218-24.
22. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;352:560-4.
23. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505:559-63.
24. Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013;152:39-50.
25. Knights D, Silverberg MS, Weersma RK, et al. Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. *Genome Med* 2014;6:107.

¿Qué ha cambiado en el ambiente? El papel de la dieta

Dra. María Eugenia Icaza Chávez

Gastronterología, endoscopía y motilidad gástrica

Práctica Privada en el Hospital Star Médica de Mérida

Profesor titular del curso de Gastroenterología de la Universidad Anáhuac Mayab

Mérida, Yucatán, México

Los microbios y los vertebrados han evolucionado juntos a través de miles de años. No es extraño saber que el funcionamiento normal de su sistema digestivo e inmunológico depende de la presencia de la microbiota simbiótica (1). El día de hoy, muchos grupos humanos hemos modificado de manera radical nuestro medio ambiente con una menor exposición a la microbiota natural. Además, hemos cambiado de manera notable nuestra alimentación desde el momento del nacimiento y durante toda la vida. El valor nutricional de los alimentos en parte se debe a la composición y funcionamiento de la microbiota de quien los ingiere, pero por otro lado, la dieta cambia significativamente la composición de los microorganismos intestinales (2).

Los cambios en la dieta, ¿tienen algún impacto en la salud? ¿nos hacen susceptibles a algunas enfermedades? ¿tienen estos cambios alguna relación con la epidemia global de obesidad?, ¿y con el aumento de enfermedades autoinmunes?

Desde hace muchos años se han realizado experimentos con ratones que se mantienen sin gérmenes después del nacimiento. Los mamíferos que crecen libres de gérmenes (LG) tienen un desarrollo corporal anormal. Su intestino es atrófico y sus órganos internos como el corazón, los pulmones y el hígado tienen bajo peso. Se caracterizan por un sistema inmune inmaduro con niveles bajos de inmunoglobulinas (3). Backhed y cols., demostraron que un grupo de ratones convencionales (no LG, crecieron en un ambiente en contacto con gérmenes) tenía 40% más grasa corporal que los ratones LG sometidos a la misma dieta (4). Los ratones LG no aumentan su peso cuando se exponen a dietas altas en grasa y altas en carbohidratos, lo que hace suponer que la dieta no es suficiente para inducir la obesidad (4, 5).

A la técnica de laboratorio que consiste en el trasplante de microbiota obtenida del ciego de ratones

con desarrollo normal a los ratones LG, se le llama “convencionalización”. Cuando se convencionaliza a los ratones LG, ocurre un incremento significativo de su contenido de grasa corporal (4). El estudio de la microbiota intestinal ha cobrado un gran impulso y es necesario entender sus implicaciones, particularmente en la batalla actual contra la epidemia de obesidad.

DIETA Y MICROBIOTA A TRAVÉS DE LA VIDA

El intestino fetal es estéril y se coloniza al nacer con microbiota vaginal y fecal de la madre y con otros microbios del ambiente (6). Los microorganismos presentes en esta colonización dependen del tipo de nacimiento (parto o cesárea) y la alimentación al nacer (pecho o fórmula) (7). Tanto en los lactantes alimentados al seno materno como con fórmula, el grupo predominante es *Bifidobacterium*, seguido por *Enterobacteriaceae* y *Bacteroides*. Los lactantes que nacen por cesárea tienen menores cantidades de bifidobacterias y *Bacteroides* y mayor cantidad de *Clostridium difficile* en comparación con los que nacen por vía vaginal (8). Los oligosacáridos presentes en la leche materna promueven el crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que promueven el desarrollo del sistema inmune y previenen condiciones como el eczema y el asma (9). En un estudio se demostró una agrupación de componentes de la microbiota claramente definida, pues en los alimentados al seno materno se encontraron tres componentes que describen la asociación entre el grupo bacteriano, género y especie: *Bifidobacterium/Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus/Bacteroides* y *Clostridium coccoides/Atopobium*. Para los lactantes con fórmula fueron *Bifidobacterium/Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* y *C. coccoides* (10).

Cuando se compararon bebés de 3 meses alimentados exclusivamente al seno materno con aquellos alimentados exclusivamente con leche de fórmula,

se demostró que la diversidad microbiana fue más alta en los infantes alimentados con fórmula que los alimentados al seno. En estos últimos se mostró una expresión conjunta de más genes asociados con actividades inmunológicas, metabólicas y biosintéticas, aunque hubiera menor diversidad microbiana (11). En ambos grupos de bebés, los miembros del phylum *Actinobacteria* fueron prominentes, sin embargo, los *Firmicutes* asociados con la absorción de energía y la obesidad fueron más abundantes en las muestras fecales provenientes de bebés alimentados sólo con fórmula (11).

Collado y cols., estudiaron la relación del peso materno y el incremento de peso durante el embarazo y la microbiota de los hijos. Los lactantes con madres con sobrepeso tuvieron mayores concentraciones de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Staphylococcus* y menores concentraciones de *Bifidobacterium* (12).

Fallani y cols., estudiaron los efectos de la ablactación en 605 bebés en cinco países europeos y encontraron que a pesar de la ablactación, continuaban notándose las influencias iniciales en la composición de la microbiota. Con la introducción de la dieta, los géneros *Bifidobacterium*, *Clostridium coccoides* y *Bacteroides* se volvieron predominantes. En los países del norte de Europa, los bebés tuvieron mayor proporción de bifidobacterias antes y después de la ablactación, y en los países del sur hubo mayores niveles de *Bacteroides* y lactobacilos. Los bebés alimentados al seno materno tenían mayores proporciones de bifidobacterias, y los alimentados con fórmula, mayores proporciones de *Bacteroides* y *Clostridium coccoides*. La edad a la ablactación no tuvo influencia sobre las poblaciones bacterianas (13).

La microbiota de los humanos menores de dos años es variable en su composición y es menos estable en el tiempo (11). A los 3 años de edad, la microbiota ha madurado y adquiere las características de la microbiota del adulto (14).

Debido a la inmensa cantidad de información generada en los estudios de la microbiota en adultos, se han tratado de establecer "enterotipos" para asociarlos con la dieta y la enfermedad. Los enterotipos específicos se han asociado con la cantidad de proteína, grasa y carbohidratos en la dieta del individuo (15) y se han tratado de establecer asociaciones entre los enterotipos y enfermedades específicas como la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Crohn (16). Ding y cols., encontraron que mediante el análisis del microbioma adulto se pueden construir tipos de comunidades bacterianas que tienen una fuerte asociación con la historia de alimentación al seno en la infancia. Ade-

más, demostraron que las comunidades bacterianas intestinales fueron estables en el tiempo (17).

Muy interesantes son los estudios en gemelos monocigóticos concordantes en peso, pues tienen más similitudes entre ellos en la microbiota fecal que los individuos no relacionados. Los gemelos y sus madres tienen una microbiota más parecida que los individuos no relacionados (18). De manera interesante, el nivel de similitud entre la microbiota de pares adultos de gemelos monocigóticos no fue mayor que la de pares de gemelos digigóticos, lo que sugiere que las exposiciones ambientales en la temprana edad son importantes para determinar la estructura de la comunidad (19). Sin embargo, cuando se estudian gemelos discordantes en peso (uno delgado y uno obeso), se encuentra mayor similitud en la microbiota de individuos concordantes en peso que en los discordantes (20).

El phylum *Bacteroidetes* tiende a dominar numéricamente durante la juventud, pero su abundancia disminuye con la edad avanzada, mientras que lo inverso ocurre con el phylum *Firmicutes* (21). Por causas desconocidas, es posible que los perfiles microbianos de los ancianos no sean óptimos, con una mayor prevalencia de *Clostridium perfringens* y menores números de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en personas en asilos, quienes además tienen una menor diversidad microbiana en comparación con los ancianos que viven en la comunidad (22).

PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LA DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

La mayoría de las bacterias intestinales de los adultos forma parte de dos phyla, *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (23). Los *Bacteroidetes* incluyen a los géneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides* y *Alistipes*. Los *Bacteroides spp* tienen proteínas en su membrana exterior que se unen a los polisacáridos solubles y los transfieren al espacio periplasmático (entre las membranas externa y la citoplasmática de las bacterias Gram negativas). Esto secuestra los sustratos del lumen y otorga a estas bacterias una ventaja competitiva en la comunidad microbiana densa del intestino grueso (24).

Varios de los beneficios dietéticos atribuidos a la fibra son consecuencia de los efectos de los productos de la fermentación microbiana. La microbiota tiene cientos de genes que transcriben enzimas con capacidad digestiva que las células humanas no tienen. La digestión del contenido intestinal por la microbiota origina el llamado metaboloma microbiano que tiene un impacto en el metaboloma humano y su influencia puede detectarse en las heces fecales, la

sangre y la orina (25). La microbiota intestinal tiene enzimas que transforman a los polisacáridos complejos de la dieta, que el intestino humano no puede digerir ni absorber, en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

Existe un gradiente espacial de los microorganismos a lo largo del intestino. El crecimiento bacteriano y la fermentación bacteriana es mayor en el colon proximal donde los sustratos son más abundantes. El pH aumenta al tiempo que el contenido colónico se mueve hacia la región distal, ya que los carbohidratos se van terminando y los AGCC se van absorbiendo, mientras que aumenta la eficiencia de la fermentación de las proteínas (22).

El tipo de bacterias presentes en la microbiota está determinado, en parte, por el tipo de sustrato alimenticio del tubo digestivo y por la competencia con otras poblaciones bacterianas (22).

Los AGCC son principalmente ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico (aproximadamente 95% de los AGCC). Los ácidos orgánicos proveen energía para otras bacterias, para el epitelio intestinal y los tejidos en general. También se produce una cantidad menor de ácido láctico, ácido caproico, ácido valérico, ácido succínico y ácido fórmico (el restante 5%) (22). Los AGCC son ácidos débiles e inhiben el crecimiento de las bacterias patógenas. El ácido acético y el ácido propiónico se absorben a la circulación portal y el butírico es la fuente de energía preferida por las células epiteliales del colon. La cantidad de AGCC producidos tiene también relación con el tiempo de tránsito intestinal (25); su cantidad en el colon y en la sangre es importante para la inmunorregulación del hospedero (26, 27), además de que ejercen efectos antiinflamatorios y antiapoptósicos. Los AGCC están implicados en la prevención del carcinoma colorrectal y la colitis (28).

Los *Firmicutes* incluyen especies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y *Eubacterium halii*, que son los productores principales de ácido butírico en el colon (29) y especies que convierten al ácido láctico en ácido butírico o propiónico, previniendo la acumulación de lactato y el exceso de acidez (30). Además, dentro de los *Firmicutes* hay productores de enzimas altamente especializadas que actúan sobre polisacáridos no digeribles, como *Ruminococcus bromii*, que puede degradar el almidón resistente (31).

Se estima que las calorías derivadas de la digestión bacteriana constituyen alrededor de 10% de toda la energía que absorbemos (32). Las concentraciones elevadas de ácido butírico colónico incrementan la motilidad del intestino y limitan el crecimiento

de microorganismos patógenos. El ácido butírico modula la proliferación y actividad metabólica de las células intestinales. *Faecalibacterium prausnitzii* y *Eubacterium/Roseburia* producen altos niveles de ácido butírico (33).

Un hermoso ejemplo del efecto de la dieta en la microbiota es la presencia de un gen que posee *Bacteroides plebeius* que es capaz de producir porfiranas para degradar componentes de las algas marinas. La bacteria seguramente adquirió el gen a partir de *Zobellia galactanivorans*, una bacteria marina, y posteriormente lo trasmitió a su descendencia, por lo que actualmente se encuentra en los microbiomas japoneses, pero no en los norteamericanos (34).

MICROBIOTA Y PESO

El valor nutricional de la comida en parte se deriva de la composición y función de la microbiota del individuo que la consume. Pero por otro lado, el tipo de dieta modifica significativamente la composición microbiana. La microbiota de un individuo obeso es notablemente diferente de la de un individuo delgado (32). La diversidad de la microbiota intestinal y la abundancia de bacterias productoras de AGCC se han asociado con la capacidad de recuperación de energía de la dieta y el nivel del peso corporal (35). La capacidad para fermentar los carbohidratos de la dieta varía ampliamente entre microorganismos y las evidencias apuntan hacia una mayor eficiencia de la microbiota intestinal de los individuos con sobrepeso para degradar los carbohidratos no digeribles de los vegetales (32).

Parece ser que la microbiota es capaz de modular los genes que afectan la disposición de la energía en los adipocitos y tienen influencia sobre las hormonas que regulan la saciedad (36).

Se teme que el uso generalizado de la dieta tipo occidental alta en grasa y azúcar, altera la composición genética y la actividad metabólica de nuestra microbiota. Se sospecha que esta dieta puede contribuir a la epidemia de enfermedades crónicas como la obesidad, pero también a la enfermedad inflamatoria intestinal (37).

Los estudios en ratones han mostrado que los cambios en macronutrientes pueden modificar la microbiota incluso en un solo día (38).

Los humanos delgados tienen más bacterias del tipo *Bacteroidetes*, mientras que los obesos tienen más *Firmicutes* en el intestino (32). Se ha descrito una microbiota humana de "tipo obeso", asociada con el exceso de peso y el síndrome metabólico, con un incremento de la razón *Firmicutes/Bacteroidetes* (39). Las *Bifidobacteria* y los *Bacteroides spp* pare-

cen ser protectores contra el desarrollo de obesidad (40). Cuando se suministra a ratones con peso normal una dieta típica occidental elevada en calorías durante 8 semanas (aceptado mecanismo de generación de obesidad en ratones), se observa también una marcada reducción de *Bacteroidetes* y una manifiesta elevación de *Firmicutes* (40). Jumpertz y cols., administraron a 12 humanos delgados y 9 obesos dietas variables en contenido calórico y compararon las calorías ingeridas con las calorías fecales. La modificación en la microbiota secundaria a la dieta, con un incremento de 20% de *Firmicutes* y la correspondiente disminución de *Bacteroidetes*, se asoció con un incremento en la recuperación de energía de aproximadamente 150 kcal (41).

El fenotipo generador de obesidad puede ser transmisible: la implantación de la microbiota intestinal generadora de obesidad en ratones libres de gérmenes trae como resultado una adiposidad incrementada en el ratón receptor (32).

Se han realizado experimentos en los que se trasplanta microbiota humana a los ratones LG (ratones "humanizados"). Se ha demostrado que los ratones humanizados que ingieren una dieta tipo occidental aumentan significativamente de peso en comparación con ratones humanizados que consumen dietas bajas en grasa y altas en polisacáridos provenientes de las plantas (38). Cuando se convencionalizan ratones LG con microbiota fecal proveniente de ratones genéticamente obesos o de ratones convencionales que eran obesos por consumir dieta occidental, en dos semanas se detecta un incremento en la adiposidad de los ratones receptores del trasplante en comparación con los que reciben comunidades donadas por ratones delgados que se alimentan con dietas bajas en grasa ricas en polisacáridos de las plantas (32). Esta colonización aumenta la utilización de polisacáridos no digeribles, modula genes que afectan el depósito de grasa y energía, incrementa el ingreso de glucosa en el intestino y la fermentación de carbohidratos hasta AGCC en el intestino distal, su absorción y adicional estimulación de la síntesis de triglicéridos en el hígado (5).

De manera interesante, cuando se administró microbiota proveniente de ratones humanizados ya sea alimentados con dieta occidental o con dieta baja en grasa y alta en polisacáridos de las plantas a ratones libres de gérmenes pareados para peso, edad y grasa corporal, no se encontraron diferencias significativas en la cantidad de alimentos consumidos, pero los ratones colonizados con microbiota de donadores humanizados y alimentados con dieta occidental, aumentaron más de peso a las dos semanas

del trasplante que los colonizados con microbiota humanizada de ratones alimentados con dieta baja en grasa y alta en polisacáridos de las plantas (38).

Estos hallazgos han llevado a la hipótesis de que la microbiota de los individuos obesos puede ser más eficiente en la extracción de energía que la microbiota de los individuos delgados.

Las dietas altas en grasa pueden alterar la permeabilidad del epitelio intestinal, ya que reducen la expresión de genes que codifican para proteínas encargadas de mantener las uniones entre células del epitelio intestinal. Esto genera una endotoxemia debida a la translocación de lipopolisacáridos bacterianos desde la luz del intestino (42). Los lipopolisacáridos son transportados con los lípidos de la dieta generando un estado de endotoxemia que promueve la inflamación y otros fenómenos característicos de la obesidad (43).

Se ha demostrado de los AGCC, el ácido butírico y el ácido propiónico son protectores en contra de la obesidad inducida por la dieta, esto mediado por su efecto sobre las hormonas anorexigénicas del intestino (44). Los AGCC también pueden aumentar la expresión del gen de leptina (45). Los AGCC son precursores de la gluconeogénesis en el hígado, la disminución de la síntesis del colesterol y estimulan a los receptores Gpr43 y Gpr41 que aumentan la expresión del polipéptido YY, que es una hormona de la saciedad. La expresión de GPR41 incrementa la expresión de la leptina en los adipocitos. Los AGCC aumentan la formación de la hormona intestinal péptido parecido al glucagon tipo 1 (GLP-1) que reduce el apetito (46).

DIETA Y TIPOS DE MICROBIOTA

En los mamíferos, los tipos de microorganismos de la microbiota son determinados por las fuentes nutricionales, siendo diferentes los perfiles de los omnívoros, carnívoros y herbívoros (27). Tanto las características de la dieta como los factores genéticos influyen en el predominio de unos microorganismos sobre otros (47).

El consumo a corto plazo de dietas de composición totalmente animal o vegetal altera la comunidad microbiana. Las dietas de tipo animal aumentan los microorganismos tolerantes a la bilis (*Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*) y disminuye los niveles de *Firmicutes* que metabolizan los polisacáridos de las plantas (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*) (37).

La geografía tiene un alto impacto en la composición de la microbiota intestinal. Los niños de África rural tienen una mayor diversidad de microbios y ma-

yor número de bacterias asociadas con el procesamiento de la fibra que los niños de comunidades desarrolladas de la Comunidad Europea (48). En otro estudio se demostraron diferencias entre los individuos residentes de Estados Unidos de Norteamérica en comparación con los residentes de áreas rurales de Venezuela y Malawi (14).

Proteínas: la fermentación de proteínas produce una mayor diversidad de gases y metabolitos. Aumentar el sustrato proteico puede inducir la formación de productos de putrefacción (49) que se han implicado en el desarrollo y progresión de muchas enfermedades intestinales como el carcinoma colorectal y la enfermedad inflamatoria intestinal. Varios de los productos finales de la fermentación proteica, como el amonio, el sulfuro de hidrógeno, las aminas, los fenoles, los tioles y los indoles han demostrado ser citotóxicos, genotóxicos y carcinogénicos (50).

Grasa: la grasa de la dieta también influye la composición y actividad metabólica de la microbiota intestinal. Las dietas altas en grasa inducen un incremento en los niveles circulantes de los lipopolisacáridos, potentes moléculas inflamatorias derivadas de las bacterias, tal vez como consecuencia del aumento de la permeabilidad intestinal (51). Los lipopolisacáridos se han asociado a enfermedades metabólicas. La influencia de la grasa alimentaria en la microbiota

intestinal podría estar mediada por los ácidos biliares. La producción hepática de ácidos biliares se incrementa con el aumento en la ingestión de grasa. Los ácidos biliares secundarios son producidos a partir de los primarios por la microbiota colónica y son potencialmente carcinogénicos (52).

En conclusión, los estudios de metagenómica de la microbiota y del microbioma humano nos muestran que:

- El tipo de ambiente al que se expone el recién nacido desempeña un papel determinante en la estructura filogenética global de la microbiota adulta.
- La transformación de la microbiota en una configuración adulta ocurre en los tres primeros años de la vida.
- Las características de los organismos de las comunidades intestinales se comparten entre miembros de una familia.
- Los hábitos dietéticos influyen la estructura del genoma humano.

Estos conocimientos son la base de la cual podemos partir, pero ¿podemos hacer algo para adquirir y conservar una microbiota más sana durante nuestra vida?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature Immunology* 2011;12:5-9.
2. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D y cols. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011;332:970-4.
3. Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect* 2001;3:1021-35.
4. Backhed F, Ding H, Wang T y cols. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718-23.
5. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF y cols. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *PNAS* 2007;104:979-84.
6. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases *Diabetes* 2013;62:3341-9.
7. Wall R, Ross RP, Ryan CA y cols. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr*. 2009;3:45-54.
8. Penders J, Thijs C, Vink C y cols. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118:511-21.
9. Arslanoglu S, Moro, GE, Schmitt J y cols. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr* 2008;138:1091-1095.
10. Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Aguilera M y cols. Three main factors define changes in fecal microbiota associated with feeding modality in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:461-6.
11. Praveen P, Jordan F, Priami C y cols. The role of breast-feeding in infant immune system: a systems perspective on the intestinal microbiome *Microbiome* 2015;3:41.
12. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K y Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy *Am J Clin Nutr* 2010;92:1023-30.
13. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A y cols. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology*. 2011;157(Pt 5):1385-92.
14. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ y cols. Human gut microbiome viewed across age and geography. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-7.
15. Arumugam M, Raes J, Pelletier E. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-180.
16. Quince C, Lundin EE, Andreasson AN y cols. The impact of Crohn's disease genes on healthy human gut microbiota: a pilot study. *Gut* 2013;62:952-954.
17. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014;509:357-360.
18. Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ y cols. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:7503-7508.
19. Turnbaugh PJ, Hamady N, Yatsunenko Tanya y cols. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-484.
20. Simoes CD, Maukonen J, Kaprio J y cols. Habitual dietary intake is associated with the stool microbiota composition of Finnish monozygotic twins. *J Nutr* 2013;143: 417-423.
21. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J y cols. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336:1262-1267.
22. Conlon MA, Bird AR. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health *Nutrients* 2014;7:17-44.
23. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN y cols. Microbiology: diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-1638.
24. Martens EC, Koropatkin NM, Smith TJ y cols. Complex glycan catabolism by the human gut microbiota: the Bacteroidetes sus-like paradigm. *J Biol Chem* 2009;284:24673-24677.
25. den Besten G, van Eunen K, Groen AK y cols. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013;54:2325-40.
26. Wolever TM, Spadafora P, Eshuis H. Interaction between colonic acetate and propionate in humans. *Amer J Clin Nutr* 1991;53:681-7.
27. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut* 1994;35:S35-38.
28. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society* 2015;74:13-22.
29. Louis P, Young P, Holtrop G y cols. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl CoA:acetate CoA-transferase gene. *Environ Microbiol* 2010;12:304-314.
30. Belenguer A, Duncan SH, Holtrop G y cols. Impact of pH on lactate formation and utilization by human fecal microbial communities. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:6526-6533.
31. Ze X, Duncan SH, Louis P y cols. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J* 2012;6:1535-1543.
32. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
33. Swanson HI. Drug Metabolism by the Host and Gut Microbiota: A Partnership or Rivalry? *Drug Metab Dispos* 2015;43:1499-1504.
34. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T y cols. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*. 2010;464:908-12.
35. Jones RM. The influence of the gut microbiota on host physiology: in pursuit of mechanisms *Yale J Biol Med* 2016;89:285-297.
36. Ruiz Alvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana Invest Biomed* 2010;29:364-397.
37. David LA, Maurice CF, Carmody RN y cols. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome *Nature*. 2014;505:559-563.
38. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ y cols. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Rey FE, Knight R, Gordon JI Sci Transl Med*. 2009;1:6ra14.
39. Raoult D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:631-4.
40. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G y cols. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:1073-8.
41. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ y cols. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011;94:58-65.
42. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C y cols. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57:1470-81.
43. Cani PD, Amar J, Iglesias MA y cols. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761-72.
44. Perry GH, Dominy NJ, Claw KG y cols. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet*. 2007;39:1256-1260.
45. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH y cols. Control of Treg and TH17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2008;453:65-71.
46. Kaw AL, Ahern PP, Griffin NW y cols. Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future *Nature*. 2011;474:327-336.

47. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G y cols. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 2008;32:1720-4.
48. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M y cols. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691-14696.
49. Silvester KR, Cummings JH. Does digestibility of meat protein help explain large-bowel cancer risk. *Nutr Cancer* 1995;24:279-288.
50. Hughes R, Magee EA, Bingham S. Protein degradation in the large intestine: Relevance to colorectal cancer. *Curr Issues Intest Microbiol* 2000;1:51-58.
51. Moreira APB, Texeira TFS, Ferreira AB y cols. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr* 2012;108:801-809.
52. Ou J, de Lany JP, Zhang M y cols. Association between low colonic short-chain fatty acids and high bile acids in high colon cancer risk populations. *Nutr Cancer* 2012;64:34-40.

Probióticos y prebióticos

Dr. José María Remes Troche

Jefe del Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana
Facultad de Medicina, Miguel Alemán Valdés
Veracruz, México

INTRODUCCIÓN

La superficie de la luz intestinal contiene billones de microorganismos vivos en un número equivalente a unas 10 veces el de células que componen una persona adulta. La mayoría de ellos se localiza en el colon, donde residen ciertas especies de bacterias. El intestino humano es, por tanto, un verdadero ecosistema esencial para la absorción eficiente de nutrientes y para el mantenimiento de la salud en general (1).

La *microbiota* es un ecosistema vivo complejo, formado por microbios unicelulares, principalmente bacterias, pero también virus y células eucariotas como levaduras, que ocupan toda la superficie mucosa y cutánea de nuestro cuerpo. Se ha estimado que tenemos 100 trillones de células, aproximadamente, lo que se calcula en 10 veces más el número de células humanas (2) y la mayoría habita en el intestino, donde la microbiota intestinal es considerada un órgano virtual por todas las funciones que realiza y la regulación de diferentes funciones psicológicas. Estos microorganismos vivos codifican más de 3 millones de genes, lo que ahora llamamos el *microbioma* (3). La microbiota intestinal está compuesta por 17 familias, 50 géneros y más de 1 000 especies de bacterias, su composición varía entre cada individuo y existen cambios durante la vida que dependen principalmente de factores ambientales, estilo de vida, dieta, consumo de medicamentos, estrés y procedimientos médicos invasivos. La microbiota intestinal está constituida predominantemente por 4 filos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. En los adultos, los *Bacteroidetes* y *Firmicutes* son los filos más prevalentes.

En las personas sanas, la microbiota intestinal interactúa con el huésped humano, en una relación mutualista, el intestino provee a las bacterias de un ambiente para crecer y las bacterias generan el ecosistema, que contribuye a mantener la homeostasis con el huésped modulando múltiples funciones (4),

como el desarrollo intestinal en el recién nacido, procesamiento de nutrientes y digestión, respuestas inmunes, resistencia a patógenos, control de energía, metabolismo de los lípidos, desarrollo cerebral y su función (5,6).

A las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero se le ha denominado *disbiosis* (7). La disbiosis se ha asociado con afecciones tan disímiles como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad, y los trastornos funcionales digestivos (7). En la actualidad, múltiples intervenciones se han utilizado con la idea de evitar la disbiosis y mantener un estado de eubiosis, entre ellas la administración de probióticos, prebióticos, simbióticos e incluso el trasplante de materia fecal.

PROBIÓTICOS

El término probiótico (del griego *pro*, en favor, y *biosis*, vida) se define como microorganismos vivos, apatógenos, que al ser ingeridos en cantidades adecuadas ejercen una influencia positiva en la salud y la fisiología del huésped (8). La definición original de probióticos surgió de una consulta a expertos internacionales convocados por la FAO y la OMS en 2001 (9). Desde entonces, ha sido la definición más utilizada a nivel mundial. Recientemente, la Asociación Científica Internacional para Prebióticos y Probióticos (ISAPP, por sus siglas en inglés) (10) publicó un documento de consenso para el uso apropiado del término probiótico en el cual se mantiene la definición propuesta de la FAO/OMS con mínimos cambios gramaticales y ésta es la que decidió adoptar el grupo mexicano de consenso sobre probióticos (11).

El espectro de los productos y preparaciones que pueden considerarse como probióticos es muy amplio y abarca desde fármacos probióticos, alimentos de usos médicos especiales con probióticos (p. ej., nutrición enteral con probióticos), alimentos pro-

bióticos (p. ej., leches fermentadas con estudios que demuestran un beneficio sobre la salud), fórmulas infantiles (p. ej., leches en polvo) a probióticos de administración no oral (p. ej., vaginales).

Debido a que los beneficios para la salud de los probióticos son especie específicos, se ha recomendado la identificación de los probióticos utilizando la siguiente nomenclatura (11, 12):

1. Género: se refiere a un grupo de especies de microorganismos con cualidades similares como características físicas, productos o requerimientos metabólicos.
2. Especie: es un grupo de cepas que comparten numerosas propiedades estables.
3. Cepa: es una población de microorganismos que descienden de una única célula o de un aislamiento en cultivo puro.

Los requisitos que debe cumplir una cepa probiótica incluyen: a) microorganismo vivo, b) no patógeno, c) con estabilidad genética, d) estable durante su procesamiento, almacenaje y distribución, e) con un número de microorganismos viables suficiente para su efecto, f) resistente a las condiciones del tubo digestivo (ácido, bilis, temperatura), g) con capacidad de adherirse a células intestinales, h) viable y permanente (al menos por algunos días) en el tubo digestivo, i) con efectos benéficos para el huésped (11, 12).

Aunque existen evidencias de que bacterias muertas o componentes bacterianos como moléculas de la pared celular o el ADN y sus productos como péptidos o metabolitos pueden tener algunos efectos benéficos en el huésped, particularmente sobre la respuesta inmune, hasta ahora es aceptado que un probiótico debe contener microorganismos vivos (12). A estos productos bacterianos no vivos con efectos benéficos se les ha denominado *farmabióticos* o *postbióticos* por algunos autores (13).

Mecanismo de acción de los probióticos

El beneficio de los probióticos es promover un aumento del número de bacterias benéficas en el tubo digestivo, disminuyendo el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y revirtiendo el desequilibrio entre las citoquinas pro y antinflamatorias. Además, refuerzan la barrera mucosa intestinal, normalizan la motilidad del tracto digestivo y la sensibilidad visceral. Recientemente se demostró que algunas cepas de lactobacilos pueden modular el dolor intestinal al inducir la expresión de receptores

μ -opioide y cannabinoides en las células epiteliales intestinales (14). A continuación, se detallan los mecanismos de acción de los probióticos más importantes (Figura 1):

- Inhibición de la unión de patógenos: las bacterias en el intestino delgado compiten por nutrientes y espacio. Los probióticos han demostrado que se adhieren a líneas celulares intestinales que son halladas de manera común en biopsias de sujetos sanos (15). Reducen la adherencia de bacterias patógenas a las células epiteliales y, por tanto, la capacidad de translocación de éstas. Pueden controlar el crecimiento de bacterias patógenas y regular la fermentación intraluminal mediante la estimulación de la secreción de bacteriocinas y defensinas, modulando así las señales de transducción y la influencia del sistema inmune innato y adaptativo (p. ej., secreción de IgA).
- Reducción de la mala absorción de ácidos biliares: se ha documentado que lactobacilos y bifidobacterias son capaces de desconjugar y absorber los ácidos biliares, reduciendo así la carga luminal de sales biliares en el colon, lo que disminuye la secreción de colon y cambios en la permeabilidad de la mucosa, específicamente en pacientes con síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (17).
- Mejorar la función de la barrera epitelial: la exposición del epitelio intestinal a ligandos bacterianos ocasiona estrechamiento apical, cierre de uniones y aumento en la resistencia transepitelial. Múltiples probióticos, que incluyen lactobacilos y bifidobacterias, poseen la capacidad de adherirse a la mucosa intestinal y colónica en forma específica, lo cual además de evitar el paso de bacterias a través del epitelio, limita la disponibilidad de nutrientes para otros microorganismos, además de que pueden alterar la capacidad enzimática del intestino. Por ejemplo, algunos probióticos como el *S. Boulardii* o el probiótico *VSL#3* (mezcla de 1 cepa de *Streptococcus thermophilus*, 4 de *Lactobacillus spp* y 3 de *Bifidobacterium spp*) puede proteger contra la invasión de gramnegativos mediante mejorar de la barrera epitelial (15).
- Estimulación del sistema inmune: las bacterias del huésped pueden modular el sistema inmune mediante efectos locales y sistémicos. Uno de éstos es la producción de señales mediadas por ligandos por las cuales las células dendríticas, los enterocitos y las células M, muestran y responden de forma constante a los抗原os bacterianos y expresan receptores de reconocimiento como los receptores toll like receptor (TLR) (15).
- Efectos intraluminales: se ha descrito que existe disminución del gas intracolónico secundario

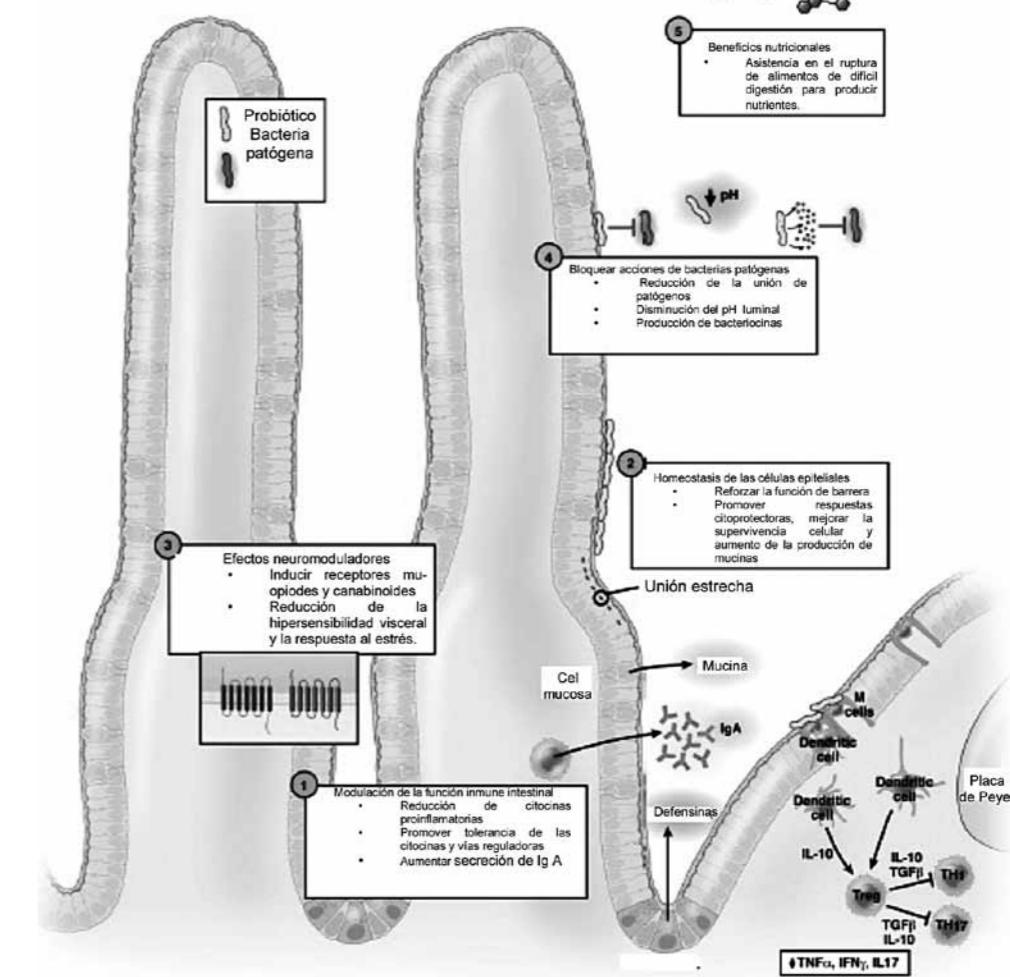
al incremento de Lactobacilos y Bifidobacterias con la consecuente disminución en la proporción de Clostridia y Veionell. (14,15,16). Además, algunas cepas promueven la llegada normal de nutrientes al colon, lo que favorece la formación de gas y aumento de la producción intracolónica de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y una mejora consiguiente en la propulsión colónica (17). La AGCC pueden inducir contracciones propulsoras y acelerar el tránsito o mejorar el fluido y la absorción de sodio en el colon.

- Reducción de la mala absorción de ácidos biliares: se ha documentado que lactobacilos y bifidobacterias son capaces de desconjugar y absorber los ácidos biliares, reduciendo así la carga luminal de sales biliares en el colon, lo que disminuye la secreción de colon y cambios en la permeabilidad de la mucosa, específicamente en pacientes con síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (17).

mente en pacientes con síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (17).

- Efectos sobre la sensibilidad visceral: los probióticos pueden regular la acción de los mastocitos cercanos a las terminaciones nerviosas dentro de la lámina propia intestinal. Por ejemplo, *L. acidophilus* aumenta la expresión de receptores μ -opioides y cannabinoides en animales sanos, un fenómeno que se asocia con la inhibición de la sensibilidad visceral equivalente a la de la morfina 0,1mg/kg (18). Algunos estudios han demostrado que la *E. Coli Nissle 1917* inhibe la hipersensibilidad asociada a trinitrobenceno ácido sulfónico (TNBS) colitis y que *L. paracasei* inhibe la hipersensibilidad visceral asociada a la inflamación en ratones sanos a los que la microbiota bacteriana fue alterada con antibióticos (19).

Figura 1. Mecanismos de acción de los probióticos



PREBIÓTICOS

La microbiota puede también estimularse por alimentos no absorbibles, los cuales se conocen como prebióticos, y que se definen como ingredientes alimenticios no absorbibles que proporcionan beneficio al huésped al estimular de forma selectiva el crecimiento y la actividad de una o más bacterias en el colon (20, 21).

Los criterios que deben reunir son: a) resistencia a la acidez gástrica, la hidrólisis enzimática y la absorción gastrointestinal; b) fermentación por la microbiota; c) estimulación selectiva del crecimiento, y d) actividad de bacterias intestinales que contribuyen a la salud y bienestar del huésped. Recientemente, la Organización Mundial de Gastroenterología (22) ha definido a los prebióticos como “sustancias de la dieta (fundamentalmente polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas”. Esta definición se sobrepone en parte con la definición de fibra dietética, aunque añade la selectividad de los prebióticos sobre ciertos microorganismos en concreto (p. ej., la ingestión de fructo-oligosacáridos y la inulina favorecen a las bifidobacterias de forma selectiva) (1). Algunos componentes de la fibra dietética cumplen estrictamente los criterios para ser considerados como prebióticos (inulina, fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, oligosacáridos derivados de la soja, xilo-oligosacáridos, pirodextrinas e isomalto-oligosacáridos) (1). Sin embargo, otros componentes de la fibra son difíciles de clasificar; por ejemplo, la goma guar, un tipo de fibra soluble fermentable, promueve en parte el crecimiento de bacterias probióticas, pero también actúa como sustrato general (no específico) de las bacterias colónicas (“alimento colónico fermentable”), por lo que no podría considerarse en sentido estricto como tal “prebiótico”. De igual forma, algunas fracciones del almidón resistente sí que actuarían específicamente como prebióticos y otras simplemente como “alimento colónico fermentable” para las bacterias. Los prebióticos más estudiados y con mayor evidencia científica son la inulina, los fructo-oligosacáridos, los galacto-oligosacáridos, la lactulosa y los oligosacáridos de la leche materna (23).

Mecanismo de acción de los prebióticos

Los hidratos de carbono no digestibles en el colon son fermentados a ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, propionato y butirato y muchos otros metabolitos y gases (1). Los

AGCC acidifican el pH luminal, lo que suprime el crecimiento de determinados patógenos e influencia la motilidad intestinal. Por otro lado, son absorbidos por la mucosa colónica y contribuyen a aportar energía para el huésped. El acetato se metaboliza principalmente en el músculo, los riñones, el corazón y el cerebro; el propionato lo hace en el hígado y es un sustrato neo glucogénico y podría inhibir la síntesis de colesterol y regular la lipogénesis en el tejido adiposo; el butirato es metabolizado preferentemente por el epitelio colónico, donde sirve como sustrato preferencial y regula el crecimiento y la diferenciación celular por diferentes mecanismos (1).

SIMBIÓTICOS

Este término se refiere a los productos que contienen probióticos y prebióticos. El simbiótico, al tener en forma combinada probióticos y prebióticos, puede actuar modulando la microbiota intestinal (24). Tienen como objetivo que, al llegar al intestino, los probióticos lo hagan acompañados de aquellas sustancias prebióticas que ayuden a su crecimiento y colonización. Un ejemplo de simbiótico es la leche humana, ya que contiene tanto bacterias lácticas (lactobacilos y bifidobacterias) como fructo-oligosacáridos y nucleótidos, los cuales son nutrientes que favorecen su desarrollo. Sin embargo, en sentido estricto, el término simbiótico debería ser reservado a productos en los que el componente prebiótico selectivamente favorece al componente probiótico (p. ej., oligofructosa y bifidobacterias, pero no oligofructosa con *Lactobacillus (L.) casei*; no obstante, si se entiende la sinergia ampliamente, esta última combinación sería posible) (1).

EVIDENCIA PARA RECOMENDAR EL USO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y/O SIMBIÓTICOS EN ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Si bien existe una gran cantidad de información respecto del uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, es muy importante destacar que la recomendación para el uso de estos compuestos debe basarse en evidencia clínica en humanos mediante ensayos clínicos controlados. También, como lo recomienda el Consenso Mexicano de Probióticos (12), los efectos benéficos demostrados de los probióticos son sólo aplicables a la cepa y a la condición clínica específicas evaluadas en los ensayos clínicos controlados y revisiones sistemáticas y no puede extrapolarse a otras cepas de la misma especie o a diferentes situaciones clínicas, ni entre los diferentes grupos poblacionales.

Aunque por lo regular son compuestos considerados seguros y con mínimos efectos secundarios, de manera excepcional se reportan efectos adversos como incremento de los síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, náusea y dolor epigástrico), epistaxis, ansiedad y dolor torácico. Otros efectos más raros son infecciones en pacientes inmunocomprometidos (25,26).

A continuación, se enlistan las principales enfermedades digestivas en donde se ha demostrado la eficacia del uso de probióticos (Tabla 1).

Tratamiento de la diarrea aguda infecciosa: en población adulta, se ha demostrado que los probióticos reducen la duración y el número de evacuaciones en la diarrea aguda infecciosa. De acuerdo con el metanálisis de Sazawal et al. (27), las cepas utilizadas para este fin incluyen *S. Boulardii*, *Lactobacillus GG*, *L. Acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* (*L. Bulgaricus*) solas o en combinación con 2 o más cepas. Los autores estimaron en este metanálisis que el NNT fue de 4.

En niños, al menos 3 metanálisis (28, 29, 30) han demostrado que *S. Boulardii*, *Lactobacillus GG*, *L. Casei*, *L. Acidophilus*, *L. Bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* (*B. Longum*), solos o en combinación, reducen la duración de la diarrea y disminuyen la frecuencia de las evacuaciones.

Prevención de la diarrea infecciosa en niños: la administración preventiva de *Lactobacillus GG*, *S. Boulardii*, *L. Acidophilus*, *L. Bulgaricus* y *Bifidobacterium longum* solos o combinados a niños hospitalizados disminuye la incidencia de diarrea aguda hospitalaria de diversa etiología, incluyendo rotavirus.

Prevención de la diarrea asociada a antibióticos (DAA): varios metanálisis y guías (23, 28, 31, 32) recomiendan que la administración de cepas específicas que incluyen *Enterococcus faecium LAB SF 68*, *S. Boulardii* cepa de *cerevisiae* (NCIM I-745), *LGG*, *L. Casei DN 114-001* en fermento lácteo, *Bacillus clausii O/C, N/R, T y SIN* y *Lactobacillus acidophilus (L. Acidophilus) CL 1285 + L. Casei LBC 80R* disminuyen el riesgo de DAA en adultos. El NNT varía entre 10 y 13.

En niños, se ha demostrado de igual forma que el uso de las siguientes cepas *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.*, *Streptococcus spp.*, ya sea solos o en combinación, disminuyen el riesgo de DAA (30, 32, 33).

Diarrea del viajero: la evidencia es escasa y controvertida. Los resultados contradictorios de los ensayos clínicos pueden deberse a diferencias en la población y destinos estudiados, tipo de probiótico, dosis y duración del tratamiento (34). Se requiere de una mayor investigación con control de estas variables para conocer el papel de los probióticos en la prevención de la diarrea del viajero.

Tratamiento y recurrencia de la infección por *C. difficile* (ICD): la evidencia de que los probióticos sean útiles en el tratamiento de la ICD es muy escasa (35). Sólo un estudio con *S. Boulardii* mostró diferencia significativa a favor de este probiótico, el cual disminuyó la duración de la diarrea y la recidiva de ésta tras suspender el tratamiento. Sin embargo, algunas cepas probióticas son útiles en la prevención de la recurrencia de ICD como *S. Boulardii* y la combinación de *L. Acidophilus*, *L. Casei* y *L. Rhamnosus*, tanto en adultos como en niños (34,36).

Infección por *Helicobacter pylori*: existe evidencia moderada de que la terapia suplementaria con cepas probióticas específicas como *Lactobacilos*, *S. Boulardii* y *bifidobacterias* sea útil en la erradicación de *H. pylori* (37, 38). Al parecer, la adición de probióticos podría aumentar la eficacia de la erradicación con una razón de momios (RM) que varía entre 1.2 y 2 veces respecto del grupo control. De igual forma, se ha demostrado, con evidencia moderada, que los probióticos son útiles en la prevención y reducción de los eventos adversos gastrointestinales asociados a la terapia de erradicación del *H. pylori* y mejoran el apego al tratamiento (39, 40).

Síndrome del intestino irritable (SII): existen varios metanálisis de diversos estudios respecto del uso de probióticos en el SII. Aunque existe heterogeneidad en los estudios, variabilidad de la definición de las variables primarias, la mayoría de estos metanálisis concluye que la administración de probióticos específicos mejora la percepción global de síntomas en pacientes con SII. El NNT oscila entre 7 y 8, y las cepas que han demostrado beneficio sobre los síntomas son *L. Plantarum*, *Escherichia* y *S. faecium* (41, 42, 43, 44, 45). Algunas cepas específicas de probióticos mejoran el dolor, la distensión abdominal y la flatulencia en pacientes. Por ejemplo, los probióticos en combinación o que contienen *Bifidobacterium breve* (*B. Breve*), *B. Longum* o *L. Acidophilus* mejoran los puntajes del dolor abdominal. La distensión mejora con las cepas de *B. Infantis*, *L. Casei* o *L. Plantarum*. Por otra parte, las cepas de *B. Breve*, *B. infantis*

Tabla 1. Grado de evidencia y fuerza de recomendación de acuerdo con el sistema de clasificación GRADE para el uso de probióticos en Enfermedades Digestivas (64)

Condición	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Tratamiento, inducción y mantenimiento de la remisión en pouchitis	Alta	Fuerte a favor
Inducción y mantenimiento de la remisión de CUCI leve a moderada	Alta a moderada	Débil a favor
Prevención de diarrea aguda hospitalaria (rotavirus) en niños	Alta a moderada	Fuerte a favor
Prevención de la diarrea asociada a antibióticos en adultos	Alta a moderada	Fuerte a favor
Mejoría global de los síntomas en SII	Alta a moderada	Débil a favor
Tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en el adulto	Moderada	Fuerte a favor
Prevención de la diarrea asociada a antibióticos en los niños	Moderada	Fuerte a favor
Prevención de la recurrencia por infección de <i>C. difficile</i>	Moderada	Fuerte a favor
Reducción de los síntomas asociados a la terapia de erradicación para <i>H. pylori</i>	Moderada	Débil a favor
Mejoría de dolor, distensión abdominal y flatulencia en SII	Moderada	Débil a favor
Tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en niños	Moderada a baja	Fuerte a favor
Tratamiento de la infección por <i>H. pylori</i>	Moderada a baja	Débil a favor
Inducción o mantenimiento de la remisión en Enfermedad de Crohn	Moderada a baja	Débil en contra
Encefalopatía hepática mínima	Moderada a baja	Débil a favor
Diarrea del viajero	Baja	Débil en contra
Tratamiento de infección por <i>C. difficile</i>	Baja	Débil a favor
Enfermedad diverticular	Baja	Débil en contra
Prevención de cáncer de colon	Baja	Débil a favor
Enteritis post radiación	Baja	Débil en contra
Pancreatitis aguda grave	Baja	Fuerte en contra
Esteatohepatitis no alcohólica	Baja	Débil a favor
Encefalopatía manifiesta	Baja	Débil a favor

*CUCI= colitis ulcerativa crónica idiopática, SII=síndrome del intestino irritable.

tis, L. Casei, L. Plantarum, B. Longum, L. Acidophilus, L. Bulgaricus y Streptococcus salivarius (S. Salivarius) spp. Thermophilus, reducen los puntajes de flatulencias. Un metanálisis muy reciente que evalúo el efecto de *S. cerevisiae I-3856* demostró también efectos sobre el dolor y la distensión abdominal (46).

Estreñimiento crónico: varios metanálisis han demostrado que la administración de probióticos específicos en pacientes con estreñimiento crónico aceleran el tránsito intestinal y aumentan la frecuencia de evacuaciones (42, 47, 48, 49). Las cepas específicas que presentaron efectos favorables en el tránsito intestinal fueron *B. Lactis HN019* y *B. Lactis DN-173 010*. Por otra parte, *B. Lactis DN-173 010*, *L. Casei Shirota*, y *E. Coli Nissle 1917* influyeron en la frecuencia y consistencia de las evacuaciones (50).

Los prebióticos, en general, tienen un efecto positivo, pero poco importante sobre el número y la cantidad de las deposiciones. La inulina podría aumentar la frecuencia y consistencia de las deposiciones en el estreñimiento crónico (50). La fibra (en particular la parte insoluble o escasamente fermentable) aumenta de forma modesta (y significativa) el número de deposiciones semanales (de media 1,4-1,5 movimientos por semana). En SII los trabajos publicados tanto con prebióticos como con fibra (mezcla o preferentemente soluble) aportan resultados contradictorios (51). Teóricamente, y en algunos trabajos, su empleo se ha asociado con un empeoramiento de los síntomas de flatulencia, por lo que una dieta baja en FODMAPS (bajo en componentes fermentables como los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles, es decir, algunos prebióticos) podría mejorar los síntomas en algunos pacientes; no obstante, en otros estudios la fibra (p. ej., goma guar hidrolizada) parece mejorar los síntomas y la calidad de vida en pacientes con SII (52, 53). Las semillas de *Plantago ovata (ispaghula husk)* podrían mejorar los síntomas o el dolor abdominal en pacientes con Síndrome de intestino irritable.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): el uso de probióticos no ha mostrado efectos benéficos consistentes en la inducción o mantenimiento de la remisión ni en la prevención de la recurrencia de la enfermedad de Crohn (54). En el caso de la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), como tratamiento concomitante con la terapia estándar, algunas cepas específicas de probióticos (*VSL#3* y *B. bifidum*) son útiles para inducir y mantener la remisión en pacientes con CUCI con actividad leve o moderada (55). La evidencia más sólida es para después del tratamien-

to con antibióticos, en la inducción o mantenimiento de la remisión de la pouchitis en población adulta, específicamente cuando se utiliza *VSL#3* (56).

El uso de prebióticos como tratamiento único o asociados a probióticos (simbióticos) también se propone en la EII por su efecto sobre el crecimiento de los lactobacilos y bifidobacterias endógenas, favoreciendo: la producción de ácidos grasos de cadena corta (en particular el butirato), la prevención de la adherencia de bacterias patógenas, la producción de antibióticos y el descenso del pH intraluminal. Los prebióticos más estudiados son la inulina, el almidón resistente, los oligosacáridos como los fructo-oligosacáridos y los galacto-oligosacáridos. Los prebióticos y la fibra se han empleado especialmente en la CUCI. Por otro lado, en el tratamiento de la pouchitis, la inulina y la fibra procedente de semillas de *Plantago ovata* podrían ser útiles también en la prevención de brotes. En algunos trabajos se ha observado mejoría de parámetros endoscópicos e inflamatorios. En cualquier caso, son todavía pocos estudios sobre el tema y no permiten extraer conclusiones relevantes.

Enfermedad diverticular: no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de probióticos como monoterapia en la enfermedad diverticular sintomática no complicada ni en la prevención de la diverticulitis aguda (57).

Prevención del cáncer de colon: se ha propuesto a partir de numerosos trabajos realizados en animales que ciertos prebióticos, probióticos y simbióticos reducirían el riesgo de cáncer de colon. En un estudio aleatorizado, controlado frente a placebo con el uso de simbióticos (oligofructosa + inulina [SYN1] + *Lactobacillus rhamnosus GG* y *Bifidobacterium lactis Bb12*) en pacientes intervenidos de pólipos colónicos y cáncer de colon, además de mejorar la microbiota fecal, también lo hicieron diversos biomarcadores (genéticos, celulares, inflamatorios e inmunológicos) reduciendo el riesgo teórico de cáncer de colon (58). En diversos estudios epidemiológicos, la ingesta de alimentos ricos en fibra (mixta [fermentable o no]), especialmente de fruta y verduras frescas, se ha asociado claramente con un descenso probable del riesgo de cáncer de colon y recto. Sin embargo, los estudios clínicos aleatorizados de prevención secundaria (de aparición de pólipos colónicos) realizados hasta la fecha, con dieta alta en fibra o suplementada (no con prebióticos), no han aportado los resultados esperados; posiblemente el tiempo de seguimiento y de la suplementación o la

selección de los pacientes hayan influido en estos hallazgos (1).

Enteritis post radiación: el uso de probióticos para el manejo de la enteritis post radiación ha sido estudiado en varios ensayos utilizando diferentes cepas como lactobacilos, bifidobacterias, o VSL#3. No obstante, al igual que en otras situaciones clínicas, existe una amplia heterogeneidad en los estudios que no permite extraer conclusiones definitivas (59).

Pancreatitis aguda grave: el uso de la alimentación enteral enriquecida con probióticos no ha demostrado utilidad en la pancreatitis aguda. Una revisión (60) que evaluó diferentes fórmulas de nutrición enteral en pancreatitis aguda encontró resultados inconsistentes y contrarios entre los estudio evaluados. Incluso, mayor riesgo de mortalidad en los pacientes que recibieron probióticos, por lo que se ha planteado que la administración en yeyuno de probióticos, junto con fibra prebiótica en pacientes graves (no sólo con pancreatitis aguda severa) posiblemente provoque efectos negativos en la perfusión intestinal, favoreciendo falla multiorgánica, necrosis intestinal y la muerte.

Esteatohepatitis no alcohólica: el uso de cepas específicas como *L. Bulgaricus*, *S. Thermophilus*, *Lactobacillus GG*, *B. Longum* (incluso con mezcla de prebióticos) mejora la inflamación hepática (reduce niveles de ALT y AST), reduce los niveles de coleste-

rol y la resistencia a la insulina en pacientes con hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica (61).

Encefalopatía hepática: en pacientes *cirróticos con encefalopatía mínima* se ha estudiado el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, demostrándose una mejoría de la encefalopatía, algunos aspectos de la calidad de vida y reducción de los niveles de amonio. Por lo contrario, en encefalopatía establecida se ha demostrado eficacia más limitada cuando se han empleado probióticos (62, 63).

CONCLUSIONES

En resumen, las evidencias sugieren que cambios en la composición de la microbiota o su inestabilidad (disbiosis) influyen en la fisiología gastrointestinal produciendo anormalidades de la sensibilidad visceral y motilidad gastrointestinal. El uso de probióticos, de prebióticos y de simbióticos está emergiendo como una terapia prometedora y, en general, segura en diferentes escenarios clínicos. La eficacia ha sido bien demostrada en algunos escenarios clínicos (diarrea por antibióticos, pouchitis, estreñimiento crónico), se necesitan más y mejores evidencias para poder establecer recomendaciones definitivas en otras enfermedades digestivas.

Conflictos de Interés: Dr. José María Remes-Troche es Miembro del Consejo Asesor de Takeda Pharmaceuticals, Alfa-Wasserman y Almirall. Ponente para Takeda, Asofarma, Alfa-Wasserman, Almirall y Astrazeneca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. Endocrinol Nutr. 2016;63(9):482-94.
2. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. Annu Rev Microbiol 1977;31:107-133.
3. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C y cols. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010;464:59-65.
4. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. J Perinatol 2011;31 Suppl 1: S29-S34.
5. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature 2006;444:1022-1023.
6. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, Mazmanian SK. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. Science 2011;332:974-977.
7. Icaza-Chávez M. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev Gastroenterol Mex. 2013;78(4):240-248.
8. Schrezenemeir J, de Vrese M. Prebiotics, probiotics, and synbiotics approaching a definition. Am J Clin Nutr 2001;73:361S-4S.
9. Health and nutritional properties of probiotic in food including powder milk with live lactic acid bacteria <http://ftp.fao.org/docrep/fao/009/.../a0512e00.pdf> 1-4 October 2001.
10. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2014;11(8):506-14.
11. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, Heller S, González-Garay A, Bacarreza D, et al. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. Rev Gastroenterol Mex. 2017 Jan 16. pii: S0375-0906(16)30093-3. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.08.004.
12. Caselli M, Vaira G, Calo G, Papini F, Holton J, Vaira D. Structural bacterial molecules as potential candidates for an evolution of the classical concept of probiotics. Advances in nutrition. 2011;2(5):372-6.
13. Patterson E, Cryan JF, Fitzgerald GF, Ross RP, TG Dinan, Stanton C. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health. Proceedings of the Nutrition Society (2014);73:477-489.
14. O'Hara AM, Shanahan F. Mechanisms of Action of Probiotics in Intestinal Diseases. The Scientific World Journal 2007;7:31-46.
15. Dai C, Zhao DH, Jiang M y cols. VSL#3 probiotics regulate the intestinal epithelial barrier in vivo and in vitro via the p38 and ERK signaling pathways. Int J Mol Med 2012;29:202-8.
16. Johansson ML, Nobaeck S, Berggren A, y cols. Survival of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (299v), and effect on the short-chain fatty acid content of faeces after ingestion of a rose-hip drink with fermented oats. Int J Food Microbiol 1998;42:29-38.
17. Dai C, Zheng C, Jiang M y cols. Probiotic and irritable bowel syndrome. WJG.2013;19:5973-80.
18. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A y cols. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. Nat Med 2007;13:35-7.
19. Liebrechts T, Adam B, Bertel A y cols. Effect of *E. coli* Nissle 1917 on post-inflammatory visceral sensory function in a rat model. Neurogastroenterol Motil 2005;17:410-14.
20. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic micro- biota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995;125:1401-1.
21. Roberfroid M. Prebiotics the concept revisited . J Nutr 2007;137:830S-7S.
22. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. Journal of Clinical Gastroenterology. 2012;46(6):468-81.
23. Corzo N., Alonso JL., Calvo MA. Prebióticos: concepto, propiedades y efectos beneficiosos. Nutricion hospitalaria. 2015;31 (Supl I):99-118.
24. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. Journal of food science and technology. 2015;52(12):7577-87.

25. Adler SN. The probiotic agent *Escherichia coli* M-17 has a healing effect in patients with IBS with proximal inflammation of the small bowel. *Dig Liver Dis* 2006;38:713.
26. Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF, Amadini C, Campieri M. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2002;34(suppl 2): S48-S53.
27. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: A meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:374-82.
28. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD003048.
29. Szajewska H, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:257-64.
30. Applegate JA, Fischer Walker CL, Ambikapathi R, et al. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. *BMC Public Health*. 2013;13 Suppl 3:S16.
31. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1355-69.
32. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1959-69.
33. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD004827.
34. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5:97-105.
35. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD004611.
36. Evans CT, Johnson S. Prevention of *Clostridium difficile* infection with probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 2:S122-8.
37. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e111030.
38. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1069-79.
39. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:25-32.
40. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: Evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:445-53.
41. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1547-62.
42. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2650-61.
43. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
44. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Gut*. 2010;59:325-32.
45. Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1775-80.
46. Cayzele-Decherf A, Pélerin F, Leuillet S, Douillard B, Housez B, Cazaubiel M, Jacobson GK, Jüsten P, Desreumaux P. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: An individual subject meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 14;23(2):336-344. doi: 10.3748/wjg.v23.i2.336.
47. 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;100:1075-84.
48. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: Meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2013;19:4718-25.
49. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomized controlled trials: Probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2010;16:69-75.
50. Collado Yurrita L, San Mauro Martín I, Ciudad-Cabañas MJ, Calle-Purón ME, Hernández Cabria M. Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation: A meta-analysis of controlled randomized clinical trials. *Nutr Hosp*. 2014;30:244-52.
51. Lacy BE, Chey WD, Lembo AJ. New and emerging treatment options for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;11 4 Suppl 2:1-19.
52. Giannini EG, Mansi C, Dulbecco P, Savarino V. Role of partially hydrolyzed guar gum in the treatment of irritable bowel syndrome. *Nutrition*. 2006;22:334-42.
53. Romano C, Comito D, Famiani A, Calamarà S, Loddo I. Partially hydrolyzed guar gum in pediatric functional abdominal pain. *World J Gastroenterol*. 2013;19:235-40.
54. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD006634.
55. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:21-35.
56. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD001176.
57. Maconi G, Barbara G, Bosetti C, et al. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1326-38.
58. Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karls-son PC, et al. Dietary symbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:488-96.
59. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and metaanalysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr*. 2013;32:353-60.
60. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, et al. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD010605.
61. Ma YY, Li L, Yu CH, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6911-8.
62. Sharma V, Garg S, Aggarwal S. Probiotics and liver disease. *Perm J*. 2013;17:62-7.
63. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 23;2: CD008716. doi: 10.1002/14651858.CD008716.pub3. Probiotics for people with hepatic encephalopathy.
64. Oñate-Ocaña LF, Ochoa-Carrillo FJ. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. *Cir Ciruj*. 2009;77:417-9.

Trasplante de microbiota fecal

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Profesor titular curso de posgrado de gastroenterología, UNAM
Jefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

ANTECEDENTES DEL TMF

Trasplante de microbiota fecal (TMF) es actualmente el término utilizado y aceptado para describir la infusión de una suspensión de materia fecal proveniente de un donador sano en el tracto gastrointestinal de un individuo con enfermedad colónica (1). El principio de TMF ha existido desde hace muchos años e históricamente la administración de una suspensión de heces humanas a través de la boca a enfermos con intoxicación alimentaria o diarrea grave fue utilizada por primera vez en el siglo IV en China por Ge Hong (2) y el primer caso de trasplante de flora intestinal lo describió el anatomista y cirujano italiano Fabricius Acquapendente en el siglo XVII, cuando demostró que los animales que perdían la capacidad de rumiar y recibían en la boca una porción de los alimentos que previamente habían masticado otros animales del mismo género, recuperaban la capacidad de masticar y alimentarse hasta recuperar el estado de salud. Desde esos tiempos, la transferencia de microbiota se ha utilizado en medicina veterinaria (3). El primer caso de TMF reportado en humanos data de 1958, cuando Eiseman y cols., publicaron una serie de 4 casos de colitis pseudomembranosa grave tratados previamente con varias estrategias fallidas (antibióticos, hidrocortisona, vasopresores, lactobacilos), por lo que sometieron a los pacientes a enemas de heces de forma exitosa sin saber que la mayor parte de los casos de colitis pseudomembranosa se debían a la infección por *Clostridium difficile*, ya que en esa época aún no se identificaba a este microorganismo como el agente causal (4). A la fecha, se han realizado y documentado alrededor del mundo más de 500 casos de TMF con una tasa de curación cercana a 95 por ciento.

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile

Fue en 1935 cuando Hall y O’Toole aislaron por pri-

mera vez en las heces de neonatos sanos, una bacteria anaerobia, Gram positiva, productora de citotoxinas (5). Ellos la denominaron inicialmente *Bacillus difficile* para reflejar las dificultades que implicaba su aislamiento y cultivo. Hoy en día, su nominación actual es *Clostridium difficile* (CD) y es un microorganismo prevalente en hospitales y centros de atención y estancia de pacientes a largo plazo, causante de colitis infecciosa, diarrea asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa. Tan sólo en 2001 se reportó una incidencia de infección por CD en hospitales de Estados Unidos de Norteamérica (EUA) de 50 casos por 100 000 habitantes, elevándose este número para 2005 a casi 84 casos por 100 000 habitantes. En 2010, la incidencia anual estimada de infección por CD en EUA fue de 500 000 casos siendo la causa de muerte de unas 15 000 a 20 000 personas, con un costo estimado en 1 billón de dólares al año por atención médica en ese país. Se han reportado en los últimos años brotes esporádicos de infección por CD en varias partes del mundo, siendo de destacar el ocurrido en Quebec, Canadá, en 2003 y documentado por Pepin y cols., donde reportaron una incidencia de infección por CD estable de 1991 a 2002 (22.2 y 25.2 casos por 100 000 habitantes, respectivamente) (6), cuadruplicándose esta cifra de forma alarmante en 2003 a 92.2 casos por 100 000 habitantes, todo esto con un respectivo incremento en la gravedad de la enfermedad y la mortalidad.

El crecimiento en la epidemia de infección por CD podrá producir un mayor número de tratamientos fallidos y pacientes que sufren de recaídas. Actualmente, el tratamiento se basa en la interrupción del antibiótico asociado y la administración de metronidazol y/o vancomicina (o fidaxomicina) dependiendo de la gravedad del cuadro, sin embargo, cada vez es mayor el número de casos con resistencia primaria a dichos agentes antibióticos. La recidiva de la infección por *C. difficile* fue analizada en 1997 por Fekety y cols.,

al valorar de manera prospectiva, aleatorizada y cegada la recurrencia de infección por CD posterior al tratamiento con metronidazol o vancomicina. Ellos identificaron que 20%, aproximadamente, desarrolla enfermedad recurrente (definida como aquella que no responde a pesar del tratamiento estándar, ya sea vancomicina o metronidazol). Asimismo, hasta 65% de esos pacientes va a presentar recurrencias posteriores en más de una ocasión a pesar del tratamiento indicado para esos casos (7). Se sabe que los pacientes que padecen de infección por CD sufren de una pérdida del equilibrio en la microbiota fecal relacionada con la administración de antibióticos, generando así una disminución de colonias de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, bacterias indispensables para el adecuado estado de la mucosa colónica (8).

La literatura actual acerca del TMF como tratamiento de la infección recurrente de CD es proveniente de series de casos, reportes de casos de centros alrededor del mundo, metaanálisis, una revisión sistemática y un limitado número de ensayos clínicos controlados (ECC). En todos los casos, la tasa de curación de la infección por CD recurrente es cercana a 92%, con rangos entre 81-100% (9, 10). El tiempo de respuesta después de un TMF hasta la fecha no ha sido formalmente evaluado, sin embargo, la mayor parte de los trabajos que reportan este punto mencionan respuestas rápidas o inmediatas, habitualmente dentro de las 24 horas post-procedimiento y una duración promedio de 8 años posteriores al trasplante (11). Este punto del seguimiento a largo plazo posterior al TMF vía colonoscópica fue evaluado recientemente por Brandt y cols., (12) en donde llevaron a cabo seguimiento a los pacientes que se habían sometido a un TMF por infección por CD recurrente después de 3 meses de realizado el procedimiento (rangos entre 3 y 68 meses). El promedio de duración de los síntomas previos al TMF fue de 11 meses y los pacientes ya habían fallado al tratamiento convencional de al menos 5 esquemas. En cuanto a la resolución de síntomas, encontraron que la diarrea desapareció en 82% de los casos dentro de los 5 días post-TMF y la tasa de curación fue de 91% sin reportar eventos adversos. De igual forma, reportaron que 53% de los pacientes prefirió el TMF como su tratamiento de primera línea si se presenta recurrencia de la infección por CD. Los autores, así, concluyeron que el TMF es un tratamiento racional, seguro y aceptable. En cuanto a la vía de administración, ya se mencionó que la mayoría de la información proviene de TMF realizado vía colonoscópica (75% de los casos). Sin embargo, recientemente Van Nood y cols., analizaron la infusión duodenal de he-

ces como tratamiento de infección por CD recurrente. Ellos aleatorizaron a los pacientes en tres grupos de tratamiento: 1) aquellos que se trajeron con vancomicina 500mg vía oral 4 veces al día por 4 días, seguido de lavado intestinal e infusión subsecuente de una infusión de heces por sonda nasogástrica, 2) aquellos que se sometieron a tratamiento estándar con vancomicina en mismas dosis por 14 días, y 3) aquellos que se sometieron a tratamiento estándar con vancomicina y lavado intestinal. En su análisis, demostraron que 81% de los pacientes del grupo 2 respondió a la primera infusión duodenal de heces, 31% de los pacientes en el grupo 3 obtuvo respuesta y 23% del grupo 1, estos resultados con significancia estadística. Los únicos eventos adversos reportados en el grupo de la infusión duodenal fueron cólico intestinal y diarrea leve, esto sin alterar los resultados. Posteriormente, se realizó cultivo en el grupo de la infusión duodenal de heces demostrando un incremento en la diversidad de colonias bacterianas similar a la de donadores sanos, con incremento en el grupo de *Bacteroidetes* y disminución de especies de *Proteobacterias* (13). A la fecha, no se han reportado eventos adversos notables relacionados con el TMF y los casos en los que se han reportado defunciones, han sido debido a la enfermedad subyacente que favoreció la infección por CD y su recurrencia, no al trasplante *per se*.

INDICACIONES ACTUALES DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

Las indicaciones actuales propuestas para la realización del TMF son (1):

Indicaciones primarias:

1. Infección por *Clostridium difficile* recurrente (recaída o re-infección)
- Al menos 3 episodios documentados de infección por CD leve a moderada y falla del tratamiento durante 6 a 8 semanas con vancomicina con o sin un antibiótico alternativo (rifaxima, nitazoxanida).
- Al menos 2 episodios de infección por CD grave resultante en hospitalización y con morbilidad significativa.
2. Infección por *Clostridium difficile* moderada que no responde al tratamiento estándar (vancomicina) por al menos una semana.
3. Infección por *Clostridium difficile* grave (o fulminante) sin respuesta al tratamiento estándar durante 48 horas.

TÉCNICA DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

A continuación se menciona la técnica actualmente utilizada en la mayoría de los TMF realizados alrededor del mundo (1).

A. Selección del donador

A la fecha, no existe información suficiente para definir un donador óptimo. Existen algunas ventajas y desventajas tanto del donador relacionado con el paciente como del no relacionado. En el caso del primero, una ventaja es que con el contacto íntimo (esposo, hijo, por ejemplo) con el paciente, como el hecho de compartir los mismos factores de riesgo para infecciones, se disminuye teóricamente el riesgo de transmitir un agente infeccioso nuevo. Otra potencial ventaja es que al ser familiares de la línea materna de primer grado, podrían compartir un número elevado de especies de microbiota fecal con el receptor. Una desventaja del donador relacionado es que podría ser portador de *Clostridium difficile* y así afectar el resultado favorable del TMF. En cuanto al donador no relacionado con el paciente adecuadamente seleccionado, su principal ventaja sería que al fomentar la existencia de bancos de donadores de heces, se facilitaría y agilizaría el procedimiento. Otra ventaja teórica sería que al tener estos bancos de donadores sanos, se evitaría el uso de microbiota proveniente de donadores con padecimientos sistémicos, ya que recientemente se ha involucrado a la microbiota fecal en la patogénesis de enfermedades sistémicas.

Criterios de exclusión del donador de microbiota fecal

Es sumamente importante la adecuada selección del donador, así como la exclusión de aquel que potencialmente pudiera afectar el resultado del TMF. Se debe realizar una detallada historia clínica y exploración física en búsqueda de padecimientos que pudieran afectar al receptor y que no pudieran identificarse fácilmente en los exámenes de laboratorio.

Criterios absolutos de exclusión

1. Riesgo de transmisión de un agente infeccioso. Se recomienda utilizar el cuestionario empleado en los bancos de sangre para detectar los donadores de riesgo.
- Ser portador conocido del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), o de los virus de hepatitis B o C.

- Saberse expuesto al VIH, o a los virus de hepatitis B o C en el último año.
- Comportamientos sexuales de alto riesgo (contacto sexual con un portador de VIH o virus de hepatitis B o C, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, intercambio de sexo por drogas o prostitución).
- Usuario de drogas ilícitas.
- Haberse hecho un tatuaje o un “piercing” en los últimos 6 meses.
- Antecedentes de haber estado en una prisión.
- Saberse con una enfermedad en el momento de la donación.
- Tener factores de riesgo para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- Haber realizado recientemente (últimos 6 meses) un viaje a áreas del mundo donde las enfermedades diarreicas son endémicas o hay riesgo elevado para desarrollar diarrea del viajero.

2. Co-morbilidades gastrointestinales:

- Antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Antecedentes de síndrome de intestino irritable, constipación crónica idiopática o diarrea crónica.
- Antecedentes de carcinoma gastrointestinal o conocido con poliposis.

3. Factores que afectan o pudieran afectar la composición de la microbiota intestinal:

- Uso de antibióticos en los últimos 3 meses.
- Uso de medicamentos inmunosupresores (inhibidores de calcineurina, esteroides exógenos, agentes biológicos, entre otros).
- Uso de anti-neoplásicos sistémicos.

4. Consideraciones adicionales tipo receptor-donador:

- Consumo reciente por parte del donador de alimentos potencialmente perjudiciales al receptor (alergia a nueces, mariscos, entre otras).

Criterios relativos de exclusión

1. Historia de cirugía mayor gastrointestinal (bypass gástrico).
2. Síndrome metabólico.
3. Autoinmunidad sistémica (esclerosis múltiple, enfermedades del sistema inmunitario).
4. Enfermedades atópicas incluyendo asma y eczema, desórdenes eosinofílicos del aparato digestivo.
5. Síndromes de dolor crónico (síndrome de fatiga crónica o fibromialgia).

Exámenes de laboratorio al donador

Las siguientes pruebas se deben de realizar al donador de microbiota con fin de considerarlo donador óptimo:

1. Exámenes de heces:

- Toxina B de *Clostridium difficile* por PCR, si no está disponible, realizar toxinas A y B para CD por inmunoensayo enzimático.
- Coprocultivo para patógenos entéricos.
- Antígeno fecal de *Giardia lamblia*.
- Antígeno fecal de *Cryptosporidium*.
- Tinción ácido-resistente para *Cyclospora*, *Isospora* y *Cryptosporidium* si no se dispone del antígeno fecal.
- Búsqueda de huevos y parásitos.
- Antígeno fecal para *Helicobacter pylori*.

2. Pruebas serológicas:

- VIH, tipos 1 y 2.
- IgM para el virus de hepatitis A.
- Búsqueda de hepatitis B: antígeno de superficie, anticuerpo contra el centro IgG e IgM y anticuerpos contra el antígeno de superficie.
- Anticuerpo contra el virus de hepatitis C.
- RAR y FTA para sífilis.

B. Criterios de exclusión del receptor

Algunos pacientes tienen múltiples co-morbilidades que deben considerarse antes de realizar el TMF, tales como:

- Pacientes que actualmente utilizan fármacos inmunosupresores como esteroides, inhibidores de calcineurina, agentes biológicos anti-linfocitos, agentes anti-TNF; quimioterapia anti-neoplásica.
- Pacientes con cirrosis hepática descompensada, VIH con sida, trasplante de médula ósea reciente u otra causa de inmunodeficiencia grave.

C. Protocolo del TMF

Preparación del donador

1. Se puede considerar utilizar un laxante osmótico la noche previa al procedimiento.
2. Evitar en los últimos 5 días cualquier alimento al cual pudiera ser alérgico el receptor.
3. Se debe instruir al donador a notificar cualquier síntoma de infección (fiebre, diarrea, vómito) entre los estudios de selección y la donación de microbiota fecal.

Preparación del receptor

1. Se debe de preparar el intestino del receptor independientemente de la vía de administración del material.
2. Se puede considerar administrar loperamida en caso de administración vía enema o colonoscopia. No existe evidencia que la administración de este medicamento afecte los resultados.
3. Si se va a emplear la vía nasogástrica, se puede considerar emplear un inhibidor de la bomba de protones la tarde previa al trasplante y en la mañana del procedimiento.

D. Preparación de las heces

Manipulación de las heces/Almacenamiento

1. Se debe utilizar las heces tan pronto sean excretadas, pero el tiempo límite es de hasta 24 horas, aunque se prefiere en las primeras 6 horas. Se deben mantener en un contenedor refrigeradas, no congeladas.
2. Se deben emplear precauciones estándar (bata resistente a fluidos, guantes, máscara con gafas o protección ocular).

E. Preparación para el TMF

1. Aunque la elección de la sustancia diluyente varía entre los diferentes centros, comúnmente se emplean solución salina al 0.9% o leche al 4% como diluyentes.
2. Se debe emplear una licuadora casera dedicada a este único fin. Las heces deben homogeneizarse agregando diluyente tanto como sea necesario hasta que alcance la consistencia líquida requerida.
3. Deben filtrarse las heces para remover la mayor cantidad de partículas posibles. Se puede emplear un colador para filtrar litos urinarios.
4. Se debe emplear inmediatamente la mezcla.
5. Aún no se establece el volumen ideal a instilar. Sin embargo, se deben emplear volúmenes pequeños (entre 25-50 mL) en infusiones por sonda, o volúmenes mayores (250-500 mL) en infusiones vía colonoscopia.

F. Vía de administración

Hasta 1989, la administración a través de un enema era la vía más común, sin embargo, se han probado vías diferentes como nasogástrica, por colonoscopia y enemas auto-administrados. Se han realizado

aproximadamente entre 400 y 500 TMF alrededor del mundo, de los cuales 75% ha sido por colonoscopia o enema de retención y 25% por sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal o por panendoscopia. Aunque no hay consenso sobre cuál es la mejor vía de administración, el abordaje por colonoscopia es preferido sobre los enemas de retención debido a que estos últimos sólo alcanzan el ángulo esplénico del colon, mientras que con la colonoscopia se alcanza a instilar microbiota desde el ciego. En el cuadro 1 se resume la técnica del trasplante.

TMF EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Recientemente, se han publicado 2 ECC (14, 15), además de las series y reportes de casos de TMF en Enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). En los estudios no controlados, se ha informado una respuesta positiva en 61% de los casos con EC y de 22% en la CUCI. Los 2 ECC en pacientes con CUCI mostraron resultados conflictivos, uno a favor y otro en contra de la efectividad del TMF. La diferencia de resultados puede explicarse por la vía de administración del trasplante (enemas versus sonda nasogástrica), tamaño de la muestra y descensales evaluados. Un hallazgo interesante del estudio de Moayyedi (14) es que la utilización de un donador con la microbiota apropiada parece ser el factor determinante en los resultados, enfatizando el papel que desempeñan los filos bacterianos en la actividad de la enfermedad. Se necesita un mayor número de ECC en EC y CUCI para definir la eficacia y seguridad de esta terapia.

TMF en Síndrome de Intestino Irritable

Sólo reporte de casos y series de casos que han incluido de 6 a 65 pacientes han detallado los resultados aón por evaluar, lo que demuestra la gran relevancia de la microbiota en el ser humano.

dos del TMF en SII. Éstos han mostrado mejoría sintomática inmediata en 36% a 89% de los casos y 16 a 60% a 19 meses de seguimiento. Actualmente, hay 7 ensayos registrados en NIH de EU sobre el uso de TMF en Síndrome de Intestino Irritable.

OTRAS INDICACIONES EMERGENTES DEL TMF

El TMF se ha utilizado y está en investigación en ECC en el tratamiento del síndrome metabólico, obesidad, encefalopatía hepática, hepatitis alcohólica, en condiciones neuropsiquiátricas como el autismo, en la enfermedad injerto contra huésped y en la erradicación de microbios resistentes a antibióticos (16).

CONCLUSIONES

La infección por CD está en incremento notable en incidencia, gravedad y mortalidad. Las opciones terapéuticas son pocas y parecen perder eficacia conforme se presenten recaídas de la infección. El TMF se ha reportado hasta la fecha con buenos resultados como tratamiento en la infección recurrente por CD, sin embargo, falta evaluar con mayor énfasis aspectos como la técnica, costos, seguimiento a largo plazo, eventos adversos y la mejor vía de administración. No cabe duda de que el TMF viene a abrir una puerta de gran interés acerca de la relevancia que tiene la microbiota en diversos aspectos en la fisiopatología de varios padecimientos. Actualmente, el TMF empieza a evaluarse en otros escenarios como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad y el síndrome metabólico, el síndrome de intestino irritable y la constipación, enfermedades autoinmunes (púrpura trombocitopénica idiopática) y neurológicas como las distonías, la enfermedad de Parkinson, el autismo y el síndrome de fatiga crónica con resultados aún por evaluar, lo que demuestra la gran relevancia de la microbiota en el ser humano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bakken JS, Borody TJ, Brandt LJ. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1044-1049.
2. Zhang F, Luo W, Shi Y. Should we standardize the 1700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107:1755.
3. Borody TJ, Warren EF, Leis SM. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:475-483.
4. Eiseman B, Silen W, Bascom GS. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *N Y State J Med* 1959;59:3831-3833.
5. Hall IC, O`Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935;49:390-402.
6. Pépin J, Valiquette L, Alary ME. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-472.
7. Fekety R, McFarland L, Surawicz C. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: Characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blind trial. *Clin Infect Dis* 1994;24:324-333.
8. Chang JY, Antonopoulos DA, Jansson JK. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008;197:435-438.
9. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:994-1002.
10. Sofi A, Nawras A, Sodeman T. Fecal bacteriotherapy works for *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis. Presented at the 2011 ACG Annual Meeting.
11. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD. Faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:409-415.
12. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1079-1087.
13. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Eng J Med* 2013;31:407-415.
14. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102-109.e6.
15. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110-118.e4.
16. Cohen NA, Maharshak N. Novel Indications for Fecal Microbial Transplantation: Update and Review of the Literature. *Dig Dis Sci*. 2017 Mar 17. doi: 10.1007/s10620-017-4535-9. [Epub ahead of print]

Cáncer de esófago y virus

Dra. Angélica Hernández Guerrero

Instituto Nacional de Cancerología, Servicio de Endoscopía
Ciudad de México, México

El cáncer de esófago (CE) es una de las neoplasias más agresivas del tracto digestivo, presenta alta morbilidad y mortalidad (1), ocupa el octavo lugar dentro de los cánceres a nivel mundial. En el año 2002, se han reportado 462 000 casos nuevos en el mundo, que corresponden a 4.2% del total de neoplasias.

Su incidencia, varía considerablemente, incluso entre las regiones del mismo país. La incidencia más alta se encuentra en China y Sudáfrica (130 por 100 000), siendo el tipo histológico más frecuente el carcinoma de células escamosas; mientras que las cifras más bajas –5 por 100 000 habitantes– se registran en Europa y Estados Unidos de Norteamérica, en estos países, el adenocarcinoma del tercio inferior del esófago se ha incrementado significativamente en las últimas tres décadas, llegando a representar hasta 40% de todas las neoplasias de esófago (1). A nivel mundial ocupa el sexto lugar de muerte por cáncer que corresponde a 5.7% del total. Para el año 2007 se estimó que 4 442 000 personas morirían por esta entidad en el mundo y 85% de las muertes ocurriría en los países subdesarrollados. La supervivencia sin tratamiento a 5 años es de 16% en Estados Unidos y de 10% en Europa (1, 6). Este tumor principalmente afecta a los grupos de edad comprendidos entre los 60 y 70 años y es poco frecuente observarlo en adultos jóvenes. En México, la tasa de mortalidad independientemente del sexo es de 0.77 por 100 000 habitantes y ocupa el 5º. lugar en frecuencia de todas las neoplasias gastrointestinales (2, 3, 4, 5).

El CE tiene dos subtipos: Epidermoide (CE) y el Adenocarcinoma (AC)

El CE es raro en jóvenes y tiene su mayor incidencia en la séptima y octava década de la vida, el AC es tres a cuatro veces más común en hombres, mientras que el CE es similar en ambos sexos.

Mientras que el AC se relaciona mayormente con el reflujo crónico con obesidad o mayor índice de masa corporal, el reflujo crónico es un factor impor-

tante por el desarrollo de Esófago de Barrett, que se considera como la causa de 80% de todos los adenocarcinomas. Los factores de riesgo relacionados con el CE son el tabaco y el alcohol, ingesta de tabaco, toxinas y daño térmico, antecedentes de cáncer de cabeza y cuello Acalasia de largo tiempo de evolución, enfermedades como tilosis, Síndrome de Plummer-Vinson; recientes hallazgos han sugerido un papel de los virus, particularmente el virus del papiloma humano (VPH) y el virus del Epstein-Barr (VEB) en el desarrollo de esta enfermedad (2, 4).

Desde hace varias décadas, los virus y las bacterias han sido propuestos como factores importantes en el desarrollo de cáncer. En los últimos 20 años, las investigaciones han continuado y es de nuestro conocimiento el papel que desempeñan ahora los agentes infecciosos en la carcinogénesis. Estudios en animales y humanos han sugerido su influencia en la carcinogénesis. En particular, es a los virus a los que se les ha encontrado una mayor relación en la tumorigénesis en diferentes órganos, por ejemplo, el virus del papiloma humano (VPH) en cáncer de cérvix, el virus del herpes en Sarcoma de Kaposi, poliomavirus en mesotelioma o tumores de cerebro; el virus del Epstein-Barr en linfomas, cáncer de nasofaringe, virus de la hepatitis B o C y hepatocarcinoma (6).

Se estima que la incidencia de cáncer atribuido a bacterias o virus es de aproximadamente 17.8% o 1.9 millones de casos en el mundo.

El cáncer gastrointestinal es un problema de salud que representa hasta 20% de todos los tumores. Los virus relacionados con cáncer de esófago son el virus del papiloma humano (VPH) y el virus de Epstein-Barr (VEB). Existen factores que influyen de manera individual en el desarrollo de cáncer gastrointestinal, ya que es un padecimiento multifactorial, pero los diferentes virus o bacterias ejercen un papel importante.

El VPH es un ADN virus con un virión de 55 nm, existen alrededor de 80 diferentes subtipos de VPH

y han sido clasificados como de bajo riesgo los de tipo: 6, 11 y 33, y de alto riesgo los 16, 18 y 31; éstos son los virus que se reconocen como potenciales causantes en el desarrollo de neoplasias cervicales y anales. Las proteínas de estos virus producen inactivación del gen supresor de tumor del p53, asimismo, ocasiona integración del ADN en el huésped y esto ocasiona inestabilidad cromosomal, entre otros cambios, sin embargo, estos son los más importantes.

El virus de Epstein-Barr (VEB) se ubica dentro de las familias de los herpes que infecta alrededor de 90% de la población y puede ser asintomático; fue el primero en considerarse con implicaciones en la carcinogénesis de los tumores, principalmente linfoma de Burkitt, carcinomas de la nasofaringe, linfoma y cáncer gástrico; produce alteración de la apoptosis y se integra en el genoma, produciendo inmortalización y transformación.

La frecuencia de asociación del VPH y CE se reporta en un meta-análisis por Li y colaboradores; se incluyó un total de 8 990 pacientes con CE y 174 pacientes con ACE en 76 estudios, la prevalencia de VPH en pacientes con CE fue de 22.2% (IC 18.3 – 26.7%) , el VPH subtipo 16 fue el observado con mayor frecuencia (11.4%) (IC 8.2 – 15.7%); con respecto del ACE, la prevalencia del VPH fue de 35% (IC 13.2-65.7%) y el sub-tipo 16 fue 11.4% (IC 8.2 – 15.7%), la asociación o RR fue significante para el CE con 3.2 (IC 2.26 – 4.87%) y de acuerdo con el subtipo, la fuerza de asociación con el VPH tipo 16 fue de 3.52 (IC 2.04 –

6-07%). La evidencia acumulada durante los últimos 30 años es fuertemente sugestiva del papel del VPH en la carcinogénesis esofágica y el riesgo es mayor que para otras neoplasia con las que se ha relacionado como cáncer de vejiga (OR 2.84), de cavidad oral (OR 2.0) y canal anal de 2.41 y es más baja que para cáncer de laringe (OR 5.4). Existe mayor prevalencia en el ACE que no es tan clara, y que puede estar relacionada con la localización, la raza y la frecuencia del VPH. Sin embargo, la mayoría de los estudios recomienda realizar más estudios controlados de estas variables para tener resultados más claros (7,8).

El VEB ha sido asociado con Cáncer Gástrico (CG) en hasta 9% , sin embargo, parece tener un papel protector. En CE no ha sido demostrado y en cáncer de la unión esófago-gástrica fue estudiado por Genitsch y cols., quienes encontraron una frecuencia de 2.7%, comparado con el CG con una frecuencia de 4.4%. Los resultados no muestran relación entre la carcinogénesis del ACE (9, 10).

CONCLUSIÓN

Las investigaciones en los últimos años han tratado de demostrar que los virus y las bacterias desempeñan un papel importante en relación con la carcinogénesis de los tumores del tracto digestivo. Hasta este momento, el VPH tiene una relación moderada con el CE, y su relación con el VEB es baja. Son necesarios más estudios que incluyan un muestreo adecuado para tratar de definir claramente su asociación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel R., Miller K., Jermal A. Cancer Statistic, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7.
2. Siersema, Peter. Esophageal cancer. Gastroenterol Clin N Am 2008; 37:943-964.
3. Blot W and McLaughlin J. The changing epidemiology of esophageal cancer. Sem Oncol 1999;26:2-9.
4. Villalobos JJ, Vargas F, Villareal HA. Estudio prolectivo de 10 años de cáncer del aparato digestivo. Rev Gastroenterol Mex 1990;1:17-24.
5. Navarrete J., Oñate L., Herrera R., et al. Survival prognostic factor in a cohort of patients with esophageal carcinoma. Rev Gastroenterol Mex 2004;69:209-16.
6. Seigrad M., Malfertheiner P., Fin L., et al. The Role of Viral and Bacterial Pathogens in Gastrointestinal Cancer. J Cell Physiol 2008;216:378-388.
7. Shi Y, Peng S, Li-Fang Y, et al. Co-infection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in human tumorigenesis. Clin j Cancer 2016;35:1-9.
8. Li X, Gao C, Yang Y, et al. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and esophageal cancer. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:270-281.
9. Genitsch V, Novotny A, Seiler C, Kröll D, Walch A, et al. Epstein-Barr virus in gastro-esophageal adenocarcinomas-single center experiences in the context of current literature. Frontiers in Oncology 2015;5:1-6.
10. Liu X, Liu J, Qiu H, Kong P, Chen S, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus infection in gastric cancer: a meta-analysis. BMC Cancer 2015;15:1-9.

Esofagitis infecciosas

Dr. Omar Edel Trujillo Benavides

Gastroenterólogo, Endoscopía Gastrointestinal
Hospital General de Zona 42, IMSS
Puerto Vallarta, Jalisco, México

La esofagitis, o inflamación del esófago, puede ser causada por diversos factores. Las infecciones del esófago representan la segunda causa más frecuente de esofagitis, sólo después de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (1). El esófago se puede ver afectado de manera aislada o como una parte de un infección más difusa del tracto gastrointestinal. Los agentes etiológicos más comunes son los hongos y los virus; las infecciones bacterianas o parasitarias son raras (Tabla 1) (2). Este tipo de esofagitis ocurren en pacientes con alteraciones en el sistema inmunológico que van desde uso de medicamentos inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia, recepción de trasplantes hasta síndromes de inmunodeficiencia; pero también se han observado en pacientes inmunocompetentes, quienes han utilizado recientemente antimicrobianos o terapia supresora de ácido (3). Otro factor de riesgo observado son los trastornos de la motilidad esofágica, debido al depó-

sito de alimentos en el esófago (2). Las manifestaciones clínicas son odinofagia y/o disfagia, dolor retroesternal o en epigastrio; su diagnóstico se realiza con la toma de biopsia a través de una endoscopía, y su tratamiento debe ser dirigido hacia el agente infeccioso causal.

CANDIDIASIS ESOFÁGICA

La infección del esófago por hongos es la causa más frecuente de esofagitis infecciosa (1, 2, 4), el microorganismo responsable es la Cándida albicans en la mayoría de los casos, sin embargo, también se ha reportado la infección por Cándida glabrata. La prevalencia exacta de esofagitis por Cándida albicans es desconocida, pero se estima que va de 3.8% en pacientes en quienes se realiza una endoscopía por cualquier causa, incluyendo pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hasta 32.14% en series de pacientes infectados por

Tabla 1. Posibles causas de esofagitis infecciosas

Hongos	Virus	Bacterias
Cándida albicans	Virus Herpes Simplex	Estreptococo viridians
Cándida glabrata	Citomegalovirus	Estafilococo spp
Aspergillus	Virus del papiloma humano	Micobacterias
Blastomicos	Virus Varicela zoster	
Criptococos	Virus Epstein Barr	

VIH (4). La Cándida glabrata se considera como una causa emergente de esofagitis por hongos no originada por *C. albicans*, y se estima una prevalencia de 2.2% (5).

Los factores de riesgo para esofagitis por Cándida más comunes son: tratamiento antimicrobiano reciente, uso de quimioterapia, tratamiento inmunosupresor, infección por VIH donde la cuenta de células T CD4 es menor de 200 cel/ml (4). El uso de inhibidores de la bomba de protones, los bloqueadores de los receptores H₂ y los esteroides orales también se han asociado con el desarrollo de esofagitis por Cándida. El trasplante de órganos sólidos también se ha asociado con un incremento en el riesgo de esofagitis por hongos; otros factores de riesgo son el uso de terapia biológica con Adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y uso de esteroides tópicos en pacientes con esofagitis eosinofílica (4).

Las manifestaciones clínicas incluyen odinofagia y disfagia; el dolor abdominal en epigastrio es otro síntoma común. Aunque no es habitual, también se pueden presentar síntomas de reflujo gastroesofágico como pirosis y náusea. Las infecciones graves puede llevar a complicaciones como estenosis, hemorragia o el desarrollo de fistulas. La candidiasis esofágica también puede ser asintomática y descubrirse de manera incidental.

La clave del diagnóstico de la candidiasis esofágica es la endoscopía con toma de biopsia. Otros estudios como el esofagograma puede sugerir irregularidades en la mucosa como placas o úlceras, pero no es capaz de distinguir la causa de la esofagitis. El hallazgo endoscópico clásico es un exudado de color blanco que típicamente se agrupa en placas, que pueden estar aisladas o confluentes y se pueden acompañar por áreas de edema, eritema y erosiones. La gravedad de la apariencia endoscópica se

puede estadificar por la clasificación de Kodsi (6).

La biopsia endoscópica, idealmente tomada de las placas en el tercio medio del esófago, es necesaria para el diagnóstico; en estas biopsias típicamente se encuentran levaduras y pseudohifas. La evidencia de la invasión tisular, tal como la orientación perpendicular de las pseudohifas a la superficie, distingue entre una esofagitis y la presencia comensal de Cándida. Los hallazgos histológicos incluyen: infiltración por linfocitos y eosinófilos, así como una hiperplasia de las células basales y elongación papilar.

La piedra angular del tratamiento para la candidiasis esofágica es el uso de imidazoles, particularmente fluconazol en el caso de *Candida albicans*, 100 a 200 mg vía oral cada 12 horas por 14 días (4). La Cándida glabrata ha mostrado resistencia al fluconazol y las opciones disponibles de tratamiento son limitadas, una opción es el voriconazol (4).

ESOFAGITIS POR VIRUS HERPES SIMPLEX

La esofagitis por el virus Herpes Simplex (VHS) ocurre de manera más común en hombres que en mujeres, con una relación 3:1. La prevalencia de este tipo de esofagitis se estima en 3.2% (7). Los factores de riesgo para esofagitis por VHS son el uso de medicamentos inmunosupresores, infección por VIH, trasplante de órganos sólidos y neoplasias. Sin embargo, se ha observado un incremento en el reporte de esofagitis por VHS en personas inmunocompetentes sin factores de riesgo (8).

La esofagitis por VHS se puede manifestar con dolor torácico retroesternal y fiebre en 50% de los casos; otros síntomas incluyen dolor abdominal en epigastrio, hematemesis, tos y dolor de garganta. Los pacientes con esofagitis por VHS pueden mostrar de manera concomitante lesiones en labios, mucosa bucal y faringe (4).

Tabla 2. Clasificación de Kodsi para candidiasis esofágica

1. Algunas placas blancas elevadas de hasta 2 mm de diámetro.
2. Múltiples placas blancas elevadas de más de 2 mm de diámetro, sin úlceras.
3. Múltiples placas blancas confluentes, lineales, nodulares.
4. Múltiples placas blancas confluentes, lineales, nodulares. Con friabilidad de la mucosa y estrechamiento de la luz.

La endoscopía usualmente revela úlceras bien circunscritas con apariencia de "volcán" en la porción distal del esófago (4). También se pueden observar pequeñas placas circulares con erosiones centrales. Las lesiones pueden ser confluentes, producir una mucosa friable y hemorragia. Las biopsias deben ser tomadas de esófago distal, sobre el margen lateral de la úlcera debido a que el VHS infecta las células del epitelio escamoso que ahí se encuentra (9, 10). Histológicamente, la infección por VHS produce células gigantes multinucleadas, con inclusiones intranucleares.

El tratamiento de la esofagitis por VHS en el paciente inmunocomprometido incluye Aciclovir por un periodo de 14 a 21 días, si el paciente no presenta mejoría, se debe sospechar resistencia al Aciclovir; en estos casos está indicado el Foscarnet. La esofagitis por VHS en el paciente inmunocompetente también puede ser tratada con este esquema (8), pero se espera que la infección generalmente sea autolimitada y la resolución espontánea ocurra en 1 o 2 semanas después de la aparición de los síntomas (4).

ESOFAGITIS POR CITOMEGALOVIRUS

La esofagitis por Citomegalovirus (CMV) también se observa con mayor frecuencia en el paciente inmunocomprometido y es menos común que la esofagitis por Cándida o VHS. Los factores de riesgo más comunes son la inmunosupresión asociada con el trasplante de un órgano sólido o enfermedades reumatológicas; el uso de más de un medicamento inmunosupresor, la edad avanzada o enfermedades graves como evento vascular cerebral o una cirugía abdominal.

El síntoma más común de la esofagitis por CMV es la odinofagia y el dolor retroesternal. Otras manifestaciones típicas incluyen fiebre y náusea, así como vómito y diarrea, un hallazgo *sui generis* es el empeoramiento del dolor en epigastrio al sentarse, levantarse o caminar (11).

En la endoscopía, en la esofagitis por CMV se observan grandes úlceras solitarias en la porción distal del esófago, que se muestran confluentes en el tercio inferior del esófago y superficiales y en parches en esófago medio y superior (4). Las úlceras tienden a ser lineales y longitudinales. La biopsia debe ser tomada de la base de la úlcera para optimizar la precisión diagnóstica debido a que el virus infecta las células mesenquimatosas y columnares (10). Los

hallazgos histológicos típicos son células grandes con cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos que se describen con la apariencia de "ojos de buey". También se pueden observar agregados de macrófagos localizados en el área perivascular y en el tejido de granulación (9).

El tratamiento de primera línea para esta infección es el Ganciclovir intravenoso a dosis de 5 mg/kg cada 12 horas. Cuando sea posible, se podrá intentar una disminución de la inmunosupresión como medida adyuvante. La duración del tratamiento es variable, pero debe mantenerse por lo menos dos semanas después de la respuesta clínica. El Foscarnet es una alternativa en paciente con CMV resistente a Ganciclovir o pacientes intolerantes al Ganciclovir (12).

OTRAS INFECCIONES

Otras causas de esofagitis infecciosas son extremadamente raras, pero se han reportado casos de infecciones bacterianas por *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*; infecciones fúngicas con *Aspergillus spp*. Los factores de riesgo son tratamiento inmunosupresor, radioterapia, quimioterapia. El tratamiento debe ser dirigido al agente causal.

INVESTIGACIÓN ACTUAL

Con el incremento en el número de pacientes inmunosuprimidos, y el número de trasplantes, la mayoría de los esfuerzos en la investigación en esta área se enfoca en determinar qué pacientes se encuentran en mayor riesgo de desarrollar infecciones y determinar así el mejor tratamiento antimicrobiano profilático y cuándo aplicarlo. Un área específica es saber el riesgo de infección por CMV en un paciente que será transplantado, cuánto tiempo antes, o después debe ser utilizada la terapia antimicrobiana (1).

CONCLUSIONES

Las infecciones esofágicas son la segunda causa más frecuente de esofagitis. Los agentes más comunes son: Cándida albicans, virus Herpes Simplex y Citomegalovirus. Esta entidad debe ser sospechada principalmente en el paciente inmunosuprimido que se presenta con disfagia/odinofagia, dolor retroesternal o epigástrico. La piedra angular del diagnóstico es la endoscopía con toma de biopsia, y el tratamiento debe ser dirigido al agente causal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilcox CM. Overview of infectious esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9:517-519.
2. O'Rourke A. Infective oesophagitis: epidemiology, cause, diagnosis and treatment options. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;23:459-463.
3. Daniell HW. Acid suppressing therapy as a risk factor for Candida esophagitis. *Dis Esophagus* 2016;29:479-483.
4. Patel NC, Caicedo R. Esophageal infections: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27:642-648.
5. Wilson A, Delport J, Ponich T. Candida glabrata esophagitis: are we seeing the emergence of a new azole-resistant pathogen? *Int J Microbiol* 2014;2014: ID 371631.
6. Asayama N, Nagata N, Shimbo T, et al. Relationship between clinical factors and severity of esophageal candidiasis according to Kodsi's classification. *Dis Esophagus* 2014;27:214-219.
7. Zahmatkeshan M, Najib K, Geramizadeh B, et al. Clinical Characteristics of pediatric esophagitis in southern Iran: a single-center experience. *Iran J Med Sci* 2013;38(Suppl 2):169-173.
8. Canalejo E, Garcia Duran F, Cabello N, et al. Herpes Esophagitis in healthy adults and adolescents. Report of 3 cases and review of the literature. *Medicine* 2010;89:204-210.
9. Demir D, Doganavşargil B, Sarsik, et al. Is it possible to diagnose infectious oesophagitis without seeing the causative organism? A histopathological study. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:481-487.
10. Standars of Practice Committee ASGE, Sharal RN, Shergil AK, et al. ASGE Guideline: endoscopic mucosal tissue sampling. *Gastrointest Endosc* 2013;78:216-224.
11. Joo YB, Jung HS, Baeg MK, et al. Cytomegalovirus esophagitis presents as chest pain in a renal transplant recipient. *Korean J Med Intern* 2013;28:497-499.
12. Ozaki T, Yamshita H, Kaneko S, et al. Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract in patients with rheumatic diseases: a case series and literature review. *Clin Rheumatol* 2013;32:1683-1690.

Helicobacter pylori: el balance entre el papel como colonizador y patógeno

Dr. Guillermo I. Pérez Pérez

Doctor en Ciencias
Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York
NY, Estados Unidos

INTRODUCCIÓN

La historia de la bacteriología médica señala que durante la última parte del siglo XIX y la primera mitad del siglo XX se aislaron y también se identificaron la mayoría de las bacterias patógenas para humanos, que representan en conjunto los agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas de mayor interés médico en la historia de la humanidad. Con las mejoras en salud pública, el uso de vacunas y la introducción de los antibióticos, aunado a los avances y mejoras en el medio ambiente, se ha logrado una disminución impresionante en la morbilidad y mortalidad asociada a enfermedades infecciosas. Esta disminución no tiene paralelo con la tendencia observada tanto en la morbilidad como en la mortalidad de las enfermedades crónicas (1).

Probablemente, el último agente infeccioso aislado e identificado es *Helicobacter pylori*, que fue descubierto en 1983 (2), el cual inmediatamente se asoció con un proceso inflamatorio en el estómago (gastritis). Más importante fue el demostrar su papel como agente etiológico en la enfermedad úlcero-péptica (3) y su reconocimiento como el principal factor de riesgo en el desarrollo de cáncer gástrico (4, 5). Estos descubrimientos provocaron un cambio radical en los conceptos establecidos en bacteriología y gastroenterología desde antes de 1980 en los que consideraba al estómago como un órgano estéril como resultado del pH ácido, el cual no permitía la colonización con microorganismos. El aislamiento de *H. pylori* provocó que esta bacteria haya sido quizás el microorganismo más estudiado en el área médica en la última parte del siglo XX. Sin embargo, a pesar de intensos estudios, todavía quedan muchas interrogantes en cuanto a si esta bacteria es un patógeno verdadero o un oportunitista.

H. PYLORI COMO PATÓGENO HUMANO

Las razones para explicar el retraso en el descubrimiento de *H. pylori* pueden entenderse si recor-

damos, como se mencionó anteriormente, que el concepto médico y bacteriológico prevalente en ese tiempo era que el estómago era un órgano estéril gracias al pH ácido que normalmente prevalece y que ofrece un ambiente inhóspito para la colonización por cualquier tipo de microorganismo. Otro motivo fue la ausencia de biopsias gástricas para su posible análisis, ya que la endoscopía no era una práctica médica regular antes de 1970 (6). A pesar del descubrimiento tardío de este microorganismo, es interesante recordar que bacterias espirales en el estómago de perros habían sido reportadas por primera vez en 1893 (7) y 13 años después también se reportaron las mismas bacterias espirales en el estómago de humanos (8). Sin embargo, la asociación de esta bacteria con ciertas enfermedades gástricas sólo fue insinuada por vez primera por Steer en 1975 (10). Finalmente, Robin Warren, primero en 1979 y después junto con Barry Marshall, establecieron las bases que confirmaron el papel de *H. pylori* en la etiología de la enfermedad úlcero-péptica (12) (Tabla 1).

El concepto de *H. pylori* como patógeno ha sido el centro de una discusión aún inconclusa. Mientras que patógenos como *Vibrio cholerae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, entre otras, son capaces de producir un proceso infeccioso agudo con síntomas casi idénticos tanto en poblaciones pediátricas como en poblaciones adultas, en el caso de *H. pylori* el proceso infeccioso es crónico y la sintomatología asociada a esta infección generalmente se manifiesta solamente muchos años después de que la infección ha ocurrido. Por lo que las manifestaciones clínicas se presentan particularmente en personas mayores de 40 años y en menos de 10% de los individuos infectados. Por estas razones, se ha sugerido que *H. pylori* podría ser considerado como un patógeno oportunista y no un patógeno verdadero.

En casi todos los patógenos humanos, verdaderos u oportunistas, se han identificado factores de virulencia que claramente pueden explicar la patolo-

Tabla 1. *Helicobacter pylori*: la historia

Año	Acontecimiento	Referencia
1883	Bizzozero reporta por primera vez bacterias espirales en el estómago de perros	7
1906	Krienitz reporta las mismas bacterias espirales en estómago de humanos	8
1924	Delluva reporta actividad de la enzima ureasa en el estómago de animales	9
1975	Steer reporta bacterias en ulceras gástricas	10
1983	Warren and Marshall aislan un organismo parecido a <i>Campylobacter</i> que es asociado a gastritis y enfermedad ulcero péptica	2
1989	El género <i>Helicobacter</i> fue propuesto por Goodwin et al	11

Tabla modificada de referencia 12

gía y que son capaces de reproducir el cuadro clínico infeccioso. En el caso de *H. pylori* se han descrito una variedad de factores de virulencia para explicar los efectos patológicos asociados con la infección. El propósito de esta revisión no es discutir estos factores de virulencia, pero existen excelentes revisiones sobre este tema que el lector puede consultar (véase referencias 13-15).

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Está universalmente aceptado que la colonización por *H. pylori* induce una respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica que se denomina gastritis (16), la cual, dependiendo de su intensidad y su duración, se describe como gastritis crónica o aguda. Esta reacción inmune regularmente no produce ninguna sintomatología o de hacerlo es inespecífica y sólo puede ser diagnosticada histológicamente a partir de biopsias gástricas.

Los padecimientos clínicos asociados a *H. pylori* son dispepsia no ulcerosa, enfermedad ulcero-péptica (úlceras gástricas y duodenales), linfoma gástrico y cáncer del estómago (17). Es importante recordar que estos padecimientos sólo se presentan en adultos humanos y son extraordinariamente raros en poblaciones pediátricas. Lo que sugiere que se requiere de un largo tiempo de infección y de continua estimulación de la respuesta inflamatoria para que se produzcan daño histopatológico significativo

(Figura 1). Si además consideramos que sólo una de cada 10 personas colonizadas con *H. pylori* reportan alguno de estos tipos de manifestaciones clínicas (19), podemos concluir que el papel de patógeno en *H. pylori* está claramente disminuido.

Existe una interesante discusión acerca de si las manifestaciones clínicas de *H. pylori*, particularmente la enfermedad ulcero-péptica y el cáncer del estómago son padecimientos muy antiguos (20) o si éstos representan enfermedades de tiempos modernos (21, 22). Esta discusión se origina ya que la mayor prevalencia de estas enfermedades se ha descrito para finales del siglo XIX y principios del siglo XX. En contra de esta propuesta se han presentado las descripciones históricas de la enfermedad ulcero-péptica y de cáncer gástrico desde los principios de las civilizaciones humanas (20). Estas descripciones están claramente asociadas a la enfermedad ulcero-péptica y al cáncer gástrico, pero no eran entonces enfermedades con una prevalencia tan alta como las descritas para finales del siglo XIX (22). Un probable argumento para reconciliar ambas ideas es el cambio dramático en la esperanza de vida para los habitantes de países desarrollados como resultado de la Revolución Industrial, mejoras en la alimentación y en salud pública, lo que permitió que la esperanza de vida pasara de menos de 45 años en el siglo XVIII a más de 60 años en el siglo XIX (23) (Tabla 2). Este incremento en longevidad ha permitido la acumulación de un enorme número de personas colonizadas

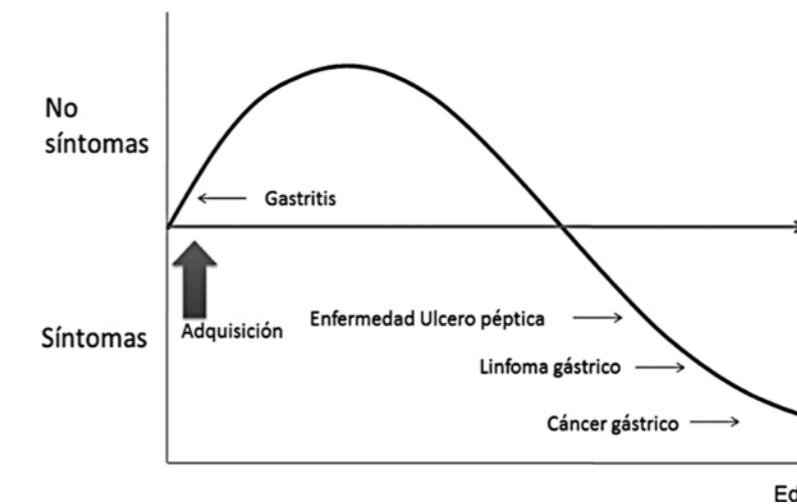
Figura 1. El papel de *Helicobacter pylori* como patógeno y su correlación entre la presencia de síntomas y la edad del individuo colonizado. Adaptado de la referencia 18.

Tabla 2. Expectativa de vida de acuerdo a época y lugar en poblaciones humanas

País	Año	Expectativa de vida en años	Comentario
Liberia	1820-1843	3	Mortalidad alta
Ucrania	1933	18	Mortalidad alta
Trinidad	1813-1816	19	Mortalidad alta
Islandia	1882	20	Mortalidad alta
Suecia	1751-1859	39-43	Estudio longitudinal
Suecia	1900-1909	58	Estudio longitudinal
Suecia	1925-1934	63	Estudio longitudinal
Suecia	1950-1950	75	Estudio longitudinal
Suecia	2000-2009	84	Estudio longitudinal
Inglaterra	1600-1725	38	Era pre-moderna
India	2013	68	País en desarrollo
Rusia, China, EU y Japón	2013	75-83	Paises desarrollados

Adaptada de referencia 23

con *H. pylori* y con la sobrevida necesaria para poder expresar algunas de las manifestaciones clínicas que hemos descrito (3, 14). Si aceptamos este argumento, entonces las enfermedades asociadas a *H. pylori* no son de tiempos modernos, pero en un momento crítico durante el siglo XIX pasaron de ser enfermedades raras y esporádicas a ser enfermedades comunes que afectan a numerosos individuos.

¿ES NECESARIO ERRADICAR SIEMPRE A *H. PYLORI*?

Una de las discusiones más interesantes en los últimos años con respecto de *H. pylori* es la necesidad o no de erradicar esta bacteria en todos aquellos individuos colonizados para prevenir futuras y potencialmente posibles complicaciones clínicas graves, como es el caso de las enfermedades úlcero-pépticas y el cáncer gástrico. En algunos países ya se puso en marcha un programa de tratamiento masivo, particularmente en poblaciones en donde existe una alta prevalencia de las enfermedades asociadas a *H. pylori*, como es el caso de Japón (24). Sin embargo, antes de adoptar este tipo de políticas extremas de erradicación masiva, es interesante revisar los cambios en la epidemiología de *H. pylori* y su proyección al futuro.

Desde el punto de vista clínico, es claro que existe una disminución gradual en la incidencia y prevalencia de las enfermedades úlcero-pépticas en casi

todos los países desarrollados (25). Esta misma tendencia se observa en la disminución de los casos de cáncer gástrico distal (21, 25). Se espera que esta disminución en trastornos clínicos asociados a *H. pylori* también ocurra en los países en vías de desarrollo, aunque en ellos tomará más tiempo. Una explicación a la disminución en la incidencia y prevalencia de estos trastornos clínicos puede ser porque en forma paralela se observa también una tendencia a la baja en la prevalencia de *H. pylori*, aunado a una interrupción en la transmisión de esta bacteria (26). Lo más interesante es que esta disminución en prevalencia ha estado ocurriendo incluso antes del descubrimiento de *H. pylori* y del uso de antibióticos para su erradicación.

Esta disminución en la prevalencia de *H. pylori* se observa como una constante en casi todos los países desarrollados y a últimas fechas empieza también a documentar en países en vías de desarrollo. Este fenómeno fue reportado por primera vez en 1997 (27) y más tarde el análisis de dos diferentes estudios poblacionales realizados con un intervalo de 10 años en Estados Unidos confirmó esta tendencia que de forma gradual y por décadas está ocurriendo en la disminución de la prevalencia de *H. pylori* (28) (Figura 2). Resultados similares han sido reportado en Holanda (29) y más recientemente en Japón (30).

La interrogante más importante es cómo explicar esta constante desaparición de *H. pylori* en poblacio-

nes humanas modernas. Quizás la respuesta más lógica es que de alguna manera se ha logrado conseguir la interrupción en la transmisión de esta bacteria, aunque todavía no tenemos una idea clara de cómo *H. pylori* pasa de un individuo a otro. Sin embargo, las mejoras en la disposición de las excretas, la disponibilidad de agua potable, la disminución en el hacinamiento y en el número de los miembros de la familia compartiendo una misma habitación ha permitido hacer cada vez más difícil la transmisión de *H. pylori*. Es importante recordar que el impacto en la disminución de la morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas en el siglo XX y lo que va de este siglo supera con mucho la disminución en morbilidad y mortalidad de las enfermedades crónicas (1) (Figura 3).

CONSECUENCIAS DE LA DESAPARICIÓN DE *H. PYLORI*

Un punto de constante discusión es si la colonización por *H. pylori* tiene algunas ventajas para el humano. Este papel benéfico de *H. pylori* es difícil de confirmar, sin embargo, hay algunas evidencias que de manera directa o indirecta señalan el papel benéfico de este microorganismo, particularmente durante los primeros años de vida del ser humano, aunque también parecer haber algunos beneficios en adultos mayores. Sin embargo, antes de discutir si *H. pylori* tiene o no un papel benéfico, es conveniente

preguntarnos por cuánto tiempo ha existido la asociación entre *H. pylori* y el humano. Si revisamos los reportes más recientes en relación con coevolución de la microbiota intestinal en primates, uno puede aceptar que la colonización con bacterias intestinales y gástricas es un hecho que debe de haber ocurrido desde la aparición del *Homo sapiens*, ya que se ha reportado una relación muy estrecha entre la microbiota intestinal y las diferentes especies de primates (31). Se ha podido confirmar que esta asociación de microbiota intestinal con el hospedero ocurre incluso en los orígenes de los diferentes tipos de bacterias que se asocian a primates específicos (32).

Esta evidencia de una microbiota intestinal específica para cada especie de primates nos permite explicar mejor las diferencias en las variables genético-geográficas descritas para las cepas de *H. pylori* (33, 34) (Figura 4). Desde principios de la década de 2000, se han descrito diferentes genotipos ancestrales en *H. pylori* que se han aislado en diferentes grupos étnicos en donde han evolucionado y presentan un genotipo específico y particular de acuerdo con la región geográfica de donde proviene la persona infectada y que nos permite conocer con más detalles las principales migraciones humanas; estas observaciones han sido ampliamente discutidas y reportadas (35-37).

Como mencionamos anteriormente, la infección por *H. pylori* está desapareciendo gradualmente, pri-

Figura 2. Cambios en la prevalencia de *H. pylori* en Estados Unidos en relación con el sexo, la edad, y la fecha de nacimiento de los individuos incluidos en dos estudios realizados diez años aparte (NHANES III 1990 y NHANES IV 2000). Fuente: referencia 28.

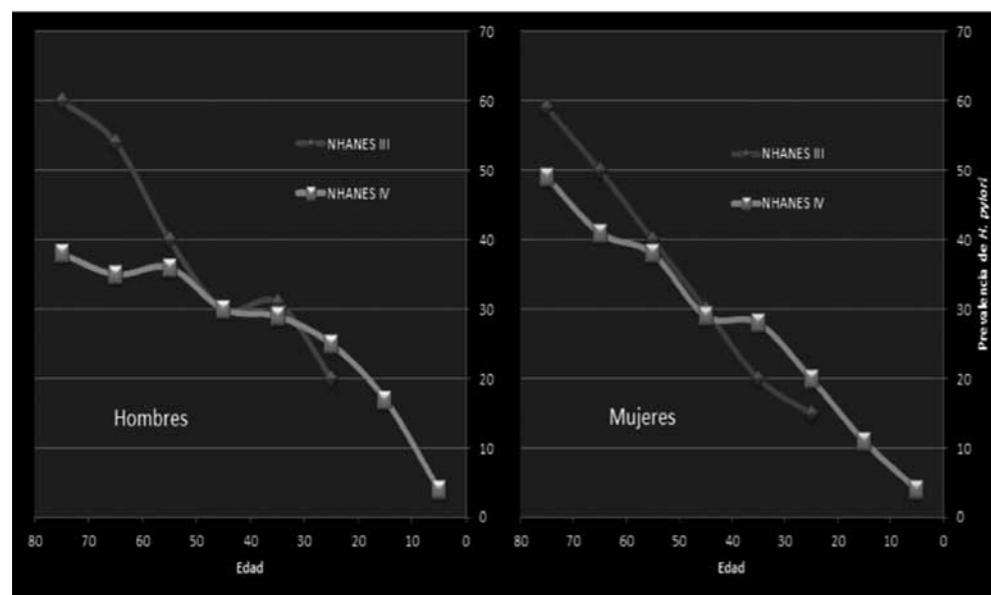


Figura 3. Cambios en la mortalidad asociada a enfermedades infecciosas y no infecciosas en Estados Unidos durante el siglo XX. Adaptado de la referencia 1.

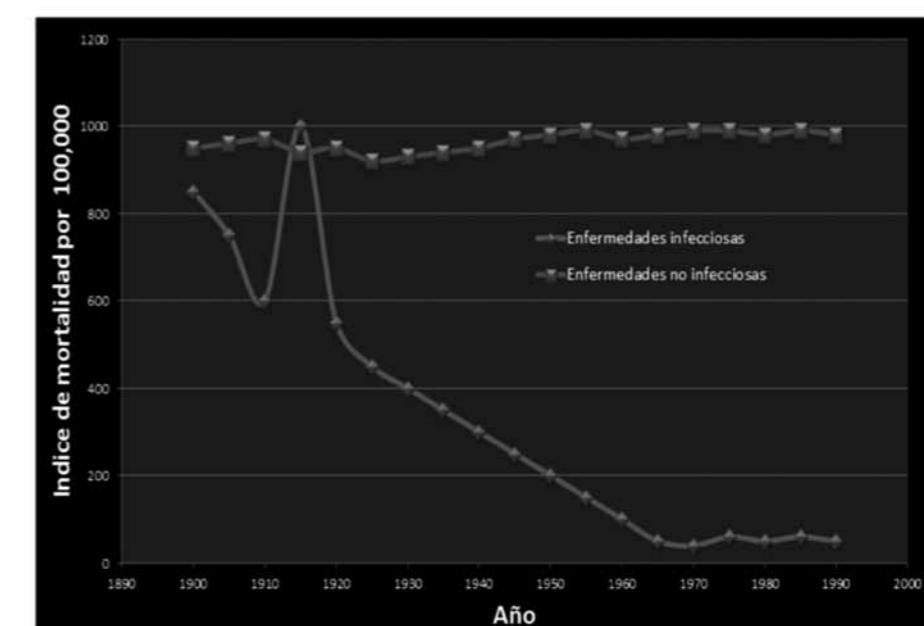
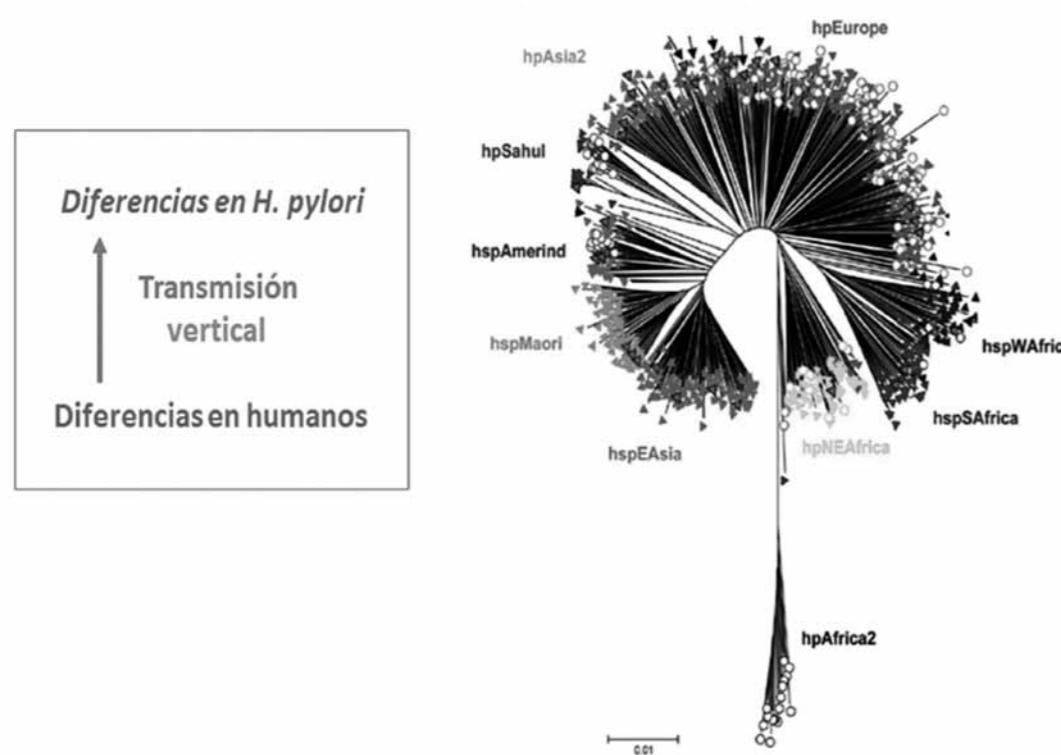


Figura 4. Estructura genética de las cepas de *H. pylori* y su relación con su origen geográfico y/o el origen étnico del individuo colonizado con ellas. Fuente: referencia 34.



mero en países desarrollados y más tarde en países en vías de desarrollo. Una de las primeras observaciones fue la rápida disminución en la prevalencia de cepas virulentas, específicamente CagA+ reportada en Finlandia (38). Sin embargo, más recientemente, se ha confirmado que la disminución de *H. pylori* es casi idéntica en cepas de *H. pylori* ya sean CagA positivas o CagA negativas (29) (Figura 5). Como consecuencia de esta disminución en la infección, se ha propuesto una serie de efectos negativos entre los que se incluye el aumento en el número de casos de asma (39, 40), el aumento en diabetes tipo 1 (41), un incremento notable en obesidad en la población mundial (42) y un potencial incremento en la susceptibilidad a padecimientos diarreicos (43), entre otros. Por otra parte, la disminución de *H. pylori* en países desarrollados está directamente relacionada con una disminución de cáncer gástrico y una disminución en la incidencia de las enfermedades álcero pépticas (25). A pesar de la disminución en la incidencia de cáncer gástrico, ésta se ha visto opacada por un incremento notable en enfermedades esofágicas, en particular reflujo esofágico, esófago de Barrett y en el adenocarcinoma del esófago (44) (Figura

6). En forma específica, el incremento del cáncer de esófago es particularmente evidente en poblaciones caucásicas de los países desarrollados, en donde en forma contrastante, la prevalencia de *H. pylori* se encuentra en su nivel más bajo comparado con cualquier otro grupo étnico en estos países (45).

Independientemente de que estemos de acuerdo o no en los aspectos negativos asociados con la desaparición de *H. pylori*, lo cierto es que en las últimas décadas se observa un incremento notable de padecimientos alérgicos, autoinmunes y metabólicos, además de un sorprendente aumento en obesidad, los cuales se han tratado de explicar con base en la hipótesis de la higiene (46). La hipótesis de la higiene es un término propuesto en 1989 por Strachan para explicar el incremento en los padecimientos antes mencionados y al mismo tiempo una disminución notable en enfermedades del tipo infeccioso y parasitario. En general, la hipótesis de la higiene propone que el cambio dramático en la transmisión de bacterias de una generación a otra sería la razón que pudiera explicar alteraciones importantes en el sistema inmune de los individuos que resultan en una falta de regulación en la respuesta inmune y una exa-

Figura 5. Proporción del binomio madre/hijo infectados con cepas de *H. pylori* CagA positivas o CagA negativas en una población multiétnica en Holanda. Adaptado de la referencia 29.

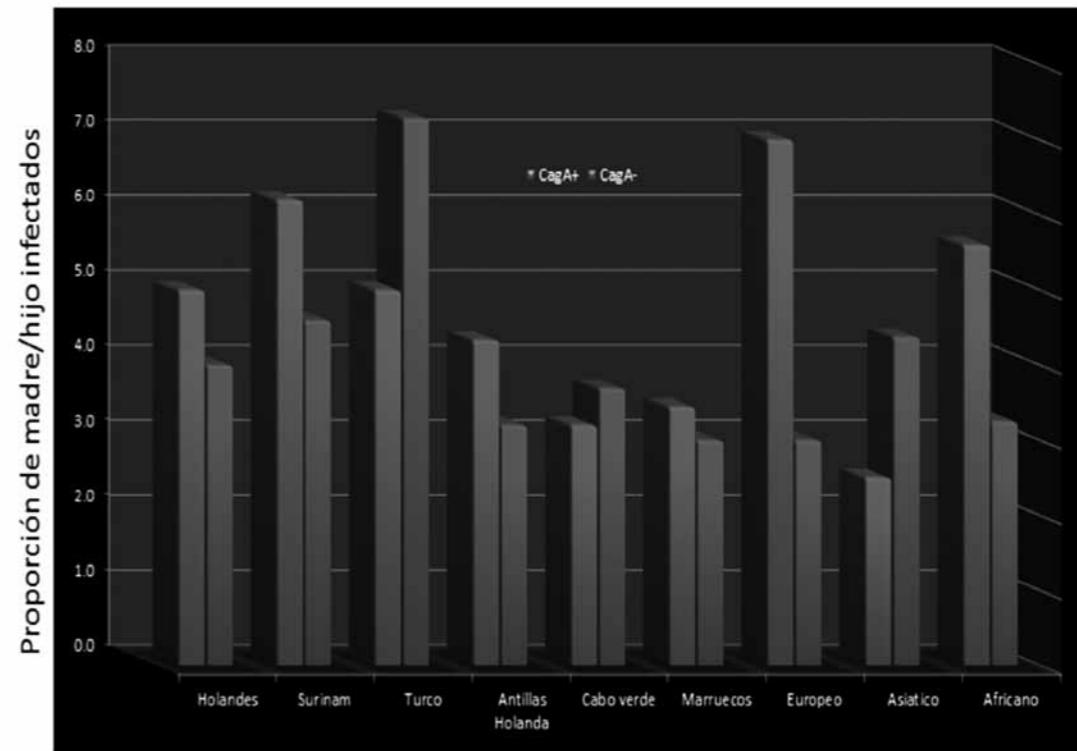
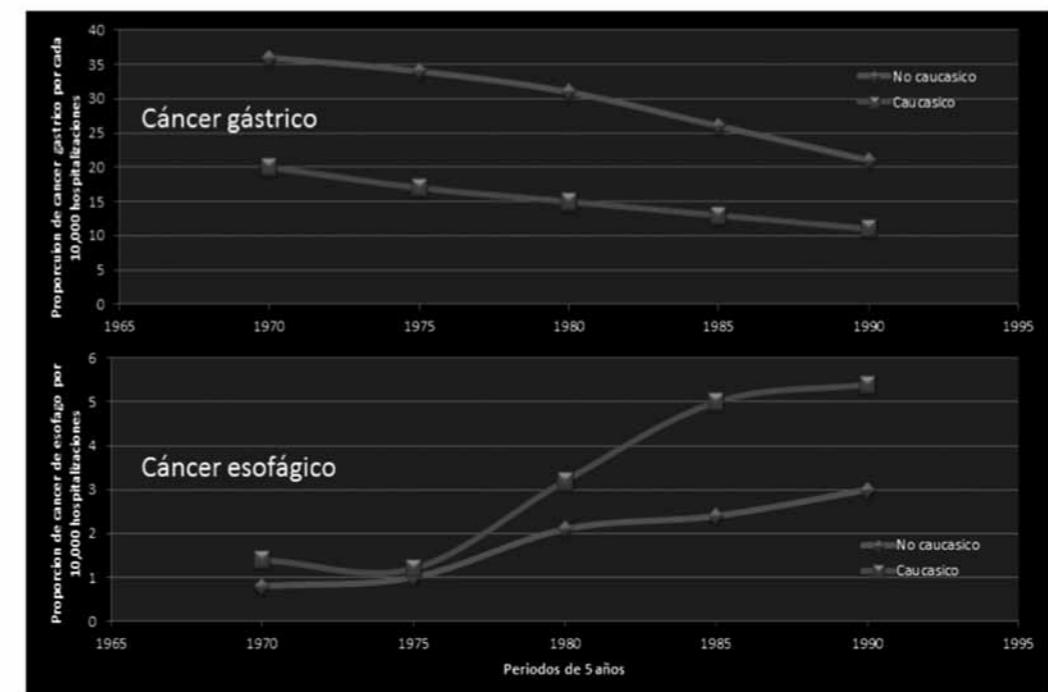


Figura 6. Cambios en la tendencia de las hospitalizaciones relacionadas con cáncer gástrico y cáncer del esófago observados para finales del siglo XX. Fuente: referencia 44.



cerbación de la respuesta inmune a antígenos asociados a productos alimenticios o el medio ambiente con las consecuencias descritas (46). Un punto importante a mencionar es el problema de obesidad, que para estos momentos tiene ya proporciones de una pandemia. El CDC ha documentado claramente en Estados Unidos este dramático incremento en personas obesas en los 50 estados de la Unión Americana de 1990 a la fecha (47). En un principio, se sugirió que la desaparición de *H. pylori* estaba asociada con este incremento en obesidad a nivel mundial, sin embargo, la rapidez con que se ha incrementado el problema de obesidad no se compara con la rapidez en la desaparición de *H. pylori*, además de que el problema de obesidad es más marcado en las poblaciones de escasos recursos económicos donde la prevalencia de *H. pylori* sigue siendo alta (Figura 7).

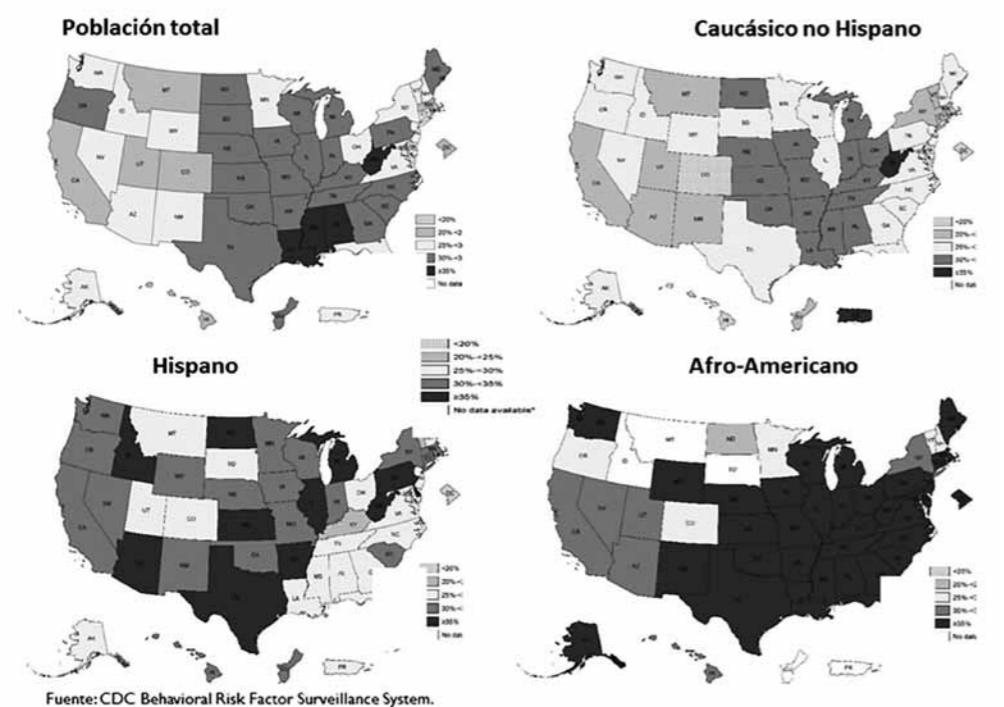
CONCLUSIONES

La dramática disminución en la morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas es, sin lugar a duda, uno de los más impactantes resultados en la medicina humana. Como resultado de la desaparición de las enfermedades infecciosas agudas, hay una mejor oportunidad para estudiar las enfermedades crónicas y su relación con los microorganismos que nos colonizan desde el nacimiento. La colonización y transmisión de *H. pylori* ha estado

ocurriendo desde la aparición del *Homo sapiens*, en donde puede estar asociado a algunos procesos infecciosos graves. Sin embargo, la presencia de enfermedad relacionada con *H. pylori* ocurre solamente en personas mayores de 40 años, por lo que en etapas pre-modernas no existen reportes que indiquen su importancia médica. Las enfermedades asociadas a *H. pylori* tomaron relevancia a finales del siglo XIX y la primera mitad del siglo XX, lo que explica el interés despertado después de 1983, cuando se pudo aislar e identificar a la que hasta el momento representa la última de las bacterias patógenas descritas en humanos.

Las mejoras en el medio ambiente, en la calidad del agua potable y de los alimentos, por un lado, y por el otro, las mejoras en la atención médica, el uso de antibióticos y de vacunas, ha provocado una interrupción en la transmisión de microorganismos de una generación a otra, con consecuencias positivas y negativas que todavía no acabamos de identificar. La desaparición de *H. pylori* se ha asociado a muchas de las consecuencias clínicas negativas entre las que se incluyen al asma, las alergias alimenticias, la epidemia de obesidad y otras. Sin embargo, *H. pylori* no puede ser responsable de todos estos cambios y será muy importante en el futuro establecer si todas estas consecuencias negativas pueden explicarse con base en la hipótesis de la higiene.

Figura 7. Prevalencia actual de la obesidad en adultos residentes de los 50 estados en Estados Unidos y su diferencia en prevalencia relacionada con el grupo étnico. Adaptado de referencia 47.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trend in Infectious Diseases mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999;281(1):61-66.
2. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
3. Marshall BJ. The discovery that *Helicobacter pylori*, a spiral bacterium, caused peptic ulcer disease: In Marshall BJ ed. *Helicobacter pioneers*. Firsthand accounts from scientists who discovered helicobacters, 1892-1982. Oxford Blackwell science 2002:165-202.
4. NIH Consensus conference *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA*, 1994;272:65-69.
5. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evolution of carcinogenic risks to humans infection with *Helicobacter pylori* 1994;61:177-240.
6. Coperland CE, Stahfeld K. Two tall poppies and the discovery of *Helicobacter pylori*. *J Am Coll Surg* 2012;214(2):237-241.
7. Bizzozero G. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastronenterico e sui rapporti del loro coll'epitelio di rivestimento della mucosa. *Arch Mikr Anat* 1893;42:82.
8. Krienitz U. Ueber das auftreten von Spirochaeten verschiedener form in mageninbalt dei carcinoma ventriculi. *Dtsch Med Wochenschr* 1906;32:827.
9. Delluva AM, Markley K, Davies RE. The absence of gastric urease in germ-free animals. *Biochim Biophys Acta* 1968;151:646-650.
10. Steer HW. The Discovery of *Helicobacter pylori* in England in the 1970's. In Marshall B (ed) *Helicobacter pioneers*: Firsthand accounts from the scientists who discovered helicobacters. 1892-1982. Oxford Blackwell Publishing. 2002:119-121.
11. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. Nov. respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989;39:397-405.
12. Egan BJ, O'Morain CA. A historical perspective of *Helicobacter* gastroduodenitis and its complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(2):335-346.
13. Backert S, Neddermann M, Maubach G, Naumann M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2016;21 (Suppl 1):19-25.
14. Cover TL. *Helicobacter pylori* diversity and gastric cancer risk. *MBio* 2016;7(1):e01869.
15. Cover TL, Peek RM. Diet, Microbial virulence and *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gut Microbes* 2013;4(6):482-493.
16. O'Morain CA. Long term complications of *Helicobacter pylori* infection UEGW International Congress Centre Berlin 2006, Oct 21-25 Abstract.
17. Chey WD, Leontiadis GI, Howlen CW, Moss SF. ACG Clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;doi:10.1038/ajg2016.563.
18. Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest* 2009;119(9):2475-2487.
19. Locke CR, Talley NJ, Nelson DK, et al. *Helicobacter pylori* and dyspepsia: a population-based study of the organism and the host. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8):1906-1913.
20. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(18):5191-5204.
21. Sonnenberg A. Time trends of mortality from gastric cancer in Europe. *Dig Dis Sci* 2011;56:1112-1118.
22. Sonnenberg A, Baron JH. Rising trends of gastric cancer and peptic ulcer in the 19th century. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:901-907.
23. Colchero F, Rau F, Jones OR. Et al The emergence of longevous populations. *PNAS* 2016;113(48):E7681-E7690.
24. Sugano K. Strategies for prevention of gastric cancer: Progress from mass eradication trials. *Dig Dis* 2016;34(5):500-504.

25. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327-333.
26. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of disappearing human microbiota. *Nature Rev. Microbiol* 2009;7:887-894.
27. Haruma K, Okamoto S, Kawaguchi H, et al. Reduced incidence of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese persons between the 1970's and the 1990's. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(4):583-586.
28. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008;198(4):553-560.
29. Den Hollander WJ, Holster IL, van Gilst B, van Vuuren AJ, Jaddoe VW, Hofman A, Perez Perez GI, Kuipers EJ, Moll HA, Blaser MJ. Intergenerational reduction in *Helicobacter pylori* prevalence is similar between different ethnic groups living in a western city. *Gut* 2015;64(4):1200-1208.
30. Urita Y, Watanabe T, Kawagoe N et al. Role of infected grandmothers in transmission of *Helicobacter pylori* to children in a Japanese rural town. *J Pediatr Child Health* 2013;49(5):394-398.
31. Ochman H, Worobey M, Kuo C-H, et al. Evolutionary relationships of wild hominids recapitulated by gut microbial communities. *PLoS Biol* 2010;8(11):e1000546.
32. Moeller AH, Caro-Quintero A, Mjungu D, et al. Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science* 2016;353(6297):380-382.
33. Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003;299(5612):1582-1585.
34. Olbermann P, Josenhans C, Moodley Y, et al. A global overview of the genetic and functional diversity in the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *PLoS Genet* 2010;6(8):e1001069.
35. Linz, Balloux F, Moodley Y, et al. AN Africa origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445(7):915-918.
36. Kennemann L, Didelot X, Aebischer T, et al. *Helicobacter pylori* genome evolution during human infection. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108(2):5033-5038.
37. Thorell K, Yahara K, Berthenet E, et al. Rapid evolution of distinct *Helicobacter pylori* subpopulations in the Americas *PLoS Genet* 2017;13(2):e1006546.
38. Perez Perez GI, Salomaa A, Kosunen TU, et al. Evidence that cagA(+) *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than cagA(-). *Gut* 2002;50(3):295-298.
39. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355(2):2226-2235.
40. Holster IL, Vila AM, Caudri D, et al. The impact of *Helicobacter pylori* on atopic disorders in childhood. *Helicobacter* 2012;17(3):232-237.
41. TEDDY study group. The environmental determinants of diabetes in young (TEDDY) study. *ANN NY Acad Sci* 2008;1150:1-13.
42. Blaser MJ. The Jeremiah Metzger lecture: Global warming redux: the disappearing microbiota and epidemic obesity. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2012;123:230-241.
43. Rothenbacher D, Blaser MJ, Bode G, Brenner H. Inverse relationship between gastric colonization of *Helicobacter pylori* and diarrheal illnesses in children: results of a population based cross-sectional study. *J Infect Dis* 2000;182(5):1446-1449.
44. Hunt RH, Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2017;46:121-141.
45. Den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, et al. Ethnicity is a strong predictor for *Helicobacter pylori* infection in young women in a multi-ethnic European city. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(11):1705-1711.
46. Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, Finlay BB. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *Immuno Targets and Therapy* 2015;4:143-157.
47. Centers for Disease Control and Prevention, Overweight & Obesity 2017 www.cdc.gov/obesity/prevalence-maps.html.

Factores genéticos del huésped asociados con cáncer gástrico y *Helicobacter pylori* en México

Dra. Flora Cruz López, Dr. Francisco Javier Bosques Padilla,

Dr. Héctor Jesús Maldonado Garza, Dra. Samantha Maribel Flores Treviño
y Dra. Elvira Garza González

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González",
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

RESUMEN

Antecedentes

Uno de los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico es la infección por *Helicobacter pylori*, aunque ésta parece no ser suficiente. Se ha demostrado que la presencia de polimorfismos en genes implicados en la respuesta inmunitaria (expresión de citocinas, la presentación de antígenos [HLA], el reconocimiento de patrones moleculares [TLRs], e inmunovigilancia), así como las variaciones en el genoma de las cepas de *H. pylori* infectantes, representan un factor de riesgo elevado en el desarrollo de cáncer gástrico.

Objetivo

Describir los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico tras la infección por *H. pylori*, estudiados en la población mexicana.

Resultados y conclusiones

La presencia de los polimorfismos IL-1β-31CC, IL-10-592, IL-8-251A, DQA1*03:01, DQA1*04:01, DQB1*05:01, DQB1*06:04, y el alelo Arg/Arg p53, en la población mexicana, se han reportado como factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer gástrico. Las cepas de *H. pylori* portadoras de las islas de patogenicidad (PAI)cagA y vacA se aíslan con mayor frecuencia en pacientes con cáncer gástrico, por lo que la presencia de estos genes en la bacteria es también considerada como factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Aunado a ello, las variaciones en el genoma de las cepas de *H. pylori* pueden influir en la expresión de factores de virulencia y la respuesta inmune del huésped.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial. En México, desde finales del siglo XX, el cáncer

representa un problema de salud debido a los altos porcentajes de casos identificados en etapas tardías de la enfermedad, lo que conlleva al deterioro en la calidad de vida de los pacientes con esta afección, y altas tasas de mortalidad, registrándose 75.4 muertes por cada 100 mil habitantes (1, 2).

El cáncer gástrico ocupa el tercer lugar de mortalidad en México. A pesar de su importancia, son pocos los estudios que se han realizado para determinar las tasas de incidencia y mortalidad de la enfermedad en este país. Las tasas de mortalidad por este tipo de cáncer se han mantenido relativamente estables en los últimos 40 años. En 1980 se registraron 4.43 casos de cáncer gástrico por cada 100 mil hab, 6.46 casos en 1997, y 4.7 casos en 2012. La tasa de mortalidad se ha asociado con la edad avanzada de los pacientes, reportándose la tasa más alta en individuos con edades entre 70 y 74 años (1-4).

El cáncer se desarrolla tras la interacción de múltiples factores provocando cambios en células normales. Los factores que se han asociado al desarrollo de cáncer gástrico son los hábitos dietéticos, el consumo de tabaco y alcohol, factores genéticos del huésped, y la infección por *Helicobacter pylori* (5). Las interacciones entre estos factores para el desarrollo de cáncer gástrico no son del todo comprendidas.

En esta revisión se mencionan los factores que han sido sugeridos como un riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico en la población mexicana, resaltando la influencia de factores genéticos del huésped, así como de algunos de los factores genéticos relacionados en la expresión de factores de virulencia en aislamientos de *H. pylori*.

HELICOBACTER PYLORI Y CÁNCER GÁSTRICO

La infección por *H. pylori* es uno de los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de dicha enfermedad. Este microorganismo es clasificado como

carcinógeno del grupo I por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), con la capacidad de incrementar la actividad de la proteína MMP-9 (matriz metalopeptidasa) y la invasión celular (5, 6). Se estima que 60% de los casos de cáncer gástrico se relaciona con la infección por *H. pylori* (7, 8).

H. pylori es un bacilo Gram-negativo microaerófilo, móvil, con forma de espiral o de coma, que posee la capacidad de habitar en el ambiente ácido del estómago en los humanos. La infección es adquirida desde edades muy tempranas, durante la infancia. En ausencia de tratamiento, la bacteria puede persistir en mucosa gástrica, desencadenando un proceso inflamatorio. La transmisión de este microorganismo ocurre principalmente por las vías fecal-oral, gastro-oral, y oral-oral (9).

Los factores de virulencia del microorganismo son importantes para colonizar la mucosa gástrica. Algunas cepas de *H. pylori* poseen la capacidad de adherirse al tejido, desencadenando la expresión de material genético que codifica para otros factores de virulencia (10).

Un bajo estatus socioeconómico, condiciones sanitarias deficientes, y el consumo de agua y alimentos contaminados se han asociado con mayor riesgo de adquirir la infección por *H. pylori* (5). A pesar de que *H. pylori* coloniza a más de 50% de la población mundial (hasta 80% en países en vías de desarrollo), sólo de 10 a 20% de estos individuos desarrolla alguna patología relacionada con la infección: dispepsia no ulcerosa, úlceras pépticas, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, y cáncer gástrico (10-12). La prevalencia de la infección por *H. pylori* varía de 57% a 74% en distintos estados de la República Mexicana, e incrementa con la edad. Se ha reportado una prevalencia de 53.3% en pacientes de 20-29 años, >80% en individuos de 30-59 años, y >90% en pacientes mayores de 60 años (7).

FACTORES DE VIRULENCIA DE *H. PYLORI* IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER GÁSTRICO

La progresión y la gravedad de la infección por *H. pylori* dependen de la expresión de determinados factores de virulencia, los cuales favorecen una respuesta inflamatoria exacerbada con infiltración de neutrófilos, y linfocitos en la mucosa gástrica (1).

Tanto el proceso inflamatorio como las enfermedades asociadas a la infección son más severas si la cepa de *H. pylori* porta la isla de patogenicidad (PAI), en la que se incluye el gen asociado a citotoxina (*cag*), considerado un marcador de esta isla (PAI

cag); y además posee el gen que codifica para la citotoxina formadora de vacuolas (*vacA*) (10, 16).

PAI *cagA* es un elemento que contiene aproximadamente 30 genes. Las cepas pueden poseer la isla de patogenicidad completa (PAI *cagA+*), o una parte de ella. Alrededor de 60% de las cepas de *H. pylori* son *cagA+*, la cual se relaciona con mayor proliferación de células epiteliales y separación de las uniones apicales entre las células (10, 17). Entre los genes que se localizan en PAI se encuentran los que codifican para las proteínas del sistema de secreción tipo IV de *H. pylori*, una estructura necesaria para introducir la proteína CagA al interior de las células epiteliales (10). Existen diferencias entre las cepas de *H. pylori cagA+*, en el número de sitios activos para su fosforilación (de 0 a 5 sitios). Las cepas de *H. pylori cagA+* que se aíslan con mayor frecuencia de pacientes con cáncer gástrico contienen mayor número de sitios para la fosforilación de esta proteína (10).

Por otro lado, el gen *vacA* se encuentra en todas las cepas de *H. pylori*. La proteína VacA induce la formación de vacuolas intracelulares, lo que altera el citoesqueleto de las células infectadas, provoca apoptosis, e induce la supresión en la proliferación de células epiteliales (10). El gen *vacA* posee variaciones principalmente en dos sitios, denominados región m (media) y región s (señal). Se conocen dos alelos principales de la región media (m1 y m2), y dos alelos de la región señal (s1 y s2). El gen *vacA* contenido en una cepa de *H. pylori* puede estar conformada por la combinación de cualquiera de estos alelos (10).

Las cepas de *H. pylori cagA+/VacA+* se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con cáncer gástrico; mientras que las cepas *cagA-* no se asocian con ninguna de las enfermedades relacionadas con la infección por *H. pylori*. La prevalencia de cepas de *H. pylori cagA+* varía de 47.6% a 72%, y difiere entre las distintas regiones de México (7, 14, 15, 18, 19). El genotipo más frecuente de *H. pylori* es *vacAs1/m1*, el cual se ha detectado en 50 a 60% de las cepas aisladas que infectan a individuos de la población mexicana. Este genotipo se correlaciona significativamente con las cepas *cagA+*. El genotipo *vacAs1/m1* se encuentra en 58.3% de los pacientes con cáncer gástrico (14).

Un tercer factor de virulencia descrito como importante para el desarrollo de cáncer gástrico, tras la infección por *H. pylori*, es el gen *babA2*. Este gen codifica para una adhesina denominada BabA, la cual es asociada con mayor inflamación gástrica, y representa un riesgo elevado para el desarrollo de úlceras duodenales y adenocarcinoma gástrico (15).

Paniagua y cols., reportaron que de 60% de los aislamientos de *H. pylori vacA+*, obtenidos de pacientes mexicanos en un estudio, 22% fue portador del gen *babA2*. Los autores consideraron la presencia de al menos dos factores de virulencia para determinar si las cepas son altamente virulentas, encontrando a 9.8% con la expresión de *vacAs1/cagA/babA2*, a 4.9% con *vacAs1/babA2*, y a 43.4% con *vacAs1/cagA* (15).

El análisis del ADN de cepas de *H. pylori* obtenidas de pacientes mexicanos, reportado por Romo-González y cols., reveló la presencia de siete genes más frecuentes en aislamientos de pacientes con cáncer gástrico. De estos genes, tres se localizaron en PAI *cag* (*cag7*, $p=0.0995$; *cag10*, $p=0.0995$; *cag23*, $p=0.0995$), y se relacionan con la introducción de la proteína CagA al citoplasma de las células, y en la inducción de IL-8. Los otros genes encontrados con mayor frecuencia fueron: *jhp0616* ($p=0.0412$), *jhp0927* ($p=0.0593$), *jhp0960* ($p=0.0685$) y *jhp0961* ($p=0.0767$), cuya función aún no ha sido descrita. Estos genes se localizaron en zonas de plasticidad, y difieren de los genes que se presentan con frecuencia en cepas que provienen de pacientes con úlcera duodenal y gastritis no atrófica. En cambio, los genes ausentes en todas las cepas de *H. pylori* de pacientes con cáncer gástrico fueron *jhp0674* ($p=0.0048$) y *jhp0940* ($p=0.0636$) (20). Estudios recientes han reportado que la presencia de los genes *jhp0940*, *jhp0947*, y *jhp0949* se encontró en más de 50% de los aislamientos obtenidos de niños infectados por *H. pylori*, y su frecuencia es menor en pacientes adultos, sugiriendo que la presencia de estos genes en etapas tempranas de la infección durante la infancia puede contribuir a la virulencia de la cepa y a la evolución de la infección (21).

Las variaciones encontradas entre el genoma de cepas de *H. pylori* aisladas en pacientes con diferentes patologías pueden contribuir en la comprensión del desarrollo de enfermedades asociadas al microorganismo en la población mexicana.

FACTORES GENÉTICOS DEL HUÉSPED QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE CÁNCER GÁSTRICO

Se ha propuesto que en el desarrollo de cáncer gástrico en pacientes infectados con *H. pylori* hay participación de factores genéticos del huésped. El proceso inflamatorio que se desencadena tras la infección por *H. pylori* en la mucosa gástrica es un punto clave en el desarrollo de cáncer gástrico. La presencia de polimorfismos en los genes que codifican la expresión de citocinas pro-inflamatorias influye en el grado de inflamación, y en la formación

de lesiones pre-cancerosas (22). Lo anterior parece explicar por qué entre la población infectada por *H. pylori cagA+*, no todos los sujetos desarrollan cáncer gástrico (13, 23).

Algunos polimorfismos presentes en genes que codifican la producción de citocinas se han asociado al desarrollo de cáncer gástrico. Entre los genes que se han estudiado en busca de polimorfismos se encuentran aquellos que codifican para IL-1 β , TNF- α , IL-10 e IL-8. La asociación se presenta solamente en personas colonizadas por *H. pylori*, subrayando la importancia de la interacción de los factores genéticos relacionados con el huésped en la infección (8, 24, 25).

IL-1 β es una citocina pro-inflamatoria que actúa como un inhibidor potente de la secreción de ácido gástrico. La expresión de esta citocina es elevada en la infección por *H. pylori*. Un polimorfismo bi-alélico en la posición -31 en la región del promotor del gen IL-1 β , se ha asociado con el desarrollo de cáncer gástrico en algunas poblaciones (25-27). En México, se ha reportado que la presencia de los polimorfismos IL-1 β -31 e IL-10-592 representa un riesgo elevado en el desarrollo de cáncer gástrico (OR: 3.19, IC 95% = 1.05-9.68; OR: 2.20, IC 95% = 1.04-4.65, respectivamente) (18, 23, 28). En los pacientes portadores de cepas de *H. pylori cagA+*, la presencia del genotípo IL-1 β -31CC incrementa el riesgo de cáncer gástrico (OR: 7.63, IC 95% = 1.73-46.94, $p=0.003$), en comparación con los pacientes que portan el genotípo IL-1 β -31TT, infectados con cepas *cagA+* (18, 23, 28).

La expresión de IL-8 se ha encontrado elevada en tejido gástrico de pacientes infectados de distintas poblaciones, incluida la población mexicana. En biopsias de tejido gástrico, obtenidas de pacientes infectados con cepas de *H. pylori cagA+*, la producción de IL-8 no se correlaciona con la infiltración de neutrófilos y linfocitos al tejido, sugiriendo que la expresión de esta quimiocina proviene de células gástricas (29). El polimorfismo IL-8-251* A se ha asociado con la elevada producción de esta quimiocina y el desarrollo de cáncer gástrico, tras la infección por *H. pylori* en población mexicana (OR: 2.12, IC 95% = 1.1-4.2, $p=0.023$) (8, 29, 30).

Se ha reportado que la presencia de los polimorfismos TNF- α -308 e IL-1RN*2 (el receptor antagonista de IL-1) no son factores de riesgo en el desarrollo de cáncer gástrico en la población mexicana infectada con *H. pylori* (OR: 0.65, IC 95% = 0.26-1.61 y OR: 0.72, IC 95% = 0.29-1.74, respectivamente) (28).

La presencia de polimorfismos en el complejo principal de histocompatibilidad en humanos (HLA) se ha asociado también con el riesgo elevado de

cáncer gástrico. El complejo principal de histocompatibilidad en humanos es indispensable para la regulación de la respuesta inmune, mediante el procesamiento de antígeno y presentación a linfocitos T. El complejo HLA se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3); esta región contiene 282 genes y 139 pseudogenes, de los cuales los genes del HLA son los más polimórficos (13).

Se ha reportado que en la población mexicana infectada con *H. pylori* cagA+, los alelos DQA1*03:01 (OR: 7.27), DQA1*04:01 (OR: 8.99), DQB1*05:01 (OR: 13.07, IC 95% = 2.82-85.14), y DQB1*06:04 pueden incrementar el riesgo de cáncer gástrico, mientras que los alelos DQA1*01:02/03 (OR: 0.78 y 0.31, respectivamente) y DQB1*02:01 (OR: 0.29) pueden reducir el riesgo. Por otro lado, la ausencia de DQA1*05:03 puede representar un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico en esta población (OR, 0.19; IC 95%, 0.04-0.94) (13, 18, 31, 32).

El reconocimiento de componentes en la estructura de células bacterianas es necesario para el desencadenamiento de la respuesta inmune, mediante diversos grupos de receptores capaces de reconocer patrones moleculares conservados en los microorganismos. Entre estos grupos se encuentran los TLRs (*Toll-like receptors*). TLR-4 permite el reconocimiento de lipopolisacáridos, una estructura presente en bacterias Gram negativas, y TLR-5 reconoce proteínas denominadas flagelinas (16). Tomando en cuenta que es posible que la respuesta inmune del huésped sea alterada debido a la presencia de polimorfismos en estos receptores, modificando la capacidad de interacción entre células gástricas y *H. pylori*, así como el daño en el tejido y la predisposición del desarrollo de cáncer gástrico, se ha buscado la asociación de polimorfismos de TLRs en la población mexicana (33). Se ha reportado que la expresión de los receptores TLR-4 y TLR-5 no se altera en presencia de *H. pylori*, en biopsias gástricas de pacientes adultos, ni la presencia de vacA en las cepas influye en la expresión de esas moléculas *in vitro* (16).

Los resultados sobre la frecuencia de polimorfismos en TLRs han mostrado diferencias entre grupos de investigación. Se ha reportado que no existen diferencias significativas en la presencia de los polimorfismos de TLR-4-Asp299Gly y TLR-4-Thr399Ile, entre pacientes con cáncer gástrico y los individuos del grupo control, sugiriendo que no se asocian como factores de riesgo en el desarrollo de cáncer gástrico ($p > 0.05$ para ambos receptores) (8).

Por otro lado, se ha reportado que la frecuencia de los polimorfismos de TLR-4-Asp299Gly y TLR-4-Thr399Ile es elevada en pacientes con cáncer gás-

trico, por lo que tiende a asociarse con esta enfermedad, en pacientes con o sin infección por *H. pylori*. Los autores sugieren que la presencia de estos polimorfismos incrementa el riesgo de padecer enfermedades gastroduodenales asociadas a *H. pylori* (33).

La presencia de polimorfismos en TLR-4 se relaciona con una respuesta disminuida ante el estímulo de LPS, lo que incrementa la susceptibilidad de infecciones bacterianas por Gram negativos, reflejando además un patrón alterado en la expresión de mediadores inflamatorios (33). Esto último ha sido observado en estudios realizados en México. En pacientes con polimorfismos de TLR-4 (Asp299Gly y Thr399Ile) la expresión de citocinas pro-inflamatorias IL-1 β e IL-6 disminuye, en contraste con la expresión incrementada de TNF- α e IL-10, y la disminución en la quimiotaxis de células mononucleares (33).

Además de los factores genéticos relacionados con la respuesta inmunitaria que desarrolla el huésped en la infección por *H. pylori*, se ha evaluado la presencia de mutaciones en genes implicados en el proceso de inmunovigilancia. La mutación del gen p53 es probablemente el cambio genético más significativo para la transformación de células normales a malignas (34). El gen p53 codifica una proteína encargada de regular la proliferación, el crecimiento, y la diferenciación celular. La expresión de esta proteína se incrementa ante la presencia de ADN celular dañado, deteniendo el ciclo celular para reparar el ADN, antes de que ocurra la proliferación de células anormales. Las mutaciones en este gen impiden la reparación del ADN dañado, por lo que las células aberrantes se replican, acumulan mutaciones, y se transforman en células neoplásicas, dando lugar al desarrollo de cáncer (34, 35). El gen p53 es polimórfico en el codón del aminoácido en la posición 72 de la proteína, y codifica para un residuo de prolina (codón CCC) o arginina (CGC). Pérez-Pérez y cols., evaluaron la presencia de este polimorfismo y su asociación con el desarrollo de cáncer gástrico en la población mexicana infectada con *H. pylori*. Los autores reportan la asociación del genotipo Arg/Arg y el desarrollo de cáncer gástrico distal (OR: 1.96, IC 95% = 1.06-3.61, $p = 0.03$). La asociación es más fuerte considerando las diferencias en la edad, género y la presencia de *H. pylori* (OR: 2.37, IC 95% = 1.18-4.77, $p = 0.01$). Por otra parte, la frecuencia del genotipo Arg/Pro podría ser un factor protector para el desarrollo de cáncer gástrico distal (34).

CONCLUSIONES

El cáncer gástrico es un problema de salud pública a nivel mundial. Se asocia con elevadas tasas de mor-

talidad y disminuye la calidad de vida de quienes lo padecen. Uno de los factores que favorece su desarrollo es la infección por *H. pylori*. A pesar de la alta incidencia de infección, no todos los individuos desarrollan esta enfermedad, por lo que se ha sugerido que los factores genéticos del huésped sean determinantes en el progreso de la infección y la evolución de la enfermedad. Aunado a la presencia de polimorfismos, las variaciones en el genoma de las cepas de

H. pylori pueden influir en la expresión de factores de virulencia, incrementando el riesgo de desarrollo de cáncer gástrico. La presencia de polimorfismos en la población ha demostrado influir en el desarrollo de la respuesta inmune del huésped, lo que podría explicar las diferencias marcadas entre los pacientes que desarrollan patologías asociadas a la infección y los individuos asintomáticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sampieri LC, Mora M. Gastric cancer research in Mexico: A public health priority. World Journal of Gastroenterology 2014;20:4491-4502.
- Sánchez-Barriga JJ. Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer gástrico en México, 2000-2012. Revista de Gastroenterología de México 2016;81:65-73.
- Torres J, Lopez L, Lazcano E, et al. Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Mexico. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2005;14:1874-1877.
- Tovar-Guzman V, Hernandez-Giron C, Barquera S, et al.. Epidemiologic panorama of stomach cancer mortality in Mexico. Archives of Medical Research 2001;32:312-317.
- Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors World Journal of Gastrointestinal Oncology 2010; 2:342-347.
- Arevalo-Romero H, Meza I, Vallejo-Flores G, et al. Helicobacter pylori CagA and IL-1 beta Promote the Epithelial-to-Mesenchymal Transition in a Nontransformed Epithelial Cell Model. Gastroenterology Research and Practice 2016.
- Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Perez-Perez GI, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* prevalence in symptomatic patients in northeastern Mexico with the rest of the country: Its association with gastrointestinal disease. Archives of Medical Research 2003;34:60-63.
- Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, Mendoza-Ibarra SI, et al. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and interleukin-8-251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer. Bmc Cancer 2007;7.
- Porras C, Nodora J, Sexton R, et al Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). Cancer Causes & Control, 2013;24:209-215.
- Atherton JC. The pathogenesis of Helicobacter pylori-induced gastro-duodenal diseases. Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease 2006;1:63-96.
- Garza-Gonzalez E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, et al. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World Journal of Gastroenterology 2014;20:1438-1449.
- Correa P, Piazuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. Digestive and Liver Disease 2008;40:490-496.
- Pérez-Rodríguez M, Partida-Rodríguez O, Camorlinga-Ponce M, et al. Polymorphisms in HLA-DQ genes, together with age, sex, and *Helicobacter pylori* infection, as potential biomarkers for the early diagnosis of gastric cancer. Helicobacter 2016;1:10.
- Martínez-Carrillo DN, Atrisco-Morales J, Hernández-Pando R, et al. Diversidad de los genotipos vacA y cagA de *Helicobacter pylori* y expresión de interferón gamma en pacientes con gastritis crónica y cáncer gástrico. Revista de Gastroenterología de México 2014;79:220-228.
- Paniagua GL. Frequency of vacA, cagA and babA2 virulence markers in *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican patients with chronic gastritis 2013.
- Garza-Gonzalez E, Bocanegra-Garcia V, Bosques-Padilla FJ, et al. mRNA levels of TLR4 and TLR5 are independent of *H. pylori*. World Journal of Gastroenterology 2008;14:5306-5310.

17. Martinez-Carrillo DN, Garza-Gonzalez E, Betancourt-Linares R, et al. Association of IL1B-511C/-31T haplotype and *Helicobacter pylori* vacA genotypes with gastric ulcer and chronic gastritis. *Bmc Gastroenterology* 2010;10.
18. Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, Perez-Perez GI, et al. Association of gastric cancer, HLA-DQA1, and infection with *Helicobacter pylori* CagA+ and VacA+ in a Mexican population. *Journal of Gastroenterology* 2004; 39:1138-1142.
19. Lopez-Vidal Y, Ponce-de-Leon S, Castillo-Rojas G, et al. High Diversity of vacA and cagA *Helicobacter pylori* Genotypes in Patients with and without Gastric Cancer. *Plos One* 3 2008.
20. Romo-Gonzalez C, Salama NR, Burgeno-Ferreira J, et al. Differences in Genome Content among *Helicobacter pylori* Isolates from Patients with Gastritis, Duodenal Ulcer, or Gastric Cancer Reveal Novel Disease-Associated Genes. *Infection and Immunity* 2009;77:2201-2211.
21. Romo-Gonzalez C, Consuelo-Sanchez A, Camorlinga-Ponce M, et al. Plasticity Region Genes jhp0940, jhp0945, jhp0947, and jhp0949 of *Helicobacter pylori* in Isolates from Mexican Children. *Helicobacter* 2015; 20:231-237.
22. Rad R, Dossumbekova A, Neu B, et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2004;53:1082-1089.
23. Sicinschi LA, Lopez-Carrillo L, Camargo MC, et al. Gastric cancer risk in a Mexican Population: Role of *Helicobacter pylori* cagA positive infection and polymorphisms in interleukin-1 and-10 genes. *International Journal of Cancer* 2006;118:649-657.
24. Perez GIP, Garza-Gonzalez E, Portal C, et al. Role of cytokine polymorphisms in the risk of distal gastric cancer development. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2005;14:1869-1873.
25. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clinical Microbiology Reviews* 2010;23:713-739.
26. El-Omar EM. The importance of interleukin 1 beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001;48:743-747.
27. Suerbaum S, Michetti P. Medical progress: *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1175-1186.
28. Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, El-Omar E, et al. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *International Journal of Cancer* 2005;114:237-241.
29. Camorlinga-Ponce M, Aviles-Jimenez F, Cabrera L, et al. Intensity of inflammation, density of colonization and interleukin-8 response in the gastric mucosa of children infected with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2003;8:554-560.
30. Ohyauchi M, Imatani A, Yonechi M, et al. The polymorphism interleukin 8-2251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population. *Gut* 2005;54:330-335.
31. Lee JE, Lowy AM, Thompson WA, et al. Association of gastric adenocarcinoma with the HLA class II gene DQB1*0301. *Gastroenterology* 1996;111:426-432.
32. Herrera-Goepfert R, Yamamoto-Furusho JK, Onate-Ocana LF, et al. Role of the HLA-DQ locus in the development of chronic gastritis and gastric carcinoma in Mexican patients. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12:7762-7767.
33. Trejo-de la O A, Torres J, Perez-Rodriguez M, et al. TLR4 single-nucleotide polymorphisms alter mucosal cytokine and chemokine patterns in Mexican patients with *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases. *Clinical Immunology* 2008;129:333-340.
34. Perez-Perez GI, Bosques-Padilla FJ, Crosatti ML, et al. Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2005;40:56-60.
35. Figueiredo C, Costa S, Karameris A, et al. Pathogenesis of Gastric Cancer. *Helicobacter* 2015;20:30-35.

Recurrencia y reinfección por *Helicobacter pylori*

Dra. Yelda Aurora Leal Herrera¹ y Dr. Aurelio López Colombo²

¹Unidad de Investigación Médica Yucatán (UIMY) de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Yucatán, México

²Dirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho del IMSS Puebla, Puebla, México

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un problema de salud mundial; países en vías de desarrollo son los que reportan la mayor prevalencia de la infección. Se ha descrito que las tasas de reinfección oscilan desde 1 hasta 40%; cuya variación depende de la eficacia del tratamiento de erradicación y de la prevalencia de la infección en la comunidad. Por tanto, la reinfección es más frecuente en países en vías de desarrollo. La reinfección por *H. pylori* puede ser consecuencia adversa de una inadecuada erradicación de la enfermedad, falta de adherencia al tratamiento, presencia de infecciones mixtas y diversidad genética de la bacteria, sensibilidad, especificidad de las pruebas diagnósticas para evaluar la reinfección, tiempo de aclaramiento del antibiótico antes de realizar la prueba de erradicación, entre otros aspectos. Sin embargo, el principal problema de la mayoría de los estudios que evalúan la reinfección por *H. pylori* es que no hacen un adecuado análisis molecular (huella genética de la cepa infectante) para diferenciar entre reinfección y recrudescentia; es decir, no se hace una adecuada discriminación entre reinfección verdadera, cuando el paciente elimina completamente la infección y vuelve a infectarse con una cepa nueva de *H. pylori* después de un tiempo libre de enfermedad (colonización con una nueva cepa) y una recrudescentia, cuando el paciente no elimina completamente la infección; en consecuencia, la recurrencia ocurre con cepas similares (recolonización con la misma cepa) a las aisladas antes de tratamiento (12); la falla en la erradicación de la infección puede ocurrir por: a) terapia inadecuada que condiciona a inhibición bacteriana temporal por resistencia bacteriana; b) falta de adherencia al tratamiento, por una pobre distribución del antibiótico debida a interacciones adversas entre las drogas, presencia de enzimas bloqueadoras, presencia de proteínas de unión, fenómeno de biofilm, entre otras causas (13, 14). Por lo anterior, las tasas de reinfección reportadas describen más bien la eficacia del tratamiento de erradicación y no reflejan adecuadamente los eventos de la reinfección/recrudescentia; por no considerar el análisis de hue-

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un problema de salud mundial, países en vías de desarrollo como el nuestro son los que reportan la mayor prevalencia de la infección (1-3); la erradicación de la infección resulta en disminución de la gastritis,

lla genética (*fingerprinting*) de las cepas de *H. pylori* en la recaída, sólo se hace una descripción epidemiológica de la cohorte y la eficacia a tratamiento. A la fecha, las pruebas moleculares para evaluar la huella genética de las cepas bacterias infectantes recomendadas para este fin son: a) análisis de enzimas de restricción y electroforesis de campos pulsados (PFGE), polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), amplificación al azar de ADN polimórfico (RAPD-PCR), polimorfismo en fragmentos de restricción amplificados (AFLP) y la secuenciación (15), que permiten una adecuada discriminación entre reinfección y recrudescencia a través del análisis de los perfiles de ADN de las cepas de *H. pylori* aisladas tanto en la infección y como en la recaída. Así, la comparación de los perfiles moleculares de los aislados bacterianos antes y después de tratamiento nos permite evaluar adecuadamente los eventos de reinfección/recrudescencia, para así obtener tasas más reales que reflejen adecuadamente el fenómeno de la reinfección por *H. pylori*.

MACRO Y MICRODIVERSIDAD BACTERIANA Y SU RELACIÓN CON LA REINFECCIÓN

Helicobacter pylori se caracteriza por ser una bacteria que presenta alta variabilidad genética, lo que conlleva a altas tasas de recombinación. La diversidad genética en *H. pylori* puede ocurrir a través de la adquisición de fragmentos de ADN de microorganismos relacionados y por mutaciones puntuales, dando como resultado la macro y micro diversidad (16-18). La macro diversidad se define como la variabilidad en la distribución de ciertos genes dentro del genoma bacteriano, cuando se comparan mapas genéticos de *H. pylori* se ha demostrado que por lo menos 17 genes no presentan una distribución característica (19). Otro ejemplo de macro diversidad es la presencia o ausencia de la isla de patogenicidad *cagPAI* e inclusive la misma isla puede presentar variabilidad genética, ya que puede estar presente de forma completa con sus 2 regiones o puede estar faltante una región o partes de éstas (20, 21). La micro diversidad descrita en *Helicobacter pylori* involucra diversidad en la secuencia de un gen, mediante estudios de secuenciación se ha descrito que los genes *ureC*, *cagA* y *vacA* son los que presentan mayor diversidad (22-24). Para el gen *vacA* se han descrito subtipos basados en variaciones tanto en la región de la secuencia señal como en la región media e intermedia (25). El gen *cagA* presenta variación en su tamaño, esta variación depende de la presencia de regiones repetitivas de aproximadamente 102 pb de longitud, estas regiones repetitivas se localizan en

posición 3' del gen (24). Se ha sugerido que esta alta variabilidad genética puede tener un papel importante, por un lado, en la persistencia de la infección pudiendo condicionar la presencia de reinfecciones transitorias, ya que la persistencia en sí requiere de un equilibrio dinámico, y por otro lado, a la presencia de infecciones mixtas, es decir, que un individuo pueda estar colonizado por una mezcla de cepas de *H. pylori* genéticamente relacionadas; a este tipo de colonización se le ha denominado infección múltiple o mixta (26-28). En general, ambas circunstancias pueden condicionar directamente la erradicación de la infección por *H. pylori*.

REINFECCIÓN

Los primeros estudios realizados en países desarrollados con pacientes adultos con úlcera duodenal reportaron altas tasas de recurrencia después de tratamiento; posteriormente, se demostró que un inadecuado esquema de erradicación de *H. pylori* resulta en altas tasas de recurrencia. En un estudio con 1 881 pacientes se documentó que después de tratamiento efectivo de erradicación las recaídas de úlcera duodenal ocurrieron en 2.6% y de úlcera gástrica en 2%; estos porcentajes fueron significativamente más bajos que los observados en pacientes infectados en donde no se erradicó adecuadamente la infección (58% y 53%, respectivamente) (29). Se ha descrito que las tasas de recurrencia varían desde 1 hasta 40%; cuya variación depende de la eficacia del tratamiento de erradicación y de la prevalencia de la infección en la comunidad (9, 29). Dado que la prevalencia de la infección por *H. pylori* es diferente entre países desarrollados y países en vías de desarrollo (1-3), las tasas de recurrencia entre estos países pueden también variar. En un reciente metaanálisis se documentaron tasas de recurrencia más altas en países en vías de desarrollo 13% versus 2.6% en países desarrollados; con una proporción anual de reinfección por *H. pylori* de 12% en países en vías de desarrollo y 1.45% para desarrollados (30). Por tanto, en países desarrollados donde los estándares de vida son altos, las tasas de reinfección después de erradicación son <5% por año (9, 11, 29, 30). Mientras que en países en vías de desarrollo las tasas de reinfección varían considerablemente; pero en general, la tendencia es de altas tasas; por ejemplo, Ramírez-Ramos y cols., en un estudio con pacientes peruanos adultos, reportaron una tasa de reinfección de 52% (31); Bardhan y cols., en Bangladesh reportaron una tasa de reinfección de 11% por año (32); en Corea y Turquía las tasas reportadas son de 13% (33) y 41% (34) por año, respectivamente. Sin

embargo, se han reportado resultados contradictorios; por ejemplo, en Chile, Figueroa y cols., documentaron una tasa de reinfección de 4.2% anual (35); en China, Mitchell y cols., en un estudio con 184 pacientes, reportaron una tasa anual de reinfección de 1.08% (36). Particularmente en población pediátrica, existen pocos estudios sobre la reinfección por *H. pylori* en niños; Kato y cols., reportaron una tasa de reinfección anual de 2.4% en 27 pacientes japoneses (37); en Irlanda, Rowland y cols., en un estudio con 52 niños, reportaron una tasa de 11% por año (38); en Alemania, Feydt-Schmidt y cols., reportaron una tasa de reinfección en niños de 3.2% anual (39).

REINFECCIONES TRANSITORIAS

Los eventos de reinfección transitoria se describieron inicialmente en niños, este fenómeno se caracteriza por ser episodios de recurrencia con erradicación espontánea de la infección por *H. pylori*, denominada como recurrencia transitoria. Algunos autores le han denominado eliminación espontánea de la infección y otros como infección transitoria (40-42). Klein y cols., fueron de los primeros en documentar el evento, reportaron una probabilidad de eliminación de la infección $>0.22-0.45$ en niños peruanos (40); en otro estudio realizado con niños afroamericanos y caucásicos de Louisiana, Estados Unidos, de 7 a 21 años de edad, el porcentaje de eliminación de la infección fue de 0.3% por año en niños afroamericanos y 5.5% en niños caucásicos (43); Redlinger y cols., en un estudio con niños mexico-americanos de 4 a 7 años de edad, registró una disminución de la infección conforme a la edad, 36% a los 4 años de edad, 24% a los 5 años, 20% a los 6 años y 14% a los 7 años de edad, los autores sugieren que esta tendencia de eliminación espontánea de la infección puede ser común en niños de estos grupos de edad (41). Se ha sugerido que en niños y jóvenes la colonización de *H. pylori* se encuentra en las fases iniciales del establecimiento de la infección; en consecuencia, la bacteria está condicionada a presión selectiva y adaptabilidad al huésped, si la bacteria no se adapta a su huésped puede provocar la eliminación espontánea de la infección (44-46). Mientras que en adultos y ancianos este fenómeno es raro, pero puede ocurrir probablemente por otro mecanismo, dado que en estos pacientes la infección por *H. pylori* puede ser crónica, la colonización bacteriana por años o décadas condiciona en algunos casos a cambios degenerativos en mucosa gástrica, los sitios de diferenciación o alteración de la estructura del epitelio gástrico no son un hábitat óptimo para *H. pylori* (47-48); de esta manera, si la mucosa gástrica no es idónea para la colonización,

la bacteria puede eliminarse o simplemente no establecerse y generar la eliminación espontánea de la infección o la presencia de recurrencias transitorias en estos pacientes.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA REINFECCIÓN

Esta discrepancia entre los resultados descritos anteriormente puede explicarse por la influencia de factores como:

- Sujetos Incluidos en el Estudio: si no se hace una adecuada selección de los sujetos que se incluirán en el estudio, la muestra no será representativa; por tanto, no reflejará el problema a analizar (49).
- Terapia de Erradicación: en *H. pylori* se ha descrito que la terapia de erradicación influye directamente en el desarrollo de futuras recaídas (4, 28, 29). Sabemos que la terapia triple y cuádruple tiene un porcentaje de erradicación mayor a 90%, es el esquema ideal para la erradicación de la infección; sin embargo, cuando la combinación de los 2 antibióticos se da con una droga a la que cierta región geográfica presenta resistencia, la eficacia disminuye dramáticamente (50-52).
- Tiempo de Seguimiento: mediante estudios epidemiológicos se ha llegado al consenso de que 2 años es el tiempo ideal para el seguimiento de las cohortes, ya que este periodo puede reflejar la naturaleza propia de las características de la recurrencia (11, 43, 53); se ha reportado que el riesgo de que un individuo llegue a recaer parece estar limitado a los primeros meses después de tratamiento de erradicación. En un estudio realizado en España, Gisbert y cols., documentaron un riesgo de recurrencia de 3.6% en los primeros 6 meses de seguimiento, 1.5% en el segundo semestre de seguimiento y 1.5% en el segundo año (54). Por otro lado, Bell y Powell documentaron 78.9% de recurrencia en los primeros 6 meses después de erradicación en 1 182 pacientes analizados durante 9 años; sin embargo, después del primer año de seguimiento, la tasa de recurrencia disminuyó significativamente a 0.6% por año (29).
- Sensibilidad, Especificidad de las Pruebas Diagnósticas: pruebas diagnósticas con baja sensibilidad generan altos porcentajes de falsos negativos, consecuentemente, conducen a una mala interpretación de los resultados. Por lo anterior, para la evaluación de la recaída por *H. pylori* se recomienda el uso de por lo menos 2 pruebas diagnósticas, las cuales pueden ser UBT, prueba de antígenos fecales, histología, cultivo y prueba rápida de la ureasa (CLO-test), la combinación

de cualquiera de estas pruebas diagnósticas aumenta considerablemente la sensibilidad en la detección de la recurrencia. Se ha reportado que la prueba del aliento de la urea y la prueba de antígenos fecales en heces son las pruebas no invasivas más sensibles y específicas para este fin (55-57). E. Periodo transcurrido entre la administración del tratamiento y la evaluación de la erradicación de la infección: de acuerdo con el 9º Congreso Mundial de Gastroenterología, donde se decidió por consenso que 4 semanas después de tratamiento es el tiempo ideal para la evaluación de la erradicación de la infección por *H. pylori*, tanto para la ¹⁴C-UBT como la ¹³C-UBT, porque tiempos menores a 4 semanas generan falsos negativos por la disminución de la carga bacteriana por efecto del tratamiento de erradicación. Se ha demostrado que la sensibilidad y especificidad de la UBT llega a ser de 95 y 100%, respectivamente, cuando se usa el protocolo de 4 a 6 semanas y se compara con el estándar de oro (cultivo de biopsia gástrica), también se ha reportado una concordancia mayor a 99% entre UBT y pruebas a partir de biopsias gástricas como cultivo e histología, un año después de concluido el tratamiento (56, 58, 59).

De acuerdo con la temporalidad en que ocurre la recaída, se ha descrito que la recrudescencia ocurre más comúnmente durante el primer año después de la erradicación; mientras que las reinfecciones verdaderas ocurren después del año (60).

¿SON LA RECURRENCIA Y REINFECCIONES TRANSITORIAS COMUNES EN MÉXICO?

En México, escasos estudios han evaluado la frecuencia de las reinfecciones por *H. pylori* (61-63); más aún, muy pocos estudios han discriminado entre reinfección verdadera y recrudescencia. Al igual que en otros países, el principal problema de estos estudios de reinfección es que no reflejan adecuadamente el problema, por no utilizar herramientas moleculares que hagan una adecuada discriminación entre reinfección y recrudescencia. En la bús-

queda de literatura, sólo 3 estudios reportan el uso de pruebas moleculares para evaluar la reinfección/recrudescencia por *H. pylori* en población mexicana. En 2015, Mendoza-Elizalde y colaboradores reportaron la presencia de infecciones mixtas en pacientes pediátricos, los autores sugieren que este hecho pudiera condicionar la presencia de reinfecciones en niños (27). Por otro lado, en nuestro grupo de trabajo se han reportado 2 estudios donde se analiza la presencia de reinfecciones o recrudesencias en pacientes adultos y pediátricos, el análisis de las cepas antes y después de tratamiento (recaída) se realizó mediante ensayos de *fingerprinting* (RAPD-PCR); a partir de estos datos se documentó 22.7% de reinfección al año de seguimiento (erradicación), 12 de los 32 casos con reinfección fueron genotipificados, 75% de éstos fue clasificado como reinfecciones verdaderas y el resto como recrudesencias; en población pediátrica se documentó la presencia de infecciones transitorias tanto en la primera infección como en la reinfección (12, 64). Esto sugiere que es importante evaluar la presencia de infecciones mixtas como una condicionante para la erradicación de la infección, así como también el análisis de los factores sociodemográficos que puedan influir en recaída de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

El descubrimiento de *Helicobacter pylori* por Marshall y Warren en 1983, ha permitido un nuevo enfoque de la fisiología gástrica en el desarrollo de la enfermedad ácido-péptica; de esta manera, el logro que se ha alcanzado al cambiar el curso natural de la enfermedad ácido-péptica mediante la estrategia terapéutica de la erradicación de la bacteria ha sido uno de los avances más significativos de la gastroenterología de las últimas décadas. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, las reinfecciones son aún un problema, es por tanto necesario el planteamiento de nuevas estrategias y un nuevo enfoque al seguimiento de los pacientes después de terapia de erradicación de estas regiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis.* 1998;178:1089-94.
2. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004;9: (Suppl 1)1-6.
3. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2016 Sep;21 Suppl 1:3-7.
4. Powell KU, Youngman PR, Bell GD, et al. A general practice study of *Helicobacter pylori* eradication treatment in patients using long-term ulcer healing therapy. *Br J Clin Res.* 1995;6:21-29.
5. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015;148:719-731.
6. Smith SM, Haider RB, O'Connor H, et al. Practical treatment of *Helicobacter pylori*: a balanced view in changing times. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26:819-825.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016.
8. Wong BC1, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(2):187-94.
9. Penston JG. *Helicobacter pylori* eradication: understandable caution but no excuse for inertia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:369-89.
10. Gisbert JP, Luna M, Gómez B, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after several eradication therapies: long-term follow-up of 1000 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:713-719.
11. Abu-Mahfouz MZ, Prasad VM, Santogade P, et al. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2025-2028.
12. Leal-Herrera Y, Torres J, Monath TP, et al. High rates of recurrence and of transient reinfections of *Helicobacter pylori* in a population with high prevalence of infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2395-402.
13. Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2083-99.
14. Xia HX, Talley NJ, Keane CT, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication: nature and possible causes. *Dig Dis Sci* 1997;42:1821-34.
15. Burucoa C, Lhomme V, Fauchere JL. Performance criteria of DNA fingerprinting method for typing of *Helicobacter pylori* isolates: experimental results and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 1999;37(12):4071-80.
16. Suerbaum S, Smith JM, Bapumia K, et al. Free recombination within *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:12619-24.
17. Achtman M, Azuma T, Berg DE, et al. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Mol Microbiol.* 1999;32(3):459-70.
18. Go MF, Kapur V, Graham DY, et al. Population genetic analysis of *Helicobacter pylori* by multilocus enzyme electrophoresis: extensive allelic diversity and recombinational population structure. *J Bacteriol.* 1996;178:3934-38.
19. Jiang Q, Hiratsuka K, Taylor DE. Variability of gene order in different *Helicobacter pylori* strains contributes to genome diversity. *Mol Microbiol.* 1996;20(4):833-42.
20. Maeda S, Yoshida H. Structure of cag Pathogenicity Island in Japanese *Helicobacter pylori* isolates. *Gut.* 1999;44:336-350.
21. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, et al. Analyses of the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol.* 1998;28:37-53.
22. Salaun L, Audibert C, Le Lay G, et al. Panmictic structure of *Helicobacter pylori* demonstrated by the comparative study of six genetic markers. *FEMS Microbiol.* 1998;161:231-39.
23. Desai M, Linton D, Owen RJ, et al. Molecular typing of *Helicobacter pylori* isolates from asymptomatic, ulcer and gastritis patients by urease gene polymorphism. *Epidemiol Infect.* 1994;112:151-60.

24. Yamoaka Y, El-Zimaity HMT, Gutierrez O, et al. Relationship between the cagA 3' repeat region of *Helicobacter pylori*, gastric histology, and susceptibility to low pH. *Gastroenterology*. 1999;117(2):342-49.
25. Atherton JC, Cao P, Peek Jr. RM, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*: association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995;270:17771-77.
26. González-Valencia G, Atherton JC, Muñoz O, et al. *Helicobacter pylori* vacA and cagA genotypes in Mexican adults and children. *J Infect Dis*. 2000;182:1450-54.
27. Mendoza-Elizalde S, Cortés-Márquez AC, Giono-Cerezo S, et al. Analysis of the genotypic diversity of strains of *Helicobacter pylori* isolated from pediatric patients in Mexico. *Infect Genet Evol*. 2015;29:68-74.
28. González-Vázquez R, Córdova-Espinoza MG, Escamilla-Gutiérrez A, et al. Frequency of virulence genes in mixed infections with *Helicobacter pylori* strains from a Mexican population. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016 Jan-Mar;81(1):11-20.
29. Bell DG, Powell KU. *Helicobacter pylori* reinfection after apparent eradication- the Ipswich experience. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31 (suppl 215): 96-104.
30. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of ¹³C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008;13:56-61.
31. Ramirez-Ramos A, Gilman RH, León-Barua R, et al. Rapid recurrence of *Helicobacter pylori* infection in Peruvian patients after successful eradication. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1027-31.
32. Bardhan P, Ross L, Hildenbrand P. Reinfection and recurrence of *Helicobacter pylori* in adults after successive eradication therapy in an area of high prevalence (Bangladesh). *Gastroenterology*. 1998;116:G513.
33. Kim N, Lim S, Lee K, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate and duodenal ulcer recurrence in Korea. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27:321-326.
34. Gürel S, Besik F, Demir K. After the eradication of *Helicobacter pylori* infection, relapse is a serious problem in Turkey. *J Clin Gastroenterol*. 1999;28:241-244.
35. Figueroa G, Acuña R, Troncoso M, et al. Low *Helicobacter pylori* reinfection rate after triple therapy in Chilean duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1395-199.
36. Mitchell HM, Hu P, Chi Y, et al. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology*. 1998;114:256-61.
37. Kato S, Abukawa D, Furuyama N, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rates in children after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:543-46.
38. Rowland M, Kumar D, Daly L, et al. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology*. 1999;117:336-41.
39. Feydt - Schmidt AK, Kinderman A, Konstantopoulos N, et al. Low reinfection rate in children after successful anti-*H. pylori* therapy. *Pediatrics*. 2001;14:A94.
40. Klein PD, Gilman RH, Leonbarua R, et al. The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 month of age. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:2196-200.
41. Redlinger T, O'Rourke K, Goodman KJ. Age distribution of *Helicobacter pylori* seroprevalence among young children in a United States/Mexico border community: evidence for transitory infection. *Am J Epidemiol*. 1999;150:225-30.
42. Pérez-Pérez GI, Sack RB, Reid R, et al. Transient and persistent colonization by *Helicobacter pylori* in native American children. *Gut*. 1998;43:A40-43.
43. Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, et al. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis*. 1999;28:279-82.
44. Rothenbacher D, Bode G, Berg D, et al. *Helicobacter pylori* among preschool children and their parents: evidence of parent-child transmission. *J Infect Dis*. 1999;179:398-402.
45. Van der Ende A, Rauws EA, Feller M, et al. Heterogeneous *Helicobacter pylori* isolates from members of a family with a history of peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 1996;111:638-47.
46. Nwokolo CU, Bickley J, Attard AR, et al. Evidence of clonal variants of *Helicobacter pylori* in three generations of a duodenal ulcer disease family. *Gut*. 1992;33:1323-27.
47. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer. A birth order and sib ship size study. *Gastroenterology*. 1994;106 (suppl 2): 53-61.
48. Borody TJ, Andrews P, Mancuso P. *Helicobacter pylori* reinfection rate in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:529-32.
49. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, et al. Adequacy of sample size in health studies. World Health Organization, and John Wiley & Sons. London, UK. 1990:9-15.
50. Branquinho D, Almeida N, Gregorio C, et al. Levofloxacin or Clarithromycin-based quadruple regimens: what is the best alternative as first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication in a country with high resistance rates for both antibiotics? *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):31.
51. Kim MS, Kim N, Kim SE, et al. Long-term follow up *Helicobacter Pylori* reinfection rate after second-line treatment: bismuth-containing quadruple therapy versus moxifloxacin-based triple therapy. *MC Gastroenterol*. 2013 Sep 19;13:138.
52. Van der Wouden EJ, Thijss JC, Kleibeuker JH, et al. Subpopulations of *Helicobacter pylori* are responsible for discrepancies in the outcome of nitroimidazole susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1484-86.
53. Bell G, Powell K, Burridge S, et al. Recurrence or recrudescence after apparently successful eradication of *Helicobacter pylori* infection: Implications for treatment of patients with duodenal ulcer disease. *Q J Med*. 1993;86:375-82.
54. Gisbert JP, Pajares JM, García-Valribera R, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication: Incidence and variables influencing it. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:1144-51.
55. Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Am J Med*. 1996;100:35S-39S.
56. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, et al. ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2011;16(4):327-37.
57. Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simón JA, et al. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):718-28.
58. Neil GA, Suchower LJ, Ronca PD, et al. Time of *Helicobacter pylori* eradication assessment following treatment. *Helicobacter*. 1997;2:13-20.
59. Goddard AF, Logan RPH. Review article: urea breath test for detecting *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:641-49.
60. Niv Y. *H pylori* recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol* 2008;14(10):1477.
61. González-Huezo MS, Rojas-Sánchez A, Rosales-Solís AA, et al. *Helicobacter pylori* eradication frequency with the conventional triple therapy in adult patients at the Centro Médico Issemym. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(3):114-8.
62. Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Maldonado-Garza HJ, et al. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1438-49.
63. Camargo MC, García A, Riquelme A, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014 Apr;109(4):485-95.
64. Leal YA, Gómez A, Madrazo-de la Garza A, et al. A primary *Helicobacter pylori* infection does not protect against reinfection in children after eradication therapy. *Rev Invest Clin*. 2008 Nov-Dec;60(6):470.

Investigación del cáncer gástrico en México: una prioridad en salud pública

Dra. Clara Luz Sampieri Ramírez¹ y Dr. Mauricio Mora²

¹ Instituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana

² Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana
Xalapa, Veracruz, México

RESUMEN

Este trabajo de investigación tuvo como objetivo revisar estudios realizados en pacientes mexicanos diagnosticados con cáncer gástrico y/o enfermedades asociadas al desarrollo de este padecimiento, en los que al menos una institución mexicana haya participado, para evaluar sus contribuciones a la prevención primaria o secundaria de esta enfermedad. La búsqueda de trabajos de investigación se efectuó en la base Medline usando las palabras clave: *gastric/stomach cancer, Mexico*. Se seleccionaron aquellos estudios llevados a cabo en la población mexicana en los que al menos una institución mexicana hubiera participado y cuyos hallazgos pudieran apoyar la formulación de propuestas de políticas públicas destinadas a la prevención primaria o secundaria del cáncer gástrico. De los 148 estudios que se encontraron en Medline, se descartaron 100 y se revisaron 48. Los estudios se clasificaron en las siguientes categorías para su análisis: epidemiología del cáncer gástrico (5/48); factores de riesgo y protectores para cáncer gástrico (9/48); relación de *Helicobacter pylori* con patologías asociadas al cáncer gástrico y a su desarrollo (16/48); relación del Virus de Epstein-Barr con patologías asociadas al cáncer gástrico y a su desarrollo (3/48); marcadores moleculares para el desarrollo de cáncer gástrico y patologías asociadas al cáncer gástrico (15/48). Es necesario que México cuente con un programa para la prevención y control del cáncer gástrico que esté basado en indicadores sanitarios nacionales. Este programa puede ser posible si lo elabora un comité multidisciplinario de expertos que proponga acciones acordes al contexto nacional actual. Los pocos trabajos de investigación sobre cáncer gástrico en población mexicana que se han efectuado en instituciones nacionales evidencian la escasa vinculación entre la comunidad científica y el sector salud para solucionar esta problemática. Es necesario que las políticas públicas en

materia de investigación en salud brinden apoyo a proyectos cuyos hallazgos se puedan materializar en beneficio de la población. Esta revisión puede ser de utilidad para conocer grupos nacionales de investigación interesados en el estudio del cáncer gástrico en población mexicana.

Idea principal: los pocos trabajos de investigación de cáncer gástrico en la población mexicana incluidos en esta revisión evidencian la escasa vinculación entre la comunidad científica y el sector salud para solucionar esta problemática. Es necesario que las políticas públicas en materia de investigación en salud brinden apoyo a proyectos para que se puedan crear redes de investigación de cáncer gástrico que incluyan a expertos de diversas disciplinas. Estas redes podrían generar, entre otros productos, una norma oficial mexicana para el cáncer gástrico y estrategias de prevención, control y tratamiento.

INTRODUCCIÓN

México: un país de desigualdades

México, según los datos más recientes del Banco Mundial, tuvo un producto interno bruto de 1 178 mil millones de dólares en 2012; en 2011, destinó 6.2% de su gasto en salud; en 2010, 5.3% en educación; y en 2009, 0.4% en ciencia y tecnología (1). Se le considera un país con ingresos medianos altos y con una esperanza de vida al nacer de 77 años (1). En 2012, la población de México era de 120.8 millones de habitantes y se estimó que 83% de la población rural tenía acceso al suministro de agua (1). A principios de la década de los setenta, la tasa de fecundidad por cada 1 000 habitantes era mayor a 7, mientras que en 2009 fue 2.4 (2). En 2010, se reportó que 6.5 millones de personas eran vulnerables por ingreso y se ubicó a 46% de la población en situación de pobreza multidimensional (1).

EL CÁNCER EN MÉXICO

En México, el cáncer es una de las enfermedades que ha irrumpido con mayor ímpetu en el panorama epidemiológico desde finales del siglo XX, convirtiéndose en un problema de salud pública no sólo por sus graves manifestaciones clínicas y su alta mortalidad: 75.4 por cada 100 000 habitantes en 2011 (2), sino también por la variedad de factores de riesgo, individuales y ambientales con los que se le asocia (3). En 2011, en población con ≤20 años, los tumores malignos que causaron el mayor número de defunciones en mujeres fueron: mama (13.8%); cervicouterino (10.4%); estómago (7.0%); bronquios-pulmón (6.4%); hígado-vías biliares intrahepáticas (5.5%) y colon (4.3%). En el caso de los hombres: próstata (16.9%); bronquios-pulmón (12.8%); estómago (8.6%); hígado-vías biliares intrahepáticas (5.3%); y colon (5.3%) (2).

A pesar de la alta mortalidad por cáncer en México, existen pocos estudios que aporten indicadores útiles como lo son magnitud, trascendencia y vulnerabilidad para la planificación sanitaria de este problema de salud pública. De los pocos estudios que se han realizado, destacan los siguientes:

A. Tovar-Guzmán et al. (4) (1999), quien reporta que durante los años de 1980 a 1995 el cáncer de próstata tuvo una mortalidad cruda ascendente que pasó de 3.16 a 6.75 casos por cada 100 000 hombres de ≤40 años. La tasa ajustada por edad para el mismo periodo fue de 2.71 a 7.01 casos por cada 100 000 hombres de ≤40 años. La tasa de mortalidad estandarizada (TME) para los diferentes estados de la República mexicana mostró una relación dispersa. Se registró una TME alta en los estados de: Baja California Sur, 183.28 (95% IC 158.36-208.18); Jalisco, 161.81 (95% IC 156.18-167.44); y Aguascalientes, 152.21 (95% IC 136.115-168.27). La menor TME correspondió a los estados de Quintana Roo, 47.87 (95% IC 35.86-59.98); Guerrero, 57.69 (95% IC 52.89-62.49) y el Estado de México, 59.91 (95% IC 57.46-62.36) (4).

B. Tovar-Guzman et al (5) (2001) reportaron que la tasa de mortalidad del cáncer gástrico durante el periodo comprendido de 1980 a 1997 tuvo un incremento general de 4.43 casos (95% IC 4.27-4.59) por cada 100 000 habitantes en 1980, a 6.46 (95% IC 6.28-6.64) casos en el año de 1997 (5). Resulta interesante señalar que estos autores encontraron una tendencia diferencial en la mortalidad por sexo, la cual probablemente refleja las condiciones socioeconómicas regionales del país (5). La proporción hombre: mujer

fue 1.2:1.0. La TME por estado demostró que los estados con las tasas más altas fueron: Yucatán, 149.96 (95% IC 142.64-157.29); Sonora, 144.67 (95% IC 138.55-150.80); Zacatecas, 135.95 (95% IC 128.79-143.10) y Michoacán, 135.57 (95% IC 131.03-139.71). Por su parte, los estados con la menor TME: Quintana Roo, 56.02 (95% CI 47.95-64.09); Estado de México, 57.57 (95% IC 56.05-59.10); y Guerrero, 73.64 (95% IC 70.00-77.28). En el caso de las mujeres, el índice más alto de los años de vida potencialmente perdidos (AVPP) se encontró en: Chiapas, con 192.52 (95% IC 189.3-195.7); Oaxaca, con 155.48 (95% IC 152.8-158.2) y Yucatán, con 130.01 (95% IC 126.6-133.4). El índice más bajo de AVPP se ubicó en los estados de Durango, con 64.06 (95% IC 61.6-66.5); Sinaloa, con 69.11 (95% IC 67.1-71.1) y Nuevo León, con 71.00 (95% IC 69.3-72.6) (5).

En lo que respecta a los hombres, el índice más alto de AVPP se dio en Chiapas, con 169.51 (95% IC 166.8-172.2); Sonora, con 159.02 (95% IC 156.1-162.0) y Chihuahua, con 125.74 (95% IC 123.4-128.1), mientras que el índice más bajo de AVPP fue en los estados de Quintana Roo, con 73.19 (95% IC 68.7-71.7); Estado de México, con 77.05 (95% IC 76.2-77.9) y Guerrero, con 82.48 (95% IC 80.6-84.4) (5).

C. Tovar et al. (6) (2008) señala que el cáncer cervicouterino durante el periodo de 1980 a 2004 tuvo una mortalidad cruda de 20.2 en 1980; 24.2 en 1989; y 14.4 en 2004 por cada 100 00 mujeres de 25 años y más. La tasa ajustada de mortalidad por edad fue de 12.8 para el año de 1980; 15.6 en 1988; y 8.8 en 2004 por cada 100 000 mujeres de 25 años y más. Las TME más altas se ubicaron en los estados de Colima, 164.6 (95% IC 153.3-175.8); Nayarit, 151.2 (95% IC 143.4-159.0) y Yucatán, 150.6 (95% IC 144.7-156.5). En cambio, las TME más bajas se detectaron en el Estado de México, 59.8 (95% IC 58.6-61.0); Ciudad de México, 68.3 (95% IC 66.9-69.7) y Nuevo León, 71.9 (95% IC 69.2-74.6) (6).

Durante ese periodo, los años de vida potencialmente perdidos por causa del cáncer cervicouterino variaron desde 168.8 (95% IC 156.0-181.5) en Colima; 154.4 (95% IC 146.9-161.9) en Tabasco, y 149.9 (95% IC 141.3-158.4) en Nayarit; hasta 61.6 (95% IC 60.2-63.0) en la Ciudad de México; 64.9 (95% IC 63.5-66.3) para el Estado de México; y 68.4 (95% IC 65.5-66.3) en Nuevo León (6).

CÁNCER GÁSTRICO EN MÉXICO

En México, a pesar de que los casos de cáncer gástrico en personas de 20 años o más representan la

tercera causa de muerte por cáncer en este grupo poblacional (2) y de que es un padecimiento sujeto de vigilancia epidemiológica por norma oficial (7), no existe un programa específico para su prevención, tampoco una norma oficial mexicana para su prevención, detección, tratamiento y control. Apenas en 2009 se publicó la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del adenocarcinoma gástrico en pacientes adultos (8).

Es importante señalar que en términos epidemiológicos y de comportamiento biológico, el cáncer gástrico constituye un grupo altamente heterogéneo de tumores, lo que probablemente provoque que el pronóstico del paciente sea difícil de predecir por medio de clasificaciones. Tal vez la clasificación más conocida para el cáncer gástrico sea la de Lauren, la cual distingue dos grupos de tumores: intestinal y difuso. El tipo intestinal se caracteriza por células neoplásicas cohesivas que forman estructuras tubulares de tipo glandular y por un patrón definido de cambios histológicos en la mucosa gástrica saludable (9). En el difuso no se presenta cohesión de células neoplásicas, por lo que las células se infiltran (9). El tipo intestinal normalmente se diagnostica en adultos mayores y su desarrollo depende de factores ambientales (9). En contraste, el tipo difuso suele presentarse en jóvenes y se asocia con factores individuales (9). En México, según la clasificación de Lauren (10), no predomina ningún tipo histológico específico de cáncer gástrico y se sabe que el cáncer gástrico se comporta de manera diferente en pacientes menores de 30 años. Sin embargo, el retraso del diagnóstico y el comportamiento del tumor son los factores más importantes para el pronóstico (11).

El cáncer gástrico en México es una de las principales causas de morbilidad hospitalaria en varones, la tasa más alta se ubica en la población de 75 a 79 años (47 por cada 100 000 hombres de ese grupo de edad), seguidos por la población de 65 a 74 años (38 por cada 100 000 del mismo grupo de edad) (2). Los datos más recientes reportados por el ahora extinto Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), refirieron que el cáncer gástrico concentró 3% de los casos de cáncer diagnosticados en México durante el año 2000 con 3 casos registrados por cada 100,000 habitantes (12).

En México, la alta mortalidad (5, 13), baja sobrevida y el gran deterioro en la calidad de vida de las personas que sufren cáncer gástrico representan un problema de salud pública que debe ser investigado con el objeto de proponer intervenciones sanitarias.

En teoría, las estrategias de prevención podrían ser efectivas debido a los siguientes factores:

a) periodo prolongado de latencia en el que la intervención deba ser posible (14); b) la infección causada por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que comúnmente inicia en la infancia y persiste como gastritis crónica, es una de las principales causas de cáncer gástrico (14); sin embargo, la infección crónica causada por *H. pylori*, aunque se ha reportado como principal responsable del proceso precanceroso, su erradicación tan sólo produce un modesto retraso en dicho proceso (14), y c) el empleo de los micronutrientes antioxidantes que pueden desempeñar un rol en la etiología de la enfermedad (14). Aunque en México no existen estudios sobre la incidencia del cáncer gástrico de tipo ambiental y el cáncer gástrico heredofamiliar, se puede afirmar que los factores asociados a su desarrollo, y que son potencialmente modificables, desempeñan un papel importante en la prevención de esta enfermedad. Según Anad et al. (3), tan sólo 5-10% de todos los tipos de cáncer se debe a una anomalía genética heredada, y aunque los tipos de cáncer son resultado de múltiples mutaciones, éstas se deben a la interacción con el medio ambiente. En términos de riesgo poblacional atribuido al cáncer gástrico, un estudio efectuado en Italia indica que aproximadamente 8% de los cánceres de estómago podría estar relacionado con este componente familiar (15). La mayoría de los tipos de cáncer no son de origen hereditario y los factores potencialmente modificables, como el consumo de alcohol y de tabaco, dieta e infecciones, pueden tener un efecto en el desarrollo del padecimiento (3).

Dada la relevancia que representa el cáncer gástrico en la salud pública de México, este trabajo tiene como objetivo revisar estudios efectuados en pacientes mexicanos con diagnóstico de cáncer gástrico y/o enfermedades asociadas en los que al menos una institución mexicana haya participado y generado conocimiento que sea de utilidad para la prevención primaria y secundaria del cáncer gástrico. En este contexto, cabe señalar que en México se convoca a la comunidad científica, tecnológica y empresarial a investigar las “Neoplasias malignas en niños y adultos” mediante el apoyo del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SSA/IMSS/ISSSTE con el objetivo de disminuir la morbilidad, la mortalidad y las complicaciones de mayor prevalencia entre la población susceptible, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer y reducir el costo de su atención (16). Los productos esperados de esta línea prioritaria de investigación son: estrategias efectivas de prevención, procedimientos para el diagnóstico temprano, nuevos esquemas de tratamiento, estrategias que dis-

minuyan las complicaciones, la mortalidad o contribuyan a mejorar la calidad de vida y propuestas de marcadores moleculares (16). Estos fondos para la investigación son administrados por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) (17). Por otro lado, los Institutos Nacionales de Salud, doce instituciones dependientes de la Secretaría de Salud, efectúan investigación científica en el campo de la salud, específicamente, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) tiene como misión desarrollar la atención médica, enseñanza e investigación oncológica de excelencia en México (18).

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda

La búsqueda en la base de datos de Medline se realizó el día 21 de agosto de 2013 y se utilizaron las siguientes palabras clave: a) *gastric cancer, Mexico*; y b) *stomach cancer, Mexico*. Como límite se eligieron los idiomas español e inglés. Se obtuvo un número total de 148 artículos: 111 en inglés y 37 en español.

Criterios de inclusión y exclusión

Se revisó de manera cuidadosa el resumen de cada artículo a fin de verificar los siguientes criterios:

a. Criterios de inclusión: estudio con al menos 10 pacientes mexicanos con cáncer gástrico y con patologías asociadas o lesiones precursoras de cáncer gástrico que al momento del estudio radicaran en México; que por lo menos un autor del estudio tuviera adscripción en una institución mexicana; estudios cuyos hallazgos pudieran apoyar la propuesta de políticas públicas encaminadas a la prevención primaria o secundaria del cáncer gástrico. Los objetivos de la prevención se consideraron de la siguiente manera: primaria, evitar la aparición de la enfermedad; y secundaria, detectar la enfermedad en estado temprano, antes de presentarse los síntomas.

b. Criterios de exclusión: revisiones bibliográficas, estudios de caso, estudios sobre la prevención terciaria (considerada como la reducción de la incapacidad y restauración de la funcionalidad del paciente) del cáncer gástrico, pruebas de diagnóstico, tratamiento o detección en el ambiente de *H. pylori*, ciencia básica en modelos *in vitro* o *in vivo* en los que los autores omitieron recomendaciones para la prevención primaria o secundaria del cáncer gástrico, estudios en los que no se precisó el número de casos de cáncer gástrico o pacientes con lesiones preneoplásicas y estudios

sobre descripción epidemiológica en una unidad médica. Considerando estos criterios se descartaron 100 estudios y se revisaron 48. Posteriormente, se incluyeron 35 estudios para la parte introductoria y las conclusiones de este trabajo.

Investigación sobre el cáncer gástrico en México

Aunque en México existen apoyos para la investigación de estrategias de prevención, diagnóstico y control del cáncer (16), y que el cáncer gástrico es un problema de salud pública por su alta mortalidad y elevado porcentaje de detección en etapas tardías (2, 5, 13, 19), son muy pocos los estudios cuyos resultados puedan apoyar el desarrollo de políticas públicas destinadas a prevenir y controlar este problema de salud. Este bajo número de investigaciones sobre cáncer gástrico de alguna forma se refleja en que la guía de práctica clínica, elaborada por la Secretaría de Salud apenas hace 5 años, para el diagnóstico y tratamiento del adenocarcinoma gástrico en pacientes adultos (8), sólo 2 de sus 33 referencias corresponden a estudios efectuados en pacientes y en instituciones de México.

La tendencia en la mortalidad por cáncer en México, incluido el cáncer gástrico, se ha mantenido relativamente estable por lo menos desde hace 40 años (2, 5, 13). En este contexto, llama la atención que del número total de las publicaciones encontradas en Medline por medio de las palabras clave: *stomach/gastric cancer and Mexico*, 73% (108/148) fue publicado a partir del año 2000. Las publicaciones durante las décadas de los setenta y ochenta son prácticamente nulas.

Por otro lado, los datos generados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), organismo creado en 1983, han sido de gran utilidad para conocer las tendencias en la mortalidad del cáncer gástrico en México. Los estudios epidemiológicos del cáncer gástrico en México son escasos. En nuestro conocimiento, sólo un estudio ha dado a conocer indicadores útiles para la planificación sanitaria de este problema de salud y data desde el año 2001 (5). Otros estudios analizaron registros hospitalarios (20, 21), una base de datos oficial que ya no existe (22) o indagaron la posible relación entre el riesgo de desarrollar cáncer y la altitud (23), ya que se ha reportado que la altitud es un factor asociado al cáncer gástrico en otros países de América Latina (Tabla 1).

Dado que la historia natural del cáncer gástrico tiene un periodo de latencia estimado (14) mayor de 20 años para alcoholismo (24), durante el cual se pudiera intervenir, resulta de suma relevancia la investigación de estrategias para el cribado de sujetos que

Tabla 1. Estudios epidemiológicos sobre cáncer gástrico en México

Ref.	Año	Instituto de adscripción del autor de correspondencia	Periodo del estudio	Hallazgo principal	Fuente
[23]	2013	IMSS, Ciudad de México	NA	No hay asociación entre altitud y la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico.	Observaciones epidemiológicas
[20]	2012	UV Veracruz, Veracruz	2005-2009	De un total de 1 803 casos de cáncer de tracto digestivo, el cáncer gástrico fue el segundo más común con 302 casos (16.76%).	Registros hospitalarios de 5 instituciones del estado de Veracruz
[22]	2012	INCan, Ciudad de México	1993-2002	De un total de 767 464 casos de cáncer del sistema digestivo, el cáncer gástrico fue el sexto más común con 27 659 casos (4%); el tercer más común en varones y el séptimo en mujeres.	Base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM)
[21]	2003	INCMNSZ, Ciudad de México	1978-2001	Un total de 90% de los casos se diagnosticó en personas a partir de los 41 años y más. De un total de 11 276 casos de cáncer del sistema digestivo, 3 830 (34%) correspondieron al cáncer gástrico.	Registros hospitalarios de 6 instituciones de la Ciudad de México
[5]	2001	INSP, Cuernavaca, Morelos	1980-1997	Aumento de la tasa de mortalidad ajustada y tendencia diferencial de género en la magnitud y prematuridad de la mortalidad.	INEGI

H. pylori: *Helicobacter pylori*; NA: No aplica; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; UV: Universidad Veracruzana; INCan: Instituto Nacional de Cancerología; RHNM: Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas; INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”; INSP: Instituto Nacional de Salud Pública; INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

han tenido o tienen exposición a factores de riesgo, lo cual aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer gástrico. Entre estos factores de riesgo, los factores potencialmente modificables (dieta, hábitos, alcoholismo y tabaquismo) relacionados con el estilo de vida ofrecen una gran ventana de oportunidad para la prevención primaria del cáncer gástrico.

Los estudios que se encontraron en Medline referentes a factores asociados al desarrollo de cáncer gástrico en población mexicana han sido efectuados en únicamente dos instituciones nacionales: la Universidad Veracruzana (UV) (25) y el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). Este último ha contado, en algunas ocasiones, con colaboradores interna-

cionales (26-33). Entre los factores asociados al desarrollo de cáncer gástrico identificados en México, se destacan por conferir mayor riesgo: omisión del desayuno (25), alto consumo de capsaicina (27), grasa saturada (30), colesterol (30), carne fresca (26) y procesada (25, 26). En lo que respecta a factores protectores para evitar el desarrollo de este padecimiento: alto consumo de frutas (25, 28) y vegetales (28) (Tabla 2).

En 1984, Marshall y Warren descubrieron el rol etiológico que *H. pylori* desempeña en la gastritis y úlcera péptica, esto les valió recibir el Premio Nobel en el año 2005 (34). La infección causada por *H. pylori* se transmite principalmente en la etapa de la infan-

Tabla 2. Estudios de factores de riesgo y protectores del cáncer gástrico entre la población mexicana

Ref.	Año	Instituto de adscripción del autor de correspondencia	Hallazgo principal	Cantidad y tipo de grupos estudiados
[25]	2012	UV, Xalapa, Veracruz	Riesgo de cáncer gástrico: omisión del desayuno y no refrigerar la comida. Efecto protector contra el cáncer gástrico: uso de enjuague bucal, refrigeración de la comida y consumo regular de frutas y verduras.	49 cáncer gástrico 162 controles
[27]	2012	INSP, Cuernavaca, Morelos	Riesgo de cáncer gástrico: consumo moderado a alto de capsaicina en individuos genéticamente susceptibles (portadores del alelo IL-1B-31C) infectados por cepas más virulentas de <i>H. pylori</i> (CagA positivo).	158 cáncer gástrico 317 controles
[28]	2009	INSP, Cuernavaca, Morelos	Efecto protector contra el cáncer gástrico: alta ingesta de ácido cinámico, secoisolaricresinol y cumestrol. Principales fuentes de estas moléculas: pera, mango, zanahoria, calabaza y legumbres.	257 cáncer gástrico 478 controles
[29]	2003	INSP, Cuernavaca, Morelos	Riesgo de cáncer gástrico: alto consumo de capsaicina (90-250 mg de capsaicina al día, 9-25 chiles jalapeños al día) en comparación con bajo consumo (0-29.9 mg de capsaicina al día, 0-3 chiles jalapeños al día). Este efecto es independiente de <i>H. pylori</i> .	234 cáncer gástrico 468 controles
[30]	1999	INSP, Cuernavaca, Morelos	Riesgo de cáncer gástrico: colesterol e ingesta de grasa saturada. Efecto protector contra el cáncer gástrico: ingesta de grasa poliinsaturada, fibra y vitamina E, independiente de la histología del tumor (intestinal o difuso).	220 cáncer gástrico 752 controles
[26]	1999	NCI ¹ Bethesda, MD, Estados Unidos	Riesgo de cáncer gástrico: ingesta de carne fresca y procesada, productos lácteos, pescado y botanas saladas. Efecto protector contra el cáncer gástrico: ingesta de vegetales de color amarillo y naranja.	220 cáncer gástrico 752 controles
[31]	1998	INSP, Cuernavaca, Morelos	No se encontró asociación con el riesgo de contraer cáncer gástrico: ingesta de alimentos elaborados con maíz, trigo o arroz.	220 cáncer gástrico 752 controles
[32]	1998	INSP, Cuernavaca, Morelos	Riesgo de cáncer gástrico: tomar por lo menos 10 vasos de vino al mes. No se encontró asociación con el riesgo de contraer cáncer gástrico: ingerir cerveza y bebidas de alcohol destilado, incluidos el brandy, ron y tequila.	220 cáncer gástrico 752 controles
[33]	1994	INSP, Cuernavaca, Morelos	Riesgo potencial de contraer cáncer gástrico: ingesta de chile.	220 cáncer gástrico 752 controles

¹En colaboración con el INSP. *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; UV:

Universidad Veracruzana; INSP: Instituto Nacional de Salud Pública; NCI: National Cancer Institute (Instituto Nacional de Cancerología, NCI, por sus siglas en inglés).

cia por las vías fecal oral y oral-oral. Se estima que 50% de la población mundial podría estar infectada por esta bacteria, mientras que en algunos países en vías de desarrollo la cifra alcanza a 80% de la población (34).

H. pylori provoca gastritis en casi todas las personas infectadas, de las cuales una minoría evoluciona a gastritis crónica atrófica (35). La gastritis es la inflamación de la mucosa gástrica, la cual no implica complicaciones serias (34), mientras que la gastritis crónica atrófica se caracteriza por la pérdida de células principales y parietales, lo que conlleva a una reducción en la secreción del ácido péptico y un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer (34).

La evolución, severidad y consecuencias de la infección causada por *H. pylori* dependen de una interacción de múltiples factores: los que se relacionan con el organismo huésped y que incluyen origen genético, estado fisiológico e inmunológico; y los que se asocian con las bacterias, plasticidad genómica, capacidad para adaptarse a las condiciones individuales del organismo huésped, modulación de la reacción del sistema de respuesta inmune del organismo huésped y producción de factores de virulencia, como la citotoxina vacuolizante y el antígeno A asociado a la citotoxina (CagA) (36).

Sin lugar a dudas, el estudio de la relación entre *H. pylori* y el desarrollo del cáncer gástrico en México es un fenómeno complejo de estudiar por diversas causas como: a) diversidad de las cepas que han sido reportadas (37, 38); b) asociación con factores modificables (39); c) efecto del hospedero en la evolución de la infección (40, 41); d) contrastantes condiciones socioeconómicas, sanitarias y climatológicas del país, las cuales pudieran afectar la presencia de la bacteria en el ambiente (42); e) incidencia diferencial de cepas bacterianas en enfermedades asociadas al desarrollo de cáncer gástrico (43), lesiones precancerosas (38, 44) y cáncer gástrico (38). La mayoría de los estudios seleccionados según los criterios empleados en esta revisión, 16/48 (33%) se centraron en el estudio de la relación entre *H. pylori* y el desarrollo del cáncer gástrico, los cuales han contribuido al entendimiento de esta relación tan compleja (Tabla 3).

Una de las contribuciones aportadas por los estudios realizados en México que podrían respaldar el diseño de estrategias para la prevención y el control del cáncer gástrico (Tabla 3) es el hecho de que en regiones con una alta prevalencia de gastritis crónica atrófica, el cribado serológico con CagA es un examen efectivo (45). Para el caso de poblaciones con alto riesgo, las lesiones precursoras ocasionadas

por el cáncer gástrico están universalmente asociadas a la infección causada por *H. pylori* (44).

En México, el rol que el Virus de Epstein-Barr (VEB) tiene con el desarrollo del cáncer gástrico es un tema que se ha estudiado muy poco, se sabe que en pacientes pediátricos infectados simultáneamente con VEB y *H. pylori* se producen cuadros clínicos más severos (54) y su incidencia en cáncer gástrico es baja (55, 56) (Tabla 4).

Estudios internacionales han señalado que ciertas moléculas son marcadores de cáncer gástrico; en México, algunos de estos hallazgos internacionales han sido confirmados, por ejemplo, moléculas de adhesión, como la cadherina-E (57); genes supresores de tumores, por ejemplo, p53 (58); genes de remodelación de la matriz extracelular, metaloproteinasas de matriz (MMP), como MMP-9 (59); moléculas inflamatorias, TNF (60) e IL-8 (61), factores de crecimiento celular y sus receptores, como el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés) (62), y enzimas que participan en el metabolismo de los grupos metilo, tales como metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) (63) (Tabla 5). No obstante, estas moléculas no han logrado aún convertirse en herramientas moleculares para pronosticar cáncer gástrico, y esto puede ser probablemente debido a que ofrecen limitaciones en confiabilidad, sensibilidad y especificidad. Aunque estas limitaciones potencialmente se pueden solucionar si se adoptan métodos para optimizar la reproducibilidad, como evitar la variabilidad del muestreo, incrementar el tamaño de la muestra, extender el número de genes analizados, crear plataformas de colaboración para el estudio de ensayos multicéntricos (64), así como seguir recomendaciones internacionales para el diseño y ejecución de dichos estudios (65, 66).

DISCUSIÓN

Aunque en México el Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia, perteneciente a la Secretaría de Salud, dirige acciones para la prevención del cáncer en personas menores de 18 años (75), es necesario contar con un programa específico enfocado en el cáncer gástrico que esté basado en indicadores sanitarios nacionales y que incluya un consenso para la detección oportuna de la enfermedad. Se ha demostrado por medio de la experiencia en países con alta incidencia de cáncer gástrico, como China y Japón, que el cribado en masa entre población asintomática mediante endoscopía y las acciones de vigilancia en sujetos con mayor riesgo han sido estrategias

Tabla 3. Estudios sobre *Helicobacter pylori* en patologías asociadas con el desarrollo de cáncer gástrico y cáncer gástrico en población de México

Ref.	Año	Instituto de adscripción del autor de correspondencia	Hallazgo principal	Cantidad y tipos de grupos estudiados
[39]	2013	ISSSTE, Culiacán, Sinaloa	Relación entre consumo de alcohol e infección causada por <i>H. pylori</i> . No se encontró asociación entre <i>H. pylori</i> y el consumo de café y tabaco.	269 <i>H. pylori</i> positivo 269 <i>H. pylori</i> negativo
[46]	2013	IMSS, Ciudad de México	Asociación entre <i>H. pylori</i> y expresión p53 y también entre p53 y metaplasia intestinal.	104 pacientes sin evidencia de patología gástrica aguda o clínicamente significativa
[41]	2013	INSP, Cuernavaca, Morelos	La respuesta de IgG2 ante CagA podría utilizarse como un nuevo marcador sérico para identificar a pacientes con cáncer gástrico asociado a <i>H. pylori</i> .	46 metaplasia intestinal 41 cáncer gástrico 50 controles
[47]	2013	INSP, Cuernavaca, Morelos	No se encontró relación entre CagA y cáncer gástrico.	67 cáncer gástrico 368 gastritis no atrófica 124 lesión preneoplásica
[48]	2012	UNAM, Ciudad de México	Tal vez la correlación entre las concentraciones de anticuerpos de subclase con los marcadores Th1/Th2 pueda servir para diagnosticar y caracterizar la patología.	14 cáncer gástrico 5 úlcera péptica 13 úlcera péptica sangrante 12 dispepsia
[49]	2012	IMSS, Ciudad de México	El hecho de que no se haya logrado expresar cag19 y cag24 <i>in vivo</i> en lesiones precancerosas puede servir como un biomarcador del riesgo de desarrollo del cáncer gástrico.	11 cáncer gástrico 10 gastritis no atrófica 10 úlcera de duodeno
[40]	2011	INSP, Cuernavaca, Morelos	Anticuerpos neutralizadores de Vac-A tal vez puedan ser de utilidad como biomarcador del riesgo de desarrollo de cáncer y úlcera de duodeno.	90 metaplasia intestinal 60 cáncer gástrico 52 úlcera de duodeno 45 gastritis no atrófica
[43]	2009	UNAM, Tlalnepantla, Estado de México	Pacientes con gastritis crónica tuvieron una alta incidencia de infección causada por <i>H. pylori</i> , 44% de las cepas de <i>H. pylori</i> pueden considerarse como altamente virulentas dado que tuvieron dos o tres de los marcadores de virulencia analizados: vacA s1 cagA babA2.	238 gastritis crónica

[50]	2009	IMSS, Ciudad de México	Treinta genes están asociados significativamente con gastritis no atrófica, úlcera de duodeno o cáncer gástrico y pueden servir como biomarcadores de riesgo.	10 gastritis no atrófica 10 úlcera de duodeno 9 cáncer gástrico
[51]	2008	UNAM, Ciudad de México	<i>H. pylori</i> está distribuida uniformemente por todo el estómago en dispepsia y con preferencia en fundus y corpus. Es notable la diversidad del genotipo de <i>H. pylori</i> en todo el órgano sistemático y el tumor. No hay evidencia suficiente para respaldar la asociación de un aislado con una enfermedad en específico debido a la naturaleza de múltiples cepas de <i>H. pylori</i> .	16 cáncer gástrico 14 dispepsia
[38]	2008	INSP, Cuernavaca, Morelos	CagA y la infección causada por <i>H. pylori</i> son marcadores de riesgo para la metaplasia intestinal. En el cáncer gástrico disminuye la prevalencia de estos marcadores de riesgo, probablemente como reflejo de que la infección se reduce cuando la atrofia y la metaplasia se desarrollan.	368 gastritis no atrófica 126 lesiones precancerosas 65 cáncer gástrico 59 úlcera de duodeno
[52]	2004	UANL, Nuevo León, Nuevo León	La ausencia del alelo HLA-DQA1*0503 pudiera ser factor de riesgo para que en el hospedero se desarrolle cáncer gástrico. La infección causada por <i>H. pylori</i> CagA+ y las cepas VacA+ representan un riesgo significativo en el desarrollo de cáncer gástrico.	22 cáncer gástrico, <i>H. pylori</i> positivo 8 displasia grado alto, <i>H. pylori</i> positivo 77 controles pareados <i>H. pylori</i> positivos
[37]	2004	INSP, Cuernavaca, Morelos	No hay asociación entre la ingesta de nitrito y ácido ascórbico o interacciones de estos nutrientes con la seropositividad a <i>H. pylori</i> CagA+. Seropositividad a las cepas de <i>H. pylori</i> CagA+ puede ser un factor independiente en el cáncer gástrico difuso.	211 cáncer gástrico 454 controles
[53]	2001	SU ¹ California, Estados Unidos	En regiones con prevalencia alta de gastritis crónica atrófica, el cribado serológico con solamente CagA es un examen efectivo.	178 <i>H. pylori</i> positivo 155 <i>H. pylori</i> CagA+
[45]	1997	INSP, Cuernavaca, Morelos	La infección causada por <i>H. pylori</i> se presenta en 87.2% de los casos y en 82.5% de los controles.	109 cáncer gástrico 177 controles
[44]	1993	INCan, Ciudad de México	En una población de alto riesgo las lesiones precursoras por adenocarcinoma están universalmente asociadas con la infección causada por <i>H. pylori</i> .	245 pacientes sintomáticos

¹En colaboración con INCan: UNAM, Ciudad de México; y el Colegio de la Frontera Sur, San Cristóbal de las Casas, Chiapas. *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; INSP: Instituto Nacional de Salud Pública; VEB: Virus de Epstein-Barr; UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México; UANL: Universidad Autónoma de Nuevo León; SU: Universidad de Stanford (SU, por sus siglas en inglés); INCan: Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla 4. Estudios sobre el Virus de Epstein-Barr en patologías asociadas con el desarrollo de cáncer gástrico y cáncer gástrico en la población mexicana

Ref.	Año	Instituto de adscripción del autor de correspondencia	Hallazgo principal	Cantidad y tipos de grupos estudiados
[54]	2013	IMSS, Ciudad de México	Infección simultánea de VEB y <i>H. pylori</i> en pacientes pediátricos está asociada con gastritis severa.	333 pacientes pediátricos con dolor abdominal
[56]	2005	INCan, Ciudad de México	Se detectó VEB en 7.3% de los casos, que corresponde a pacientes de >50 años de edad. Entre los países de América Latina, México tiene la frecuencia más baja de VEB asociado al carcinoma gástrico.	330 cáncer gástrico
[55]	1999	INCan, Ciudad de México	Se detectó VEB en 8.15% de los casos, 6 en varones y 5 en mujeres.	135 cáncer gástrico

H. pylori: *Helicobacter pylori*; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; INCan: Instituto Nacional de Cancerología; VEB: Virus de Epstein-Barr.

Tabla 5. Estudios de marcadores moleculares para el desarrollo de cáncer gástrico en población mexicana

Ref.	Año	Instituto de adscripción del autor de correspondencia	Hallazgo principal	Cantidad y tipos de grupos estudiados
[67]	2013	UG, Guadalajara, Jalisco	Los polimorfismos EGFR-R521K y ERBB2-1655V no son ideales como marcadores para identificar a personas que estén en riesgo de desarrollar cáncer gástrico.	155 cáncer gástrico 121 controles 103 población general
[62]	2013	INCMSZ, Ciudad de México	La amplificación de HER2 se restringe al cáncer gástrico de tipo intestinal. La amplificación de HER2 es apta como marcador para el cribado del tipo de cáncer gástrico.	269 cáncer gástrico
[59]	2010	UV Xalapa, Veracruz	La expresión MMP9 aumenta en cáncer gástrico en comparación con la mucosa normal y tiene potencial como marcador molecular.	6 cáncer gástrico 11 gastritis superficial
[68]	2010	UNAM, Ciudad de México	La expresión de las Claudinas 6, 7 y 9 está relacionada con la carcinogénesis gástrica y detectarlas es un marcador útil para el pronóstico de cáncer gástrico intestinal y difuso.	70 cáncer gástrico

[60]	2010	IMSS, Ciudad de México	Los polimorfismos en TNF y HSP70 pueden servir como marcadores moleculares de riesgo desde las lesiones preneoplásicas al cáncer gástrico, probablemente por su asociación con la respuesta inflamatoria intensa y sostenida.	228 gastritis no atrófica 98 metaplasia intestinal 63 cáncer gástrico 58 úlcera de duodeno 132 controles
[63]	2009	INSP, Cuernavaca, Morelos	En sujetos que tienen una alta ingesta de folato, colina, vitamina B6 y genotipo 677TT de la 5, 10 metilenetetrahidrofolato reducasa (MTHFR) se presenta una reducción en el riesgo de cáncer gástrico difuso en comparación con los portadores de MTHFR 677 CC + CT. En sujetos que tienen una baja ingesta de metionina y genotipo 677 TT de MTHFR se presenta una disminución de riesgo de cáncer gástrico difuso en comparación con los portadores de MTHFR 677 CC + CT. Los portadores del genotipo 677 TT de MTHFR que tienen una baja ingesta de folato tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer gástrico intestinal.	248 cáncer gástrico 478 controles
[69]	2007	UANL, Monterrey, Nuevo León	No existe asociación entre el polimorfismo de la MTHFR C677T y el desarrollo de cáncer gástrico.	51 cáncer gástrico 83 controles
[57]	2007	INCMSZ, Ciudad de México	El polimorfismo de la cadherina-E tiene un efecto directo en el riesgo de padecer cáncer gástrico en edad joven.	39 cáncer gástrico en personas menores de 45 años de edad 78 controles
[61]	2007	UANL, Monterrey, Nuevo León	El alelo IL-8-251*A pudiera estar relacionado con el desarrollo de cáncer gástrico.	78 cáncer gástrico 259 controles
[70]	2006	INSP, Cuernavaca, Morelos	La alta prevalencia del alelo MTHFR 677T puede contribuir a la alta tasa de morbilidad y mortalidad en cáncer gástrico.	201 cáncer gástrico 427 controles
[71]	2006	LSU ¹ New Orleans, Estados Unidos	La identificación del polimorfismo promotor IL-1B-31 es un marcador útil del riesgo de cáncer gástrico del tipo intestinal en sujetos infectados por CagA+ <i>H. pylori</i> .	183 cáncer gástrico 377 controles
[58]	2005	NYU ² New York, Estados Unidos	El genotipo Arg/Arg en el codón 72, exón 4 de p53 está asociado con el riesgo de desarrollar cáncer gástrico.	65 cáncer gástrico 182 controles
[72]	2005	UANL, Monterrey, Nuevo León	El alelo proinflamatorio IL-1B-31*C está asociado a un riesgo mayor de cáncer gástrico.	63 cáncer gástrico 215 controles

Ref.	Año	Instituto de adscripción del autor de correspondencia	Hallazgo principal	Cantidad y tipos de grupos estudiados
[73]	2004	INCan, Ciudad de México	Existe una asociación del complejo mayor de histocompatibilidad de los alelos DQA1*0601 y HLA-DQB1*0501 con el cáncer gástrico, en comparación con la gastritis crónica y la condición normal. Estos alelos de HLA-DQ pueden conferir susceptibilidad para desarrollar cáncer.	20 cáncer gástrico 40 gastritis crónica asociada a <i>H. pylori</i> 90 controles
[74]	2003	UANL, Monterrey, Nuevo León	El alelo proinflamatorio IL-1B-31*C está asociado a un mayor riesgo de cáncer gástrico y displasia de grado alto.	33 cáncer gástrico 8 displasia de grado alto 25 controles

¹ En colaboración con el INSP.

²En colaboración con la UANL. *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; UG: Universidad de Guadalajara; INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”; UV: Universidad Veracruzana; UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; INSP: Instituto Nacional de Salud Pública; UANL: Universidad Autónoma de Nuevo León; LSU: Universidad del Estado de Luisiana (LSU, por sus siglas en inglés); NYU: Universidad de Nueva York (NYU, por sus siglas en inglés); INCan: Instituto Nacional de Cancerología.

costo-efectivas, ya que han logrado detectar entre 50% y 80% de los casos en etapas incipientes (76). Entonces, los individuos identificados con alto riesgo pueden ser monitoreados mediante endoscopía a fin de detectar displasia y cáncer incipiente (14). En países donde la incidencia de cáncer gástrico no es tan elevada, por ejemplo, Estados Unidos y Canadá, no se recomienda el tamizaje en masa mediante endoscopía, ya que el análisis de costo-efectividad no justifica la aplicación de estos programas (76).

En México, no se han realizado estudios acerca de la prevalencia por etapas del cáncer gástrico. Un estudio efectuado en el INCan de la Ciudad de México reportó en 2001 que en una cohorte retrospectiva de 834 pacientes con cáncer gástrico, sólo 21, 2.5%, fueron diagnosticados en etapa incipiente (77). Es importante aclarar que estos datos de incidencia de cáncer gástrico incipiente provienen de un hospital de tercer nivel, por lo que seguramente no reflejan la tendencia nacional. Para conocer la tendencia del cáncer gástrico por etapas en México, se necesitaría implementar un sistema de vigilancia epidemiológica en los diferentes niveles de atención. Los datos de este sistema generarían indicadores que podrían permitir el diseño de programas de prevención y control para esta patología. En materia de preventión del cáncer gástrico, en México se debe considerar que en regiones con alta prevalencia de gastritis crónica atrófica, el cribado serológico con CagA es

un examen efectivo para identificarlos (45) y que en población de alto riesgo las lesiones precursoras de cáncer gástrico están asociadas universalmente con la infección causada por *H. pylori* (44). Además, la evidencia científica aportada por los ensayos clínicos aleatorizados en China (78) y México (79) demuestra que aunque el hecho de curar la infección causada por *H. pylori* provoca una modesta desaceleración del proceso precanceroso, no comprueba que la erradicación de *H. pylori* disminuya el riesgo de desarrollar cáncer (14). En materia de prevención también resulta relevante el conocimiento sobre los factores modificables asociados al cáncer gástrico en población local (Tabla 2).

Una ventana de oportunidad en México podría ser la realización de estudios mediante la aplicación de cuestionarios para identificar perfiles de riesgo en grupos específicos de la población con el objeto de vigilar con mayor atención a quienes tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer gástrico. En este contexto, el modelo de Gail para cáncer de mama en Estados Unidos (80) y el modelo de factores de riesgo de cáncer oral de Sri Lanka rural (81) señalan que este tipo de estrategias son útiles puesto que permiten identificar con relativa facilidad y a un bajo costo a personas con alto riesgo de desarrollar cáncer y que, por tanto, se les debe someter a monitoreo especial (80-81). En materia de cáncer colorrectal, China ha obtenido buenos resultados gracias a la

aplicación combinada de un cuestionario de factores de riesgo asociados al cáncer colorrectal y a la prueba de sangre oculta en heces (iFOBT, por sus siglas en inglés) para identificar sujetos con alto riesgo de padecer cáncer (82). En México, un modelo de riesgo para cáncer gástrico resultaría complejo de establecer debido a la gran variedad de factores asociados a su desarrollo y a la enorme diversidad de condiciones socioculturales, climatológicas y del tipo de alimentación existentes en el país. Otro reto sería la validación de este modelo de riesgo, pues implicaría el seguimiento, por un periodo prolongando, de una cohorte de gran tamaño que debería someterse a estudios invasivos mediante endoscopía. Se necesita la creación de redes de investigación al interior del país que incluyan al sector salud y a la comunidad científica para abordar este problema de salud con un enfoque multidisciplinario y proponer acciones para su prevención y control acordes al contexto nacional.

Los pocos trabajos de investigación sobre cáncer gástrico en población mexicana incluidos en esta

revisión muestran la poca o casi nula vinculación entre la comunidad científica y el sector salud para la solución de este problema de salud. Es necesario que las políticas públicas en investigación en salud orienten iniciativas para la formación de redes de investigación que incluyan a expertos de diversas disciplinas. Dichas redes podrían generar, entre otros productos académicos, una norma oficial mexicana para la prevención, detección, tratamiento y control del cáncer gástrico. Esta revisión podría servir como una guía para conocer a los grupos de investigación nacionales interesados en el estudio del cáncer gástrico en población mexicana.

NOTA

Esta revisión cuenta con los permisos editoriales para ser publicada en español por la Asociación Mexicana de Gastroenterología. El trabajo original es Sampieri CL, Mora M. Gastric cancer research in Mexico: A public health priority. World J Gastroenterol 2014; 20(16): 4491-4502i

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Banco Mundial [Citado el 16 de marzo 2017]. Disponible en: <http://datos.bancomundial.org/pais/mexico>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [citado el 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx>
3. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharm Res 2008;25:2097-2116.
4. Tovar-Guzmán V, Hernández-Girón C, López-Ríos O, et al. Prostate cancer mortality trends in Mexico, 1980-1995. Prostate 1999;39:23-27.
5. Tovar-Guzmán V, Hernández-Girón C, Barquera S, et al. Epidemiologic panorama of stomach cancer mortality in Mexico. Arch Med Res 2001;32:312-317.
6. Tovar-Guzmán V, Ortiz F, Jiménez F, et al. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer cervicouterino en México (1980-2004). Rev Fac Med UNAM 2008;51:47-51.
7. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana [citado el 18 de octubre 2013]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5288225&fecha=19/02/2013.
8. Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica [citado el 18 de octubre 2013]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/167_GPC_CA_GASTRICO/Gpc_cancergastrico.pdf/
9. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31-49.
10. López-Carrillo L, Vega-Ramos B, Costa-Díaz R, et al. Histological types of gastric cancer in Mexico. Int J Epidemiol 1997;26:1166-1171.
11. López-Basave HN, Morales-Vásquez F, Ruiz-Molina JM, et al. Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? Cancer Manag Res 2013;5:31-36.

12. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2001. Secretaría de Salud (México), Dirección General de Epidemiología (DGEPI). [citado el 25 de septiembre 2009]. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM>
13. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Comunicado de prensa. 2010 [citado el 18 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/aProposito.asp?s=inegi&c=2750&ep=27>.
14. Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut* 2004;53:1217-1219.
15. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992;70:50-55.
16. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Fondos y Apoyos [citado el 18 de octubre de 2013]. Disponible en: http://www.conacyt.gob.mx/FondosApoyos/Sectoriales/InvestigacionBasicaApli-cada/SSA/Documents/FOSISS_DEMANDAS_2013.pdf.
17. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Página de inicio [citado el 18 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.conacyt.gob.mx/Paginas/InicioNueva.aspx>.
18. Instituto Nacional de Cancerología [citado el 18 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://incan-mexico.org/incan/incan.jsp>
19. De-Nicola L, Flores-Rodríguez J, Zamora-Varaona J. Tratamiento nutricio del paciente con cáncer gástrico. *Cancerología* 2007;2:337-44.
20. Roesch-Dietlen F, Jiménez-García VA, Remes-Troche JM, et al. Epidemiologic behavior of malignant digestive tract tumors over a five year period in Veracruz, Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77:3-8.
21. González-Trujillo JL, Vargas F, Torres Villalobos G, et al. Variations in a 24-year period of colorectal and gastric cancer in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68:120-125.
22. Meneses-García A, Ruiz-Godoy LM, Beltrán-Ortega A, et al. Main malignant neoplasms in Mexico and their geographic distribution, 1993-2002. *Rev Invest Clin* 2003;64:322-329.
23. Torres J, Correa P, Ferreccio C, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control* 2013;24:249-256.
24. Hu JF. Estimation of cancer latency using data from a case-control study with time-related factors-estimated latency for consumption of alcohol and tobacco in relation to gastric cancer. *Zhonghua Zhong Liu Zazhi* 1992;14:119-122.
25. Verdalet-Olmedo M, Sampieri CL, Morales-Romero J, et al. Omission of breakfast and risk of gastric cancer in Mexico. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4:223-229.
26. Ward MH, López-Carrillo L. Dietary factors and the risk of gastric cancer in Mexico City. *Am J Epidemiol* 1999;149:925-932.
27. López-Carrillo L, Camargo MC, Schneider BG, et al. Capsaicin consumption, *Helicobacter pylori* CagA status and IL1B-31C>T genotypes: a host and environment interaction in gastric cancer. *Food Chem Toxicol* 2012;50:2118-2122.
28. Hernández-Ramírez RU, Galván-Portillo MV, Ward MH, et al. Dietary intake of polyphenols, nitrate and nitrite and gastric cancer risk in Mexico City. *Int J Cancer* 2009;125:1424-1430.
29. López-Carrillo L, López-Cervantes M, Robles-Díaz G, et al. Capsaicin consumption, *Helicobacter pylori* positivity and gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 2003;106:277-282.
30. López-Carrillo L, López-Cervantes M, Ward MH, et al. Nutrient intake and gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 1999;83:601-605.
31. Rascón-Pacheco RA, López-Carrillo L. Consumption of foods prepared with corn, wheat and rice and its relationship to gastric cancer incidence in Mexico. *Arch Latinoam Nutr* 1998;48:221-224.
32. López-Carrillo L, López-Cervantes M, Ramírez-Espitia A, et al. Alcohol consumption and gastric cancer in Mexico. *Cad Saude Publica* 1998;14 (Suppl. 3):25-32.
33. López-Carrillo L, Hernández-Avila M, Dubrow R. Chili pepper consumption and gastric cancer in Mexico: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:263-271.
34. Bartnik W. Clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:426-430.
35. Oh JD, Kling-Bäckhed H, Giannakis M, et al. The complete genome sequence of a chronic atrophic gastritis *Helicobacter pylori* strain: evolution during disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:9999-10004.
36. Hatakeyama M, Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005;96:835-843.
37. López-Carrillo L, Torres-López J, Galván-Portillo M, et al. *Helicobacter pylori*-CagA seropositivity and nitrite and ascorbic acid food intake as predictors for gastric cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1752-1759.
38. Camorlinga-Ponce M, Flores-Luna L, Lazcano-Ponce E, et al. Age and severity of mucosal lesions influence the performance of serologic markers in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal pathologies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2498-2504.
39. Sánchez-Cuén JA, Cabrales AB, Magaña GB, et al. *Helicobacter pylori* infection and its association with alcohol consumption: a case-control study. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78:144-150.
40. Ayala G, Flores-Luna L, Hernández-Amaro et al. Association of circulating VacA-neutralizing antibodies with gastric cancer and duodenal ulcer. *Cancer Causes Control* 2011;22:1425-1434.
41. De la Cruz-Herrera CF, Flores-Luna L, Gutierrez-Xicotencatl L, et al. IgG2 response and low IgG titre specific to *Helicobacter pylori* CagA as serological markers for gastric cancer. *J Med Microbiol* 2013;62:591-598.
42. Fernandez-Eguíarte A, Zavala-Hidalgo J, Romero-Centeno R. Atlas Climático Digital de México 2009 [citado el 25 de septiembre de 2009]. Disponible en: <http://www.atmosfera.unam.mx/uniatmos/atlas/>.
43. Paniagua GL, Monroy E, Rodríguez R, et al. Frequency of vacA, cagA and babA2 virulence markers in *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican patients with chronic gastritis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009;8:14.
44. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, et al. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993;71:297-301.
45. López Carrillo L, Fernández Ortega C, Robles Díaz G, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Mexico. A challenge for prevention and population control. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62:22-28.
46. Morales-Fuentes GA, Zarate-Osorno A, Quiñónez-Urrego EE, et al. p53 expression in the gastric mucosa of patients infected with *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78:12-20.
47. Flores-Luna L, Camorlinga-Ponce M, Hernandez-Suarez G, et al. The utility of serologic tests as biomarkers for *Helicobacter pylori*-associated precancerous lesions and gastric cancer varies between Latin American countries. *Cancer Causes Control* 2013;24:241-248.
48. Martínez-Becerra F, Castillo-Rojas G, Ponce de León S, et al. IgG subclasses against *Helicobacter pylori* isolates: an important tool for disease characterization. *Scand J Immunol* 2012;76:26-32.
49. Avilés-Jiménez F, Reyes-Leon A, Nieto-Patlán E, et al. In vivo expression of *Helicobacter pylori* virulence genes in patients with gastritis, ulcer, and gastric cancer. *Infect Immun* 2012;80:594-601.
50. Romo-González C, Salama NR, Burgeño-Ferreira J, et al. Differences in genome content among *Helicobacter pylori* isolates from patients with gastritis, duodenal ulcer, or gastric cancer reveal novel disease-associated genes. *Infect Immun* 2009;77:2201-2211.
51. López-Vidal Y, Ponce-de León S, Castillo-Rojas G, et al. High diversity of vacA and cagA *Helicobacter pylori* genotypes in patients with and without gastric cancer. *PLoS One* 2008;3:e3849.
52. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Pérez-Pérez GI, et al. Association of gastric cancer, HLA-DQA1, and infection with *Helicobacter pylori* CagA+ and VacA+ in a Mexican population. *J Gastroenterol* 2004;39:1138-1142.
53. Ley C, Mohar A, Guarner J, et al. Screening markers for chronic atrophic gastritis in Chiapas, Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:107-112.
54. Cárdenas-Mondragón MG, Carreón-Talavera R, Camorlinga-Ponce M, et al. Epstein Barr virus and *Helicobacter pylori* co-infection are positively associated with severe gastritis in pediatric patients. *PLoS One* 2013;8:e62850.

55. Herrera-Goepfert R, Reyes E, Hernández-Avila M, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Mexico: analysis of 135 consecutive gastrectomies in two hospitals. *Mod Pathol* 1999;12:873-878.
56. Herrera-Goepfert R, Akiba S, Koriyama C, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Evidence of age-dependence among a Mexican population. *World J Gastroenterol* 2005;11:6096-6103.
57. Medina-Franco H, Ramos-De la Medina A, Vizcaíno G, et al. Single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the E-cadherin gene in gastric cancer: case-control study in a young Mexican population. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2246-2249.
58. Pérez-Pérez GI, Bosques-Padilla FJ, Crosatti ML, et al. Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:56-60.
59. Sampieri CL, de la Peña S, Ochoa-Lara M, et al. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human gastric cancer and superficial gastritis. *World J Gastroenterol* 2010;16:1500-1505.
60. Partida-Rodríguez O, Torres J, Flores-Luna L, et al. Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer. *Int J Cancer* 2010;126:1861-1868.
61. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Mendoza-Ibarra SI, et al. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and interleukin-8-251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer. *BMC Cancer* 2007;7:70.
62. Cruz-Reyes C, Gamboa-Dominguez A. HER2 amplification in gastric cancer is a rare event restricted to the intestinal phenotype. *Int J Surg Patho* 2013;21:240-246.
63. Galván-Portillo MV, Cantoral A, Oñate-Ocaña LF, et al. Gastric cancer in relation to the intake of nutrients involved in one-carbon metabolism among MTHFR 677 TT carriers. *Eur J Nutr* 2009;48:269-276.
64. Sampieri CL, León-Córdoba K, Remes-Troche JM. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in gastric cancer as molecular markers. *J Cancer Res Ther* 2013;9:356-363.
65. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, et al. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2012;9:e1001216.
66. Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *J Proteome Res* 2011;10:3429-3438.
67. Torres-Jasso JH, Bustos-Carpinteyro AR, Marín ME, et al. Analysis of the polymorphisms EGFR-r521K and ERBB2-I655V in Mexican patients with gastric cancer and premalignant gastric lesions. *Rev Invest Clin* 2013;65:150-155.
68. Rendón-Huerta E, Teresa F, Teresa GM, et al. Distribution and expression pattern of claudins 6, 7, and 9 in diffuse- and intestinal-type gastric adenocarcinomas. *J Gastrointest Cancer* 2010;41:52-59.
69. Zúñiga-Noriega JR, Velazco-Campos MR, Aguirre-Rodríguez A, et al. C677T polymorphism of the MTHFR gene and the risk of developing distal gastric cancer in a Mexican population. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:355-358.
70. Lacasaña-Navarro M, Galván-Portillo M, Chen J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism and gastric cancer susceptibility in Mexico. *Eur J Cancer* 2006;42:528-533.
71. Sicinschi LA, Lopez-Carrillo L, Camargo MC, et al. Gastric cancer risk in a Mexican population: role of *Helicobacter pylori* CagA positive infection and polymorphisms in interleukin-1 and -10 genes. *Int J Cancer* 2006;118:649-657.
72. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, El-Omar E, et al. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 2005;114:237-241.
73. Herrera-Goepfert R, Zúñiga J, Hernández-Guerrero A, et al. Association of the HLA-DQB*0501, allele of the major histocompatibility complex with gastric cancer in Mexico. *Gac Med Mex* 2004;140:299-303.
74. Garza-González E, Hold G, Pérez-Pérez GI, et al. Role of polymorphism of certain cytokines in gastric cancer in Mexico. Preliminary results. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68:107-112.
75. Secretaría de Salud. Programa para la prevención y el tratamiento del cáncer en la infancia y adolescencia [citado el 23 de octubre 2013]. Disponible en: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/intern_cancer.html. CENSIA.
76. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005;241:27-39.
77. Oñate-Ocaña LF, Cortés Cárdenas S, Herrera-Goepfert R, et al. Early gastric carcinoma. Analysis of 21 cases. *Rev Gastroenterol Mex* 2001;66:14-21.
78. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
79. Ley C, Mohar A, Guarner J, et al. *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:4-10.
80. Pankratz VS, Hartmann LC, Degnim AC, et al. Assessment of the accuracy of the Gail model in women with atypical hyperplasia. *J Clin Oncol* 2008;26:5374-5379.
81. Amarasinghe HK, Johnson NW, Laloo R, et al. Derivation and validation of a risk-factor model for detection of oral potentially malignant disorders in populations with high prevalence. *Br J Cancer* 2010;103:303-309.
82. Meng W, Cai SR, Zhou L, et al. Performance value of high risk factors in colorectal cancer screening in China. *World J Gastroenterol* 2009;15:6111-6116.

Importancia del patólogo en el escrutinio de las lesiones gástricas preneoplásicas

Dr. Roberto Herrera Goepfert

Departamento de Patología Quirúrgica, Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

Las observaciones originales de tres eminentes patólogos contribuyeron de manera notable, al entendimiento profundo del desarrollo del cáncer gástrico. La participación de la inflamación crónica en el proceso de transformación neoplásica fue señalada desde 1863 por Rudolph Virchow (1). En 1975, Pelayo Correa y cols., (2) propusieron el modelo epidemiológico del cáncer gástrico que continúa vigente, y en 1984, Robin Warren, junto con Barry Marshall, relacionaron la presencia de bacilos curvilineos (*Campylobacter pylori*, ahora *Helicobacter pylori*) en la mucosa gástrica, con gastritis y úlcera péptica (3). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria Gram negativa que posee diversos factores de virulencia enzimáticos y moleculares, capaces de producir daño en el epitelio gástrico a través del sistema de secreción tipo IV (4) y está relacionada directamente, con el espectro de enfermedades gástricas que va desde lesiones inflamatorias (gastritis, enfermedad ácido-péptica) hasta lesiones neoplásicas (adenocarcinoma, linfoma), en un continuo en el que es posible establecer como biomarcadores intermedios entidades morfológicas preneoplásicas bien definidas, con riesgo conocido para evolucionar en cáncer. (Figura 1).

A nivel mundial, la prevalencia de la infección por *H. pylori* varía de acuerdo con el país y sus regiones, y es inversamente proporcional con el nivel de desarrollo socioeconómico; es más frecuente en los países menos desarrollados y menos frecuente en los países más desarrollados. En México, la prevalencia de la infección por *H. pylori* es de 60–70% en la población adulta (5).

La infección por *H. pylori* se adquiere desde la primera década de la vida y hay evidencias de que el mecanismo de transmisión es fecal-oral (6).

En términos generales, los individuos infectados con *H. pylori* tienen riesgo mayor para desarrollar

cáncer gástrico, relacionado en buena medida, con los factores de virulencia de la cepa de *H. pylori*, ciertas condiciones ambientales y las características inmunogenéticas de los individuos infectados.

LESIONES GÁSTRICAS PRENEOPLÁSICAS

Las lesiones gástricas preneoplásicas (OMS)—también llamadas premalignas— que preceden la aparición de cáncer gástrico están contempladas en dos grupos, con riesgos específicos de progresar en lesiones más agresivas e, inclusive, con probabilidades diferentes de involucionar. Las lesiones gástricas preneoplásicas, consideradas como biomarcadores intermedios, puede ser condicionantes, o bien, premalignas (OMS) o precursoras del cáncer gástrico. (Figura 2).

LESIONES GÁSTRICAS CONDICIONANTES

La cascada de eventos relacionados con la carcinogénesis gástrica inicia con la colonización e infección de la mucosa gástrica por *H. pylori*, que morfológicamente se manifiesta en las primeras etapas como un proceso inflamatorio cuya intensidad depende, como ha sido señalado, de la virulencia bacteriana y de la calidad de la respuesta inmunológica de los individuos afectados. Las lesiones que condicionan los cambios que preceden al carcinoma gástrico deben considerarse como las lesiones verdaderamente preneoplásicas, ya que son aquellas que propician los cambios celulares y moleculares que se suceden durante la transformación neoplásica. Las lesiones gástricas condicionantes, desde el punto de vista patológico, se definen como los cambios morfológicos que predisponen, condicionan o promueven la transformación neoplásica. Tradicionalmente, se han reconocido dos lesiones con estas características: la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal. Aunque la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal están consideradas en el modelo de la cascada del adenocar-

cinoma gástrico como Biomarcadores intermedios, actualmente está demostrado que la transformación neoplásica puede seguir otra vía en la que la atrofia y la metaplasia intestinal de la mucosa gástrica no tienen participación directa (7). Aún más, se ha propuesto que la metaplasia intestinal, más que un evento *pre-neoplásico*, sea en realidad un evento *para-neoplásico* (8).

En modelos experimentales murinos y en la mucosa gástrica de individuos infectados, se ha demostrado que *H. pylori* cagA+ interactúa directamente con las células tronco Lgr5+, en la región proliferativa de las fóveolas y glándulas gástricas (cuello), lo que da inicio al proceso inflamatorio y a la hiperplasia de las fóveolas (9).

El estándar de oro para la evaluación de las lesiones gástricas condicionantes es el estudio histopatológico. La atrofia está considerada como el campo de “cancerización” de la mucosa gástrica y se define como la pérdida de las glándulas gástricas, que pueden ser sustituidas por fibrosis, o bien, por “intestinalización” de las glándulas antrales (metaplasia intestinal) o “antralización” (metaplasia con expresión de polipéptido espasmolítico) y/o “intestinalización” de las glándulas oxínticas o fúndicas. La prevalencia de las lesiones gástricas condicionantes es diferente en los países y/o regiones de riesgos bajo o alto para adenocarcinoma gástrico. En una serie de 383 individuos asintomáticos, den Hoed y cols., (10) encontraron prevalencias para la infección por *H. pylori* de 22%, para la gastritis atrófica de 0.8% y para la metaplasia intestinal de 7.1%, predominantemente en individuos mayores de 50 años de edad. Por otro lado, en 90 316 pacientes del Registro Histopatológico Nacional Holandés, la incidencia anual de adenocarcinoma gástrico, de acuerdo con cada una de estas lesiones, fue de 0.3% a 1 año, 0.6% a 5 años y 0.8% a 10 años para gastritis atrófica, mientras que para metaplasia intestinal fue de 0.7%, 1.2% y 1.8% a 1, 5 y 10 años, respectivamente (11). En México, en la región de los Altos de Chiapas, considerada como una región de riesgo alto para adenocarcinoma gástrico, en 281 individuos asintomáticos y con infección por *H. pylori*, la prevalencia de gastritis atrófica fue de 59% y la de metaplasia intestinal de 51%, cifras similares a las informadas en otros países latinoamericanos con riesgo alto de adenocarcinoma gástrico, como Colombia y Venezuela (12). Las lesiones gástricas condicionantes se clasifican, gradúan y estadifican desde el punto de vista patológico. Las gastritis pueden clasificarse de acuerdo con su etiología, temporalidad, tipo, extensión y distribución del infiltrado inflamatorio, así como graduar cada una

de sus características histopatológicas mediante el uso de escalas visuales análogas (13).

La gastritis se estadifica de acuerdo con los sistemas de estatificación OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) y su versión modificada OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia) (14), en la que se evalúa la metaplasia intestinal en lugar de la atrofia y sus variantes fenotípicas; ambas consideran cinco etapas: 0 a IV; las etapas 0, I y II son de riesgo bajo y las etapas III y IV de riesgo alto para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico (15).

LESIONES GÁSTRICAS PRECURSORAS

Las lesiones gástricas precursoras, también denominadas precancerosas, o de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) premalignas, se definen como aquellas lesiones que tienen cambios morfológicos inequívocos de un proceso neoplásico maligno limitado, en el caso del estómago, al epitelio de revestimiento glandular. Tradicionalmente, se han denominado como displasia, un término poco adecuado ya que el significado etimológico no corresponde con el biológico, por lo que se ha propuesto sustituirlo por el de neoplasia intraepitelial (NIE); aunque la inercia de la costumbre no ha favorecido el cambio en la terminología, la OMS las incluye indistintamente como NIE/displasia (16). Endoscópicamente, estas lesiones pueden ser planas, elevadas (adenomas) e, inclusive, deprimidas. Desde el punto de vista morfológico, la NIE/displasia se divide en NIE/displasia de grado bajo y NIE/displasia de grado alto, de acuerdo con la complejidad de las alteraciones citológicas y estructurales. La NIE/displasia de grado bajo es superficial en localización, presenta túbulos con ramificaciones ocasionales y seudoestratificación, las células son columnares altas, con núcleos en estaca, hipercromáticos, basales, dispuestos en empalizada, con nucléolo regular, pequeño y citoplasma anfófilo. En cambio, la NIE/displasia de grado alto suele ser más profunda en localización, tiene túbulos irregulares, elongados, con ramificaciones complejas y patrón cribiforme, revestidas por células redondas u ovoides, con núcleos pleomórficos, vesiculosos, con mitosis anormales frecuentes, nucléolo eosinófilo irregular, aparente y citoplasma basófilo, escaso. Actualmente, se reconocen dos fenotipos de NIE/displasia (17, 18), de acuerdo con el tipo de mucina que expresan: 1) la NIE/displasia adenomatosa o tipo I, que secreta mucinas de tipo intestinal (MUC2) y tienen inmunomarcadores de diferenciación intestinal (CDX2 y CD10); 2) la NIE/displasia foveolar, pilórica o tipo II, que secreta mucinas de tipo gástrico (MUC5AC, MUC6). Una variante de

esta última, es la NIE/displasia de las criptas, que se limita predominantemente en la región proliferativa de las glándulas gástricas (19). También están descritos los casos de NIE/displasias con ambos fenotipos (combinada/híbrida) o sin fenotipo específico (nula). La distinción entre estos fenotipos de NIE/displasia es muy importante, ya que, por un lado, se originan en condiciones morfológicas diferentes, y por el otro, la NIE/displasia foveolar o híbrida es más agresiva y tiene peor pronóstico (20). La NIE/displasia adenomatosa se desarrolla en el contexto de gastritis atrófica y metaplasia intestinal, mientras que la segunda, en ausencia de estos cambios que conforman el modelo de la cascada del adenocarcinoma gástrico. Estas lesiones precursoras tienen rasgos endoscópicos e histopatológicos distintivos, que facilitan su reconocimiento y diagnóstico. La NIE/displasia adenomatosa (tipo I) se localiza con mayor frecuencia en la mucosa gástrica oxíntica (cuerpo y fondo) y se describe, desde el punto de vista endoscópico, como una lesión elevada; histopatológicamente, se caracteriza por la formación de estructuras tubulares revestidas por células columnares altas, con núcleos en estaca distribuidos en la porción basal en forma de empalizadas y citoplasma eosinófilo; además, se pueden identificar células caliciformes y células de Paneth dentro de la misma lesión. En cambio, la NIE/displasia gástrica foveolar (tipo II) o híbrida, es más frecuente en la región del antro, tiene aspecto deprimido en el estudio endoscópico y morfológicamente se caracteriza por presentar estructuras tubulares revestidas por células cúbicas o columnares, con núcleos hiperchromáticos, redondos u ovoides y citoplasma pálido o claro. El cambio histológico no neoplásico que se observa en la vecindad de estas lesiones es la hiperplasia de las fóveolas. Las NIE/displasias de grado bajo y alto pueden sobreexpresar la proteína HER2; las de grado bajo de 4 a 8% y las de grado alto hasta de 16 a 20% de los casos (21).

Desde la primera clasificación propuesta por los japoneses en 1971, se han publicado diversos esquemas de grupos y categorías, que conservan el perfil de la primera clasificación. Actualmente, las más utilizadas son la clasificación de la OMS y la de Viena (revisada). En todas las clasificaciones se incluyen cinco grupos o categorías de lesiones, con subgrupos y subcategorías variables, que en términos generales corresponden a: 1) lesiones no neoplásicas (negativo para NIE/displasia); 2) lesiones indefinidas para NIE/displasia; 3) NIE/displasia de grado bajo; 4) NIE/displasia de grado, y 5) adenocarcinoma invasor. Entre las grandes ventajas de estas clasificaciones están la disminución considerable en la variabilidad inter e intraobservador, y la elaboración de guías y recomendaciones para el abordaje terapéutico de estas lesiones (Tabla 1) (18).

La historia natural de las NIE/displasias de grados bajo y alto es también diferente (Tabla 2) (22-25). Además, la NIE/displasia de grado alto evoluciona con mayor frecuencia y en un lapso menor en adenocarcinoma invasivo. De acuerdo con el estudio de DeVries y cols., (11) en la población holandesa, en pacientes portadores de NIE/displasia de grado bajo, la incidencia de adenocarcinoma invasivo a 1, 5 y 10 años fue de 2.1, 3.1 y 3.9%, respectivamente, y en pacientes con NIE/displasia de grado alto, en los mismos períodos, de 24.9, 29.5 y 32.7%, respectivamente.

En conclusión, las lesiones gástricas preneoplásicas (atrofia, metaplasia intestinal y NIE/displasia), como biomarcadores intermedios, constituyen un espectro de entidades bien definidas con alteraciones moleculares específicas, expresión morfológica característica y riesgo diferente de evolucionar en neoplasias invasivas, que deben utilizarse como blanco en la planeación y en el diseño de acciones preventivas, principalmente en poblaciones de riesgo alto para carcinoma gástrico.

Tabla 1. Recomendaciones clínicas y terapéuticas por categoría de lesiones gástricas precursoras de adenocarcinoma gástrico, propuestas en la clasificación de Viena (revisada)

Categoría	Recomendación
1. Negativo	Vigilancia (opcional)
2. Indefinido	Vigilancia
3. NIE grado bajo	Vigilancia / Resección local (mucosectomía)
4. NIE grado alto	Resección local (mucosectomía)
5. Carcinoma invasivo	Mucosectomía / Resección quirúrgica

Tabla 2. Historia natural de la neoplasia intraepitelial (NIE)/displasia gástrica

NIE/displasia	Regresión	Persistencia	Progresión
Grado bajo	38-75%	19-50%	0-15%
Grado alto	0-16%	14-58%	25-85%

Figura 1. Biomarcadores intermedios en el contexto del modelo de la cascada del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal

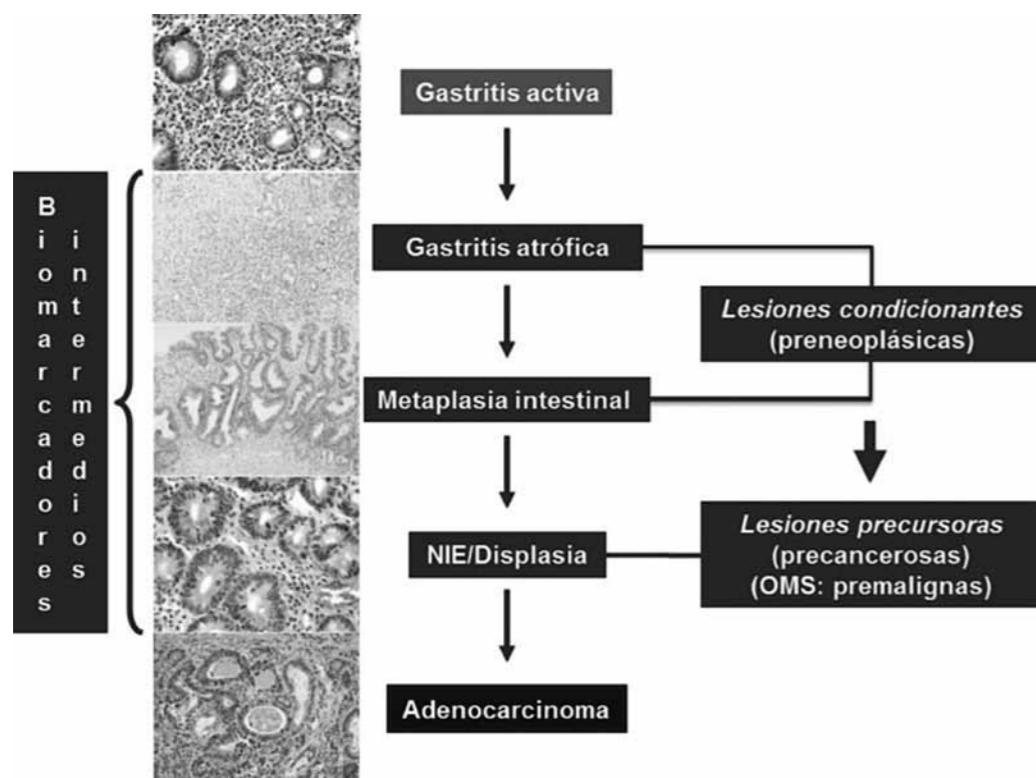
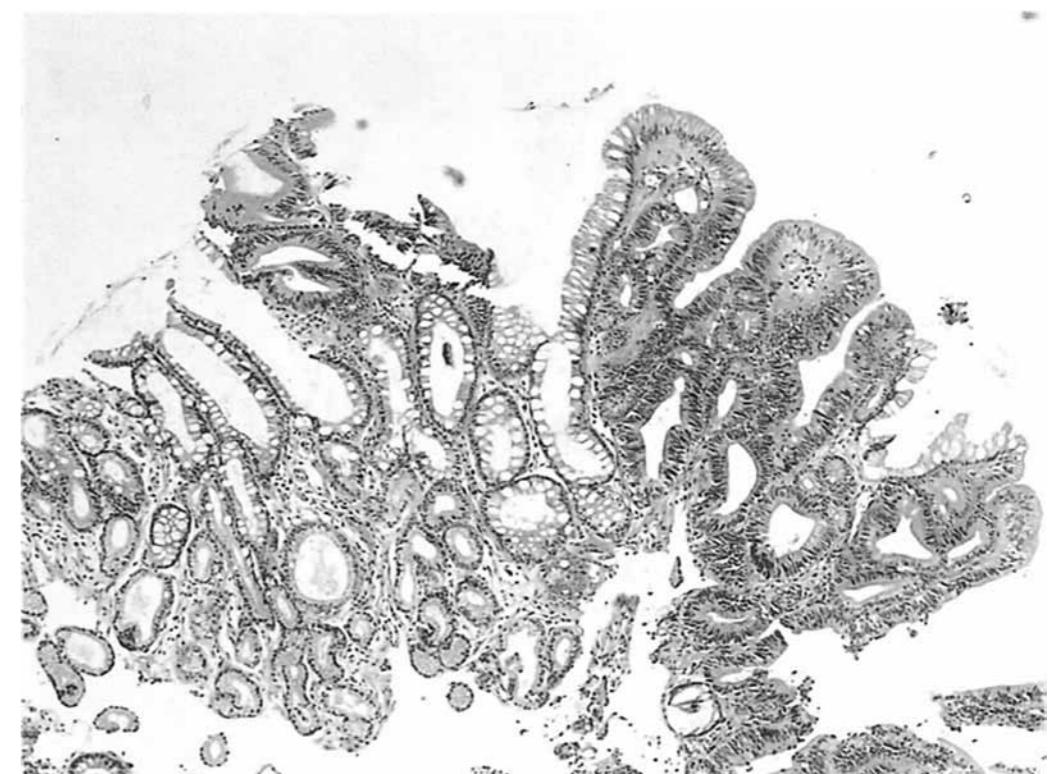


Figura 2. Fotomicrografía que ilustra el espectro de las lesiones gástricas preneoplásicas, desde atrofia y metaplasia intestinal incompleta (izquierda) hasta neoplasia intraepitelial (NIE)/displasia de grados bajo y alto (derecha) (H&E, 40X)



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539–545.
- Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. *Lancet* 1975;2(7924):58–60.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1(8390):1311–1315.
- Backert S, Tegtmeyer N. Type IV Secretion and Signal Transduction of *Helicobacter pylori* CagA through Interactions with Host Cell Receptors. *Toxins (Basel)* 2017;9(4). pii: E115. doi: 10.3390/toxins9040115
- Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, et al. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech* 2017;10(2):89–104.
- Bui D, Brown HE, Harris RB, et al. Serologic Evidence for Fecal-Oral Transmission of *Helicobacter pylori*. *Am J Trop Med Hyg* 2016;94(1):82–88.
- Tatematsu M, Tsukamoto T, Inada K. Stem cells and gastric cancer: role of gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia. *Cancer Sci* 2003;94(2):135–141.
- Mizoshita T, Tsukamoto T, Takenaka Y, et al. Gastric and intestinal phenotypes and histogenesis of advanced glandular stomach cancers in carcinogen-treated, *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 2006;97(1):38–44.
- Sigal M, Rothenberg ME, Logan CY, et al. *Helicobacter pylori* activates and expands Lgr5(+) stem cells through direct colonization of the gastric glands. *Gastroenterology* 2015;148(7):1392–1404.
- den Hoed CM, van Eijck BC, Capelle LG, et al. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(8):1211–1218.

11. de Vries AC, van Grieken NC, Loosman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134(4):945–952.
12. Mohar A, Ley C, Guarner J, et al. High frequency of precancerous lesions of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* and response to treatment, in Chiapas, Mexico. *Gac Med Mex* 2002;138(5):405–410.
13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161–1181. Review.
14. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Operative link for gastritis assessment vs. operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol* 2011; 17(41):4596–4601.
15. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(10):1104–1111.
16. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists *J Gastroenterol* 2001;36:445–456.
17. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42(2):261–284.
18. Park DY, Srivastava A, Kim GH, et al. Adenomatous and foveolar gastric dysplasia: distinct patterns of mucin expression and background intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol* 2008;32(4):524–533.
19. Kim A, Ahn SJ, Park do Y, et al. Gastric crypt dysplasia: a distinct subtype of gastric dysplasia with characteristic endoscopic features and immunophenotypic and biological anomalies. *Histopathology* 2016;68(6):843–849.
20. Baek DH, Kim GH, Park DY, et al. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization. *BMC Gastroenterol* 2015;15:17. doi: 10.1186/s12876-015-0249-7.
21. Ieni A, Barresi V, Rigoli L, et al. HER2 Status in Premalignant, Early, and Advanced Neoplastic Lesions of the Stomach. *Dis Markers* 2015;2015:234851.
22. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003;52(8):1111–1116.
23. Misraji J, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia. *Semin Diagn Pathol* 2002;19(1):20–30.
24. Setia N, Lawers GY. Gastric dysplasia: update and practical approach. *Diagn Histopathol* 2015;21:312–322.
25. Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: The Western perspective. *Dig Liver Dis* 2008;40(8):641–649.

Patrón de resistencia de antibióticos en *Helicobacter pylori*: la prevalencia en México en 2017

Dra. Margarita Camorlinga Ponce

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias
UMAE Hospital de Pediatría CMN, Siglo XXI, IMSS
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

Historia de su descubrimiento

En 1893, el italiano Giulio Bizzozero describió por primera vez la presencia de bacterias espirales en el estómago de mamíferos. La descripción de estas formas estuvo acompañada de ilustraciones incluidas en su reporte (1).

En el siglo XX, anatomistas y patólogos notificaron la observación ocasional de organismos espirales en la mucosa humana adyacente a carcinomas (1). En 1975, Steer publicó la asociación de la inflamación de la mucosa gástrica con bacterias espirales, sin embargo, no logró cultivarlas (2). En 1979, el patólogo Robin Warren por primera vez observó bacterias en el epitelio gástrico inflamado (3). Posteriormente, Barry Marshall consiguió el cultivo *in vitro* del bacilo y en 1983 publicaron en Lancet dos cartas en las que comunicaron el descubrimiento de la nueva bacteria a la que nombraron *Campylobacter pyloridis* por su parecido a este género (4). Más tarde, cambió su nombre a *Campylobacter pylori*. Por estudios de secuenciación en el 16S ARN ribosomal se encontraron diferencias con el género *Campylobacter* y se decidió formar un nuevo género bacteriano al que se denominó *Helicobacter* y la especie tipo *Helicobacter pylori* (5).

En 2005, Robin Warren y Barry Marshall fueron distinguidos con el premio Nobel de Medicina y Fisiología gracias a su descubrimiento de que la inflamación del estómago estaba causada por una bacteria designada *Helicobacter pylori*. Este descubrimiento se ha considerado el avance más significativo en las enfermedades gastroduodenales del siglo XX (6).

En 1985, McNulty y cols., reportaron la actividad de 11 antimicrobianos, incluyendo sales de bismuto contra 70 cepas de *C. pylori*, aislados de biopsias gástricas, señalando que la eliminación de la infección podía llevar a la cura de la gastritis (7). En el Consenso del NIH (Health Consensus Development

Conference of *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease) en 1994, recomiendan que los pacientes con úlcera infectados con *H. pylori* sean tratados con antimicrobianos, además de las drogas antisecretoras, para conseguir la erradicación de la bacteria (8). En el mismo año, la IARC (International Agency for Research on Cancer) declara a *H. pylori* agente carcinogénico tipo I, por estar implicado en el desarrollo de cáncer gástrico (9).

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y CULTIVO DE HELICOBACTER PYLORI (H. PYLORI)

H. pylori es una bacteria, Gram negativa, que mide 2-3 nm de largo por 0.5 a 1.0 nm de ancho, con forma espiral o de S, pueden tomar formas rectas en U o en V. En cultivos viejos predominan las formas cocoides, que son no cultivables. Son organismos móviles, por la presencia de 4 a 6 flagelos unipolares envainados (10).

Para el crecimiento de *H. pylori* se pueden utilizar medios de cultivo como agar infusión de cerebro-corazón, Columbia agar o Brucella agar suplementado con 5-10% de sangre de carnero o caballo. Para su aislamiento a partir de biopsias, se requieren medios selectivos como los de Skirrow (10) y condiciones de microaerofilia (5-10% de CO₂) a 37 °C, un pH de 5.5. En medio sólido, el organismo crece después de 2 a 10 días de incubación. Detrás de este periodo se observan colonias de aspecto convexo y translúcidas, de 1-2 mm de diámetro. Son ureasa, catalasa y oxidasa positivos (11).

ENFERMEDADES ASOCIADAS A H. PYLORI

La infección causada por *H. pylori* generalmente está asociada con inflamación crónica que en la mayoría de los casos es asintomática durante toda la vida del individuo infectado. En el resto de los individuos infectados tiene una participación clara en la patobio-

ología de la úlcera péptica, el linfoma tipo MALT y es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer gástrico. Más de 90% de nuevos casos de cáncer de estómago (no cardias) a nivel mundial se atribuyen a *H. pylori* (12,13).

El cáncer gástrico continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial y las tasas más altas de incidencia y mortalidad por este cáncer ocurren en países de Asia y América Latina. En México, el cáncer gástrico es un problema de salud pública, ya que ocupa el cuarto lugar nacional en términos de mortalidad, detrás del cáncer de pulmón, mama y cervicouterino. En las últimas décadas se ha documentado un incremento de 4.43 a 9 casos por cada 100 000 habitantes, con una incidencia total del 6.2/100 000 a nivel nacional (14, 15).

El curso clínico de la infección es variable y depende de factores bacterianos, del hospedero y del medio ambiente. Los pacientes con secreción ácida elevada son más propensos a desarrollar úlcera duodenal, mientras que los pacientes con secreción ácida disminuida tienen mayor riesgo de padecer úlcera gástrica y desarrollar gastritis atrófica, que después de décadas de infección e inflamación conduce a cáncer gástrico (16).

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La habilidad de las bacterias de adaptarse y adquirir resistencia a los antibióticos ha hecho difícil el tratamiento de muchas infecciones bacterianas, incluyendo la infección con *H. pylori*.

La resistencia a los antimicrobianos es la causa principal del fracaso del tratamiento contra *H. pylori* y es en parte responsable de la disminución de las tasas de erradicación (17, 18).

Los laboratorios de microbiología clínica realizan las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos basados en métodos fenotípicos. Sin embargo, *H. pylori* tiene crecimiento lento y requiere medios especiales para su cultivo *in vitro*. Además, los principales mecanismos de resistencia antimicrobiana están frecuentemente asociados con mutaciones puntuales, se han propuesto métodos moleculares directamente de la biopsia gástrica. La relación entre los métodos fenotípicos y los moleculares tienen muy buena concordancia para detectar la resistencia a claritromicina (18, 19). Algunos estudios han usado ensayos moleculares para evaluar la sensibilidad a los antibióticos. Se han utilizado exitosamente técnicas como PCR en tiempo Real, PCR punto final para determinar la susceptibilidad a claritromicina (19).

Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés), es un método eficiente y rápido,

puede usarse directamente en las biopsias usadas para el diagnóstico histopatológico, permitiendo la detección rápida de la resistencia de *H. pylori* sin requerir purificación del ácido desoxirribonucleico.

Los métodos fenotípicos incluyen los ensayos clásicos del laboratorio clínico para sensibilidad a los antibióticos e incluyen dilución en agar, difusión en agar, la prueba de E-test que destaca por su facilidad para realizarla y por la que se obtienen resultados confiables (20, 21).

La erradicación de *H. pylori* es recomendada en todos los individuos sintomáticos. Las evidencias sugieren que la erradicación de *H. pylori* está asociada con cicatrización de las úlceras, regresión del linfoma, disminución en el desarrollo de gastritis atrófica y reducción en el riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

La infección con *H. pylori* debe ser tratada como cualquier otra enfermedad infecciosa, y es por esto que para ser considerada como excelente, una terapia debe ser capaz de erradicar la infección en más de 95% de los casos en el primer intento terapéutico. La eficacia de los diferentes tratamientos disponibles varía significativamente entre las diferentes regiones del mundo, principalmente debido a la presencia de cepas de *H. pylori* resistentes a los antibióticos de uso más común, como claritromicina y metronidazol. Aunque existe gran diversidad de esquemas terapéuticos disponibles para la erradicación de *H. pylori*, el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones en combinación con 2 antibióticos como amoxicilina y claritromicina (terapia triple estándar) durante 7 o 14 días, sigue siendo el esquema recomendado en Latinoamérica (22). Un estudio en España mostró que cuando se realizan pruebas de susceptibilidad a claritromicina en el laboratorio y es empleada sólo cuando no hay resistencia, la erradicación aumenta a 94% vs. 72% con el tratamiento estándar por 10 días (22). Debido al aumento de la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos, en muchos países las tasas de erradicación con la terapia triple bajaron a menos de 80%. Por esta razón, se ensayaron otras opciones de tratamiento, en donde los esquemas secuencial y concomitante han mostrado ser buenas alternativas de tratamiento (23, 24).

La resistencia de *H. pylori* es variable en relación con los diferentes antibióticos que se utilizan: nitroimidazoles, macrolídos, quinolonas y rifamicinas. En Europa, en un estudio multicéntrico realizado con 2 204 pacientes, la resistencia de *H. pylori* en adultos fue de 17.5% para claritromicina, 14.1% para levofloxacina y 34.9% para metronidazol (25).

Hay evidencias de que la resistencia bacteriana correlaciona con el consumo de antibióticos en la población general. En un estudio realizado con nativos de Alaska, el uso previo de macrolídos estuvo asociado con un incremento en la resistencia a claritromicina. En promedio, 37% de los nativos de esta población de Alaska estaba infectado con cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina y de este grupo de pacientes, 92% había recibido tratamiento previo con macrolídos. Dentro de la misma población se encontraron resultados similares con cepas de *H. pylori* resistentes a metronidazol y el tratamiento previo con este antibiótico (26).

En una revisión sistemática sobre la resistencia a antibióticos en *H. pylori* aislados de adultos de 12 países de América Latina, incluidos Brasil, Colombia, México, Chile, Argentina, Perú, Cuba, Costa Rica, Venezuela, Paraguay, Ecuador y Uruguay, se observó que la prevalencia de resistencia a antibióticos de primera línea en *H. pylori* fue alta en países de Latinoamérica. En los resultados analizados se observa que para claritromicina la prevalencia de resistencia fue 12% (0 a 60%), para metronidazol la prevalencia promedio de resistencia fue 53% (12.5-95%), de amoxicilina la resistencia promedio fue 4% (0-39%), tetraciclina la resistencia promedio fue 6% (0-86%), furazolidona con resistencia promedio de 3% (0-14%), fluoroquinolonas mostraron resistencias promedio de 15% (4-37%). La resistencia dual a claritromicina y metronidazol tuvo un promedio de 15% (0-18%), la resistencia más alta fue reportada en un estudio de cepas mexicanas (13%). Hubo pocos reportes de cepas de niños y encuentran que la resistencia a claritromicina fue de 19-27% y la resistencia dual a claritromicina-metronidazol fue de 18% (13-78%), no se reportaron cepas resistentes a tetraciclina o furazolidona (27).

En México, Torres y cols., publicaron en 2001 un estudio sobre la susceptibilidad de 195 cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes mexicanos, 80% de las cepas fue resistente a metronidazol, 24% fue resistente a claritromicina y 18% presentó resistencia transitoria a amoxicilina. Las resistencias a dos o más antimicrobianos se incrementaron significativamente de 1995 a 1997 (28). La resistencia en *H. pylori* aislados del noreste de México fue publicada por Garza-González y cols., en 2002, quienes reportaron los resultados de los patrones de susceptibilidad de 62 cepas. Observaron que 37.1% de las cepas fue resistente a metronidazol y 8.1% a claritromicina, no encontraron resistencia a amoxicilina. Los resultados de este estudio son semejantes a los reportados en países desarrollados (29), y diferentes a las resis-

tencias de *H. pylori* del centro de México reportadas por Torres y cols. (28).

Resultados recientes de susceptibilidad a amoxicilina, claritromicina, metronidazol y levofloxacina por el método de E-test (28) con cepas de *H. pylori* de la Ciudad de México, permitieron conocer los cambios en la susceptibilidad de 2001 a la fecha. Así, 90% de las cepas fue resistente a metronidazol, 100% fue sensible a amoxicilina, 95% sensible a claritromicina y 75% sensible a levofloxacina.

Pocos estudios han evaluado los tratamientos de erradicación para *H. pylori* en países latinoamericanos. Recientemente, en el estudio de Morgan y cols., realizado con 1 463 pacientes de 7 países de América Latina, positivos a *H. pylori*, se comparó la eficacia de la terapia estándar de 14 días (lanzoprazol, amoxicilina y claritromicina) contra la terapia concomitante de 5 días (lanzoprazol, amoxicilina, claritromicina, y metronidazol) o la terapia secuencial (5 días de lanzoprazol y amoxicilina, seguido de 5 días de lanzoprazol, claritromicina y metronidazol). La erradicación fue comprobada con prueba de aliento con urea marcada con C¹³, ocho semanas después del tratamiento. Los resultados mostraron que en la población latinoamericana estudiada, la eficacia de la erradicación de *H. pylori* fue de 87.1%, 78.7% y 81.1% con las terapias estándar, concomitante y secuencial, respectivamente (30).

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Amoxicilina

Es un beta lactámico de espectro moderado, bactericida. Entre todos los betalactámicos ensayados *in vitro* sólo amoxicilina ha demostrado ser útil en el tratamiento de la infección por *H. pylori* y se utiliza junto con otro antibiótico que puede ser metronidazol, tetraciclina o claritromicina. Es el betalactámico más estable en el medio ácido y el que alcanza mayores concentraciones en tejidos después de una dosis oral. Amoxicilina actúa sobre *H. pylori* por interferir con la síntesis de peptidoglicana, especialmente por bloquear transportadores, conocidos como proteínas de unión a penicilina (PBP, por sus siglas en inglés). Mutaciones en el gen *pbp1* son los responsables principales de la resistencia a amoxicilina. En las cepas de *H. pylori* resistentes a amoxicilina no se ha detectado actividad de betalactamasas (31), además de estas alteraciones, también se presenta disminución en la permeabilidad del antibiótico dentro de la célula bacteriana. A la par, se han identificado mutaciones en las cepas resistentes tales como *pbp2*, *hefC*, *hopC* y *hofH32*.

CLARITROMICINA

Es el macrólido más utilizado, presenta una gran actividad contra *H. pylori*, esta molécula es estable en el ambiente ácido del estómago. Es un antibiótico bacteriostático que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas por su unión reversible a la subunidad 50S del ribosoma. La subunidad 50S está compuesta de las subunidades ARN ribosomal 23S y 5S y proteínas de unión del ARN. La resistencia a claritromicina generalmente es causada por mutaciones puntuales en la subunidad 23 S del ARNr. Se ha demostrado que mutaciones puntuales en la región peptidil transferasa codificada en el dominio V del 23S del ARNr son responsables de la resistencia a macrólidos.

Las mutaciones más frecuentemente encontradas incluyen un cambio Adenina- por Guanidina en las posiciones A2143G (69.8%), seguida por A2142G (11.7%) y en menor proporción la mutación A2142C (2.6%). Otra mutación que produce resistencia a claritromicina y que ha sido descrita es en la posición T2182C (33, 34). En países de América Latina, tales como Uruguay y Colombia, la mutación A2143G fue la más frecuente entre las cepas resistentes a claritromicina (35).

METRONIDAZOL

Es un antimicrobiano ampliamente utilizado en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, junto con amoxicilina y sales de bismuto, se obtienen tasas muy altas de erradicación (36). Este antibiótico es un nitroimidazol sintético, bactericida, su mecanismo de acción involucra la oxidación del ADN bacteriano causando alteración de la doble hélice y, como consecuencia, la muerte celular. La resistencia de *H. pylori* a metronidazol ocurre por mutaciones en el gen *rdx A*, un homólogo de nitróreductasa clásica responsable de reducir compuestos nitroaromáticos, como metronidazol, a un producto tóxico para la bacteria (37). La inactivación se puede producir por una mutación puntual que crea un codón de terminación adicional, dando lugar a una proteína truncada o por la inserción de una secuencia IS605. Hay cepas resistentes que no han mostrado mutaciones en *rdxA*, sugiriendo que otros genes que codifican una NAD (P) H nitróreductasa tales como *frxA*, *fdxB*, *ribF* o *mdaB*, podrían tener implicación en la resistencia (38, 39).

TETRACICLINA

Las tetraciclinas son drogas bacteriostáticas que ejercen su efecto antimicrobiano sobre la subunidad

30S ribosomal y bloquean la unión de aminoacil-ARNt, dando como resultado daño en la síntesis de proteínas. La resistencia de *H. pylori* a tetraciclina es causada por mutaciones en el ARNr 16S en la posición 965-967 (40). Los niveles de resistencia son proporcionales al número de cambios en la mutación AGA 965-967. *H. pylori* con niveles altos de resistencia a tetraciclina tienen triple mutación AGA con sustitución TTC; mutaciones sencillas o dobles están asociadas con valores MIC bajos o intermedios. Ribeiro y cols., desarrollaron un ensayo de PCR-RFLP (polymerase chain reaction based restriction fragment length polymorphism), para detectar la sustitución AGA (926-928)-TTC y confirmaron la presencia del triplete en aislados de Brasil resistentes a tetraciclina (41).

FLUOROQUINOLONAS

La resistencia primaria de *H. pylori* a fluoroquinolonas es fácilmente adquirida, y la proporción de resistencia es relativamente alta en países con alto consumo de estas drogas. Las fluoroquinolonas inhiben la enzima ADN girasa. Ésta es un tetrámero constituido por dos subunidades A y B, codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*, respectivamente. La ADN girasa es esencial para mantener la estructura helicoidal del ADN. La resistencia de *H. pylori* es causada por mutaciones puntuales en la región determinante de resistencia a las quinolonas QRDR. Estas mutaciones evitan la unión del antibiótico a la girasa permitiendo la síntesis de ADN y la supervivencia de la bacteria. Las mutaciones más frecuentes relacionadas con resistencia son aquellas que provocan sustituciones de aspartato por glicina (D91G) y asparagina por lisina (N87K) (42).

La resistencia desarrollada por *H. pylori* es esencialmente debida a mutaciones cromosómicas. Esta resistencia es transmitida verticalmente dentro de una población bacteriana de las células bacterianas resistentes a su descendencia, dando como resultado el incremento progresivo de la resistencia. A diferencia de la resistencia por plásmidos, que es transmitida a través de difusión horizontal a cualquier población bacteriana que los adquiera. La actualización constante es necesaria para conocer y evitar el incremento de la resistencia de los antibióticos en nuestro país y decidir el mejor tratamiento de erradicación contra la infección por *H. pylori*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kidd M, Modlin IM. A century of *Helicobacter pylori*: paradigms lost-paradigms regained. *Digestion* 1998;59(1):1-15.
- Steer HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975;28:639-646.
- Warren RJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273.
- Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273.
- Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:1-13. Rev.
- Pajares JM, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: its discovery and relevance for medicine. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98(10):770-785.
- McNulty CA, Gearty JC, Crump B, et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:645-649.
- NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
- Anonymous. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC. Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-1-241.
- Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22(1):5-19.
- Lage AP, Godfroid E, Fauconnier A, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by PCR: comparison with other invasive techniques and detection of cagA gene in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 1995;33(10):2752-2756.
- Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2016;150:64-78.
- Cover TL, Peek RM Jr. Diet, microbial virulence, and *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gut Microbes*. 2013;4(6):482-493.
- Thorell K, Yahara K, Berthenet E, et al. Rapid evolution of distinct *Helicobacter pylori* subpopulations in the Americas. *PLoS Genet*. 2017; 23;13(2):e1006546.
- Torres J, Lopez L, Lazcano E, et al. Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8):1874-1877.
- Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(4):713-739.
- Gisbert JP, Pajares R, Pajares JM. Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a meta-analytical perspective. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 2:50-58.
- Pajares García JM, Pajares-Villaroya R, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: resistencia a los antibióticos. *Revista española de Enfermedades Digestivas* 2007;99(2):63-70.
- Lins AK, Lima RA, Magalhães M. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Recife, Brazil, directly identified from gastric biopsies by polymerase chain reaction. *Arq Gastroenterol* 2010;47(4):379-382.
- Demiray-Gürbüz E, Yılmaz Ö, Olivares AZ, et al. Rapid identification of *Helicobacter pylori* and assessment of clarithromycin susceptibility from clinical specimens using FISH. *J Pathol Clin Res* 2016;3(1):29-37.
- Glupczynski Y, Broutet N, Cantagrel A, et al. Comparison of the E test and agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(7):549-52.
- Rollan A, Arab JP, Camargo MC, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection in Latin America: a Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol* 2014;20(31):10969-10983.

23. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond. *Drugs* 2008;68:725-736.
24. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcilate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *International multicentre study. Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(3):415-420.
25. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62(1):34-42.
26. McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Ann Intern Med* 2003;139:463-469.
27. Camargo MC, García A, Riquelme A, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):485-495.
28. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Pérez-Pérez G, et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. *J Clin Microbiol* 2001;39(7):2677-2680.
29. Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Alanis-Aguilar O, et al. Antibiotic susceptibility patterns of *Helicobacter pylori* strains isolated from northeastern Mexico. *J Chemother* 2002;14(4):342-345.
30. Morgan DR, Torres J, Sexton R, et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA*. 2013;309(6):578-586.
31. Nishizawa T, Suzuki H. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing. *Front Mol Biosci*. 2014;1:19.
32. Qureshi NN, Gallaher B, Schiller NL. Evolution of amoxicillin resistance of *Helicobacter pylori* in vitro: characterization of resistance mechanisms. *Microb Drug Resist* 2014;20:509-516.
33. Khan R, Nahar S, Sultana J, et al. T2182C mutation in 23S rRNA is associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates obtained in Bangladesh. *Antimicrob Ag Chemother*. 2004;48(9):3567-3569.
34. Burucoa C, Landron C, Garnier M, Fauchère JL. T2182C mutation is not associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Ag Chemother* 2005;49(2):868-869.
35. Alvarez A, Moncayo JL, Santacruz JJ, et al. Antimicrobial susceptibility and mutations involved in clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates from patients in the western central region of Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):4022-4024.
36. López-Brea M, Domingo D, Sánchez I, et al. Study of the combination of ranitidine bismuth citrate and metronidazole against metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42(3):309-314.
37. Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, Von Groll A, Silva PE. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(4):215-223.
38. Yang YJ, Wu JJ, Sheu BS, et al. The rdxA gene plays a more major role than frxA gene mutation in high-level metronidazole resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan. *Helicobacter*. 2004;9(5):400-407.
39. Matteo MJ, Pérez CV, Domingo MR, et al. DNA sequence analysis of rdxA and frxA from paired metronidazole-sensitive and -resistant *Helicobacter pylori* isolates obtained from patients with heteroresistance. *Int J Antimicrob Ag* 2006;27(2):152-158.
40. Gerrits MM, de Zoete MR, Arents NL, et al. 16S rRNA mutation-mediated tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Ag Chemother* 2002;46(9):2996-3000.
41. Ribeiro ML, Gerrits MM, Benvengo YH, et al. Detection of high-level tetracycline resistance in clinical isolates of *Helicobacter pylori* using PCR-RFLP. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;40(1):57-61.
42. Nishizawa T, Suzuki H, Umezawa A, et al. Rapid detection of point mutations conferring resistance to fluoroquinolone in *gyrA* of *Helicobacter pylori* by allele-specific PCR. *J Clin Microbiol* 2007;45(2):303-305.

Sepsis abdominal

Dr. Eduardo Prado Orozco

Jefe del Servicio de Endoscopía
Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro
Puebla, Puebla, México

INTRODUCCIÓN

La peritonitis se define como la inflamación de la membrana serosa que delimita la cavidad abdominal y los órganos contenidos en ella. El peritoneo cuenta con un ambiente estéril y reacciona a varios estímulos patológicos con una reacción inflamatoria uniforme. Según sea la enfermedad de base, la peritonitis resultante puede ser infecciosa o estéril. La sepsis abdominal es un proceso inflamatorio del peritoneo causada por un microorganismo patógeno, así como de sus productos. El proceso inflamatorio puede ser localizado o difuso de acuerdo con su naturaleza (1). Las causas frecuentes de sepsis abdominal se muestran en la Tabla 1. Esta entidad clínica es competencia de los equipos quirúrgicos, clínicos y servicios de apoyo por la compleja fisiopatología y los múltiples caminos clínicos que pueden cursar en esta entidad (2).

La sepsis abdominal continúa siendo un reto de diagnóstico y de manejo para el cirujano y para el médico en general. La mortalidad asociada a este problema sigue siendo muy alta (20-65%). Tanto la mortalidad como la estancia hospitalaria prolongada que obligan a un consumo exagerado de recursos de atención de la salud frecuentemente tienen pobres resultados (3). Infortunadamente, el pronóstico no ha cambiado sustancialmente, a pesar de la mejoría en la atención de las unidades de cuidados intensivos, del reconocimiento y manejo del síndrome de falla orgánica múltiple, la disponibilidad de nuevos antibióticos, de mejores técnicas de diagnóstico por imagen. Además, se reconoce que la sepsis abdominal se presenta entre 12 y 16% de los pacientes sometidos a algún tipo de cirugía abdominal electiva. En México, la sepsis representa 27% de los ingresos a una unidad de cuidados intensivos. De éstos, 47% es secundario a infección intraabdominal. Los puntos clave del tratamiento incluyen la terapia antibiótica empírica y temprana, control de la fuente

de infección y soporte en UCI, y están bien establecidos. En cambio, el manejo quirúrgico sigue siendo controversial. Después de la laparotomía inicial hay dos estrategias para eliminar la peritonitis persistente. Realizar nuevas laparotomías planeadas o hacerlas de acuerdo con la evolución del paciente (a demanda). Además, se han incluido conceptos inicialmente usados sólo en pacientes con trauma, como la cirugía de control de daños y el manejo del abdomen abierto con el sistema de presión negativa VAC.

Tabla 1. Causas frecuentes de sepsis abdominal

Fuente	Causas
Esófago	Síndrome de Boerhaave, tumor, traumatismo, iatrógenas
Estómago	Úlcera péptica perforada, tumor (adenocarcinoma, linfoma, GIST), traumatismo, iatrógenas
Duodeno	Úlcera péptica perforada, traumatismo, iatrógenas
Tracto Biliar	Colecistitis, perforación vesicular, colangitis, litiasis del conducto biliar, tumor, traumatismo, iatrógenas
Páncreas	Pancreatitis, traumatismo, iatrógenas
Intestino delgado	Isquemia intestinal, obstrucción intestinal, hernia incarcerada, Enfermedad de Crohn, tumor, divertículo de Meckel, traumatismo
Colon y apéndice	Isquemia intestinal, tumor, diverticulitis, CUCI o Crohn, apendicitis, volvulus del colon, traumatismo, iatrógenas
Útero y anexo	Enfermedad pélvica inflamatoria, tumor

Recientemente, el Hospital Juárez publicó una revisión donde incluye los ingresos a UCI de 2011 a 2014. En esta revisión, 9% de dichos ingresos correspondió a sepsis de etiología abdominal, con mortalidades que fueron de 53 a 22.5% (2). La apendicitis aguda complicada fue el diagnóstico inicial más frecuente asociado al de sepsis abdominal.

DEFINICIONES

Contaminación intraabdominal. Indica la presencia de microorganismos en la cavidad peritoneal. Ocurre antes de que se haya desarrollado invasión tisular, lo que se muestra por la escasa respuesta inflamatoria local.

Infección intraabdominal. Es una respuesta inflamatoria local a la invasión del tejido peritoneal por microorganismos.

Peritonitis. Es la respuesta inflamatoria peritoneal que puede estar asociada con estímulos infecciosos o no infecciosos. El término peritonitis representa un síndrome de respuesta inflamatoria local. Un análogo intraabdominal del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Sepsis abdominal. Es la respuesta sistémica a un proceso infeccioso inicialmente localizado en los órganos de la cavidad abdominal (incluidos epiplón y peritoneo). Representa la respuesta inflamatoria peritoneal o visceral no específica del huésped ante la invasión microbiana.

La peritonitis puede dividirse en diversas categorías, como se ve en la Tabla 2.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos de sepsis abdominal incluye la participación de la flora gastrointestinal del huésped. Factores como la disminución de la acidez gástrica o la disminución del tránsito con estasis ocasionan un incremento notable en el número de bacterias, generalmente anaerobias y coliformes. Factores adicionales del huésped como la disminución de su respuesta inmune como enfermedades comórbidas (ej., diabetes mellitus, anemia), tratamientos (inmunosupresión para transplantes o quimioterapias) o desnutrición, también tienen un impacto notable en el desarrollo y la progresión de la sepsis abdominal.

PERITONITIS PRIMARIA

Se define como la infección de una ascitis preexistente en ausencia de una causa intraabdominal evidente. Incluye las situaciones en la que no se observa

ningún foco intraabdominal, cuando no se evidencia la fuente de sepsis o cuando ésta es producida por ciertos organismos como pneumococos, estreptococos o mycobacterium tuberculosis (4). La hipótesis más aceptada sobre la fisiopatología de la peritonitis bacteriana espontánea es la siguiente:

- a. Translocación de las bacterias desde la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos.
- b. Progresión de las bacterias a lo largo de los conductos linfáticos, conducto torácico y contaminación de la sangre.
- c. Bacteremia prolongada debido a insuficiencia de la capacidad fagocitaria del SER.
- d. Formación de líquido de ascitis contaminado con bacterias.
- e. Crecimiento incontrolado de bacterias en la ascitis.

Es más frecuente en pacientes con ascitis secundaria a cirrosis hepática y otras enfermedades con ascitis y disminución de proteínas (ej., síndrome nefrótico). Esto es debido a la disminución de proteínas totales y del complemento, con deterioro en la opsonización bacteriana y disminución en la quimiotaxis y fagocitosis de polimorfonucleares. Los pacientes con cirrosis con ascitis tienen 10% de probabilidad de desarrollar un primer evento de PBE durante el primer año de seguimiento. Así, 12% va a fallecer por complicaciones de la infección y 20% va a cursar con falla hepática o renal a pesar de la curación de la infección.

PERITONITIS SECUNDARIA

Aparece cuando hay pérdida de la integridad del tracto gastrointestinal. Después de la contaminación peritoneal inicial, las bacterias encuentran tres formas de defensa del huésped: depuración linfática, fagocitosis y secuestro por fibrina. El diafragma contiene estomas que actúan como conductos hacia el sistema linfático. Las bacterias son rápidamente depuradas por esta vía y posteriormente se exponen a las defensas sistémicas. Esta depuración es tan eficiente que la peritonitis generalmente ocurrirá sólo cuando estén presentes sustancias adyuvantes como hemoglobina, bario o tejido necrótico. Estas sustancias promueven proliferación bacteriana al proporcionar nutrientes que aumentan el desarrollo bacteriano, al bloquear mecánicamente los linfáticos y por daño en la quimiotaxis y la capacidad de destrucción bacteriana por el sistema inmune. Inicialmente son los macrófagos locales los que actúan. Si la proliferación bacteriana prevalece, los leucocitos polimorfonucleares se hacen más

Tabla 2. Clasificaciones de peritonitis o sepsis abdominal

Por su extensión

- a) Localizada o focalizada. Confinada a un espacio determinado.
- b) Generalizada, difusa o propagante. Extendida a toda la cavidad peritoneal.

Por su agente causal

- a) Sépticas. Causa bacteriana, cuando éstas superan los mecanismos de defensa peritoneal.
- b) Asépticas. Causa no bacteriana. Puede ser química, hemática, biliar, por jugo gástrico, pancreático o quimo. Puede complicarse con infección secundaria.

Por su origen

- a) Primaria. Cuando no se determina una lesión inicial discernible dentro de la cavidad abdominal. Generalmente son monobacterianas.
- b) Secundaria. Complicación de cualquier patología abdominal traumática, infecciosa, ulcerosa, obstructiva o neoplásica. Generalmente son polimicrobianas.
- c) Terciaria. Complicación de una peritonitis secundaria postoperatoria sin erradicación del foco infeccioso.

Por su evolución

- a) Aguda
- b) Crónica

numerosos. Conforme la inflamación aumenta, la fibrina atrapa bacterias y limita su desarrollo, y junto con el epiplón sellan perforaciones (5). Los mecanismos de defensa peritoneales pueden tener efectos adversos. El incremento en el flujo sanguíneo y la permeabilidad capilar dan como resultado un exudado de entre 300 y 500 ml de líquido/h. Este exudado hacia la cavidad diluye las opsoninas y, por tanto, la capacidad de opsonización y de fagocitosis. El ingreso de microorganismos hacia los linfáticos puede producir bacteremia, sepsis sistémica y sitios secundarios de infección. Los depósitos de fibrina dañan la penetración antimicrobiana y la migración fagocítica. Mientras estos eventos ayudan al control de la peritonitis generalizada, promueven el desarrollo de abscesos intraabdominales.

PERITONITIS TERCIARIA

Es aquella inflamación peritoneal que persiste o recurre después de 48 horas, con signos clínicos de irritación peritoneal, tras un tratamiento aparentemente adecuado que sigue a una peritonitis secundaria o producida por patógenos nosocomiales. Se divide en microbiológicamente confirmada,

probable o posible. Confirmada es aquella en que se aislan uno o más patógenos nosocomiales del líquido peritoneal o de la sangre en un contexto clínico apropiado, tras 48 horas de tratamiento de una peritonitis primaria o secundaria. Probable se define como la enfermedad clínica compatible con una peritonitis secundaria documentada con inflamación peritoneal persistente. Posible es aquella en que persisten signos de inflamación sistémica, pero sin una clara evidencia documentada de inflamación persistente del espacio peritoneal (4).

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico es muy variable, dependiendo de la patología abdominal desencadenante. Es secundario a la irritación del líquido que invade la cavidad peritoneal independientemente de la cantidad de éste, así como del aumento de presión dentro de las asas intestinales. Se debe realizar una extensa semiología que nos oriente hacia el padecimiento base, así como una exploración física completa, no sólo abdominal, ya que se pueden encontrar signos o datos que nos orienten al diagnóstico.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Se recomienda solicitar los siguientes estudios de laboratorio, con fines diagnósticos, pronósticos, indicadores de severidad y monitoreo del tratamiento, según sea el cuadro clínico y la orientación diagnóstica (2):

Biometría hemática completa con conteo diferencial, Glucosa sérica, Pruebas completas de funcionamiento hepático, Pruebas de función renal, Depuración de creatinina, Tiempos de coagulación e INR, Enzimas musculares, Dímero D, Examen General de orina, Cortisol, PCR, Procalcitonina, Hemocultivos para bacterias y hongos, Cultivo biopsia de la zona afectada.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Es recomendable realizar estudios de imagen abdominales con base en los siguientes escenarios:

- Paciente inestable que no amerite laparotomía inmediata ni sea seguro trasladarlo desde la UCI. Se recomienda ultrasonido abdominal.
- Paciente estable que no amerite laparotomía inmediata. Se recomienda realizar tomografía axial computada (6).

Además, puede valorarse realizar radiografías simples de tórax y abdomen dependiendo del cuadro clínico.

GUÍAS DE MANEJO DE LA SOCIEDAD DE INFECCIONES QUIRÚRGICAS Y DE LA SOCIEDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE AMÉRICA 2010 (7)

Evaluación inicial diagnóstica

Una historia clínica con examen físico completo y exámenes de laboratorio básicos identificarán a la mayoría de los pacientes con sospecha de sepsis abdominal, y en quienes una evaluación más completa y un manejo específico está garantizado (nivel de evidencia y recomendación A-II).

Se debe considerar a la sepsis abdominal en aquellos pacientes con evidencia de infección de origen no determinado, cuando hay exploraciones físicas poco confiables por alteraciones del estado mental, daño medular, o aquellos con terapia con inmunosupresores (B-III).

En pacientes con signos obvios de peritonitis difusa en quienes ya se decidió llevar a cabo una laparotomía, no es necesario realizar estudios de imagen adicionales a los que se tengan en ese momento (B-III).

La tomografía es el estudio de imagen de elección para determinar la presencia de una sepsis abdomi-

nal y su causa en pacientes adultos que no están contemplados para una laparotomía urgente (A-II).

Manejo hidroelectrolítico

Se recomienda que el paciente tenga una rápida restauración del volumen intravascular para promover la estabilidad fisiológica (A-II).

Para los pacientes con choque séptico, la reanimación con líquidos debe comenzar de inmediato, en cuanto se detecta la condición y/o hipotensión (A-II).

Para aquellos pacientes sin evidencia de depleción de volumen, el tratamiento con líquidos se debe iniciar en cuanto se sospecha el diagnóstico de sepsis abdominal (B-III).

Terapia con antibióticos

La terapia con antibióticos se debe iniciar una vez que el paciente es diagnosticado como sepsis abdominal, o cuando este diagnóstico es considerado probable. Los antibióticos deben iniciarse de inmediato para pacientes con choque séptico (A-III), incluso desde el servicio de urgencias (B-III).

Se debe mantener un nivel sanguíneo apropiado del antibiótico seleccionado mientras se localiza y controla el sitio de origen de la infección, por lo que se pueden requerir nuevas dosis de éste, antes de la maniobra terapéutica seleccionada para ese fin (A-I).

Elementos de una intervención apropiada

Se requiere de una intervención apropiada que drene el foco infeccioso, controle la contaminación peritoneal y restaure la función o anatomía hasta donde sea posible (derivación, estoma o resección con cierre y/o anastomosis), en la mayoría de los pacientes con sepsis abdominal (B-II).

Los pacientes con peritonitis difusa deben ser llevados a una laparotomía tan pronto como sea posible, incluso si las maniobras para restaurar los parámetros fisiológicos necesitan continuarse durante dicha laparotomía (B-II).

Siempre que sea posible un drenaje percutáneo de un absceso o colección, será preferible a un procedimiento quirúrgico (B-II).

El abordaje urgente se debe llevar a cabo incluso para los pacientes hermodinámicamente estables y sin evidencia de falla orgánica aguda. Si se ha iniciado la terapia con antibióticos adecuados, y el paciente está adecuadamente monitoreado, la cirugía puede retrasarse hasta 24 horas (B-II).

En pacientes con peritonitis severa, una segunda laparotomía planeada no es recomendada en ausencia de falta de continuidad intestinal, de pérdida de fascia que impida el cierre de la pared abdominal, o

a menos de que haya hipertensión intraabdominal severa (A-II).

Evaluación microbiológica

Los hemocultivos no aportan información clínicamente relevante en pacientes con sepsis abdominal adquirida en la comunidad, y por tanto, no son recomendados de rutina en esos pacientes (B-III). Tampoco se ha probado que tenga valor realizar tinciones de Gram del material infectado en infecciones adquiridas en la comunidad (C-III). En pacientes con infecciones hospitalarias, la tinción de Gram puede definir la presencia de hongos (C-III).

Si el paciente se ve en un estado tóxico o es inmunosuprimido, el conocimiento de que en realidad cursa con bacteremia puede ser de utilidad en determinar la duración de la terapia con antibióticos (B-III).

Los cultivos para aerobios y anaerobios son considerados opcionales en pacientes de bajo riesgo, con infecciones adquiridas en la comunidad, pero pueden ser de valor epidemiológico y pueden ayudar como guía para la terapia oral (B-II).

Si hay sospecha o confirmación de que existe resistencia significativa (10 a 20% o más) de microorganismos comunes (ej., *Escherichia coli*) a los regímenes antibióticos regularmente usados en esa comunidad, entonces se deberán realizar cultivos con antibiograma de rutina incluso en pacientes con apendicitis perforada y otras infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad (B-III).

En pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad en quienes se está dando terapia empírica que cubra los patógenos anaerobios comunes, no es necesario llevar a cabo cultivos para anaerobios (B-III).

En pacientes de alto riesgo, los cultivos del sitio de la infección se deben considerar de rutina, especialmente antes del inicio de antibióticos, ya que en estos pacientes es más probable encontrar patógenos resistentes (A-II).

Se recomienda hacer de rutina pruebas de sensibilidad en el cultivo, para *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus* y para las enterobacterias predominantes, ya que estas especies presentan resistencia con más frecuencia (A-III).

Terapia antibiótica recomendada. Infecciones adquiridas en la comunidad, e infecciones leves o moderadas en adultos

Los antibióticos empíricos usados para infecciones adquiridas en la comunidad deben ser activos con bacterias enterales Gram-negativas, bacilos facultativos y estreptococos entéricos Gram-positivos (A-I).

Se debe dar cobertura para bacilos anaerobios obligados para infecciones del intestino delgado distal, apéndice y colon. También para perforaciones gástrico-intestinales más proximales cuando hay obstrucción distal o íleo paralítico (A-I).

Para adultos con infecciones leves o moderadas adquiridas en la comunidad, el uso de ticarcilina/clavulanato, cefoxitina, ertapenem, monofloxacin o tiogliclicina como terapia única, o la combinación de metronidazol con cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, levofloxacin, o ciprofloxacino son generalmente suficientes, y se prefieren a regímenes con actividad anti *Pseudomonas* (A-I).

La terapia con ampicilina/sulbactam no está recomendada por los altos índices de resistencia de las cepas de *E. Coli* adquirida en la comunidad (B-II). De igual manera, la combinación de cefotaxima o cefotetan con clindamicina no se recomiendan por la alta prevalencia de *Bacteroides fragilis* resistentes (B-II).

Los aminoglucósidos no se recomiendan como drogas de primera elección en infecciones adquiridas en la comunidad, ya que existen opciones igual de efectivas, pero con menos efectos adversos asociados (B-II).

La cobertura empírica contra bacterias de la familia de los enterococos no es necesaria en pacientes con sepsis abdominal adquirida en la comunidad (A-I), como tampoco se recomienda cobertura empírica para *Candida* en este mismo escenario (B-II).

No se recomienda utilizar antibióticos reservados para infecciones severas o para infecciones adquiridas en el hospital en pacientes con infecciones leves o moderadas adquiridas en la comunidad, porque puede haber más toxicidad relacionada. Y para evitar facilitar el desarrollo de organismos multirresistentes (B-II).

Infecciones severas o de alto riesgo, adquiridas en la comunidad en adultos

El uso empírico de regímenes con antibióticos de amplio espectro y actividad contra Gram-negativos, incluyendo meropenem, imipenem/cilastina, doripenem, piperacilina/azocbactam, ciprofloxacino o levofloxacin combinados con metronidazol, o cefazidima o cefepime combinados con metronidazol, está recomendado en pacientes con sepsis abdominal grave, adquirida en la comunidad (A-I).

Las quinolonas tienen cada vez menos actividad contra *E. Coli*, por lo que no se deben utilizar a menos de que los cultivos de ese hospital muestren alta actividad contra dichas bacterias (A-II).

Aztreonam más metronidazol es una alternativa para sepsis abdominal grave, pero es aún mejor si se adiciona un antibiótico que tenga actividad contra cocos Gram-positivos (A-II).

El uso rutinario de aminoglucosidos como antibiótico adicional para cubrir Gram-negativos facultativos o bacilos aeróbicos no se recomienda, a menos de que haya evidencia de que el paciente cursa con una infección con bacterias resistentes que requieren dichos antibióticos en específico (A-I).

En sepsis abdominal severa se recomienda la cobertura inicial empírica contra enterococos (B-II).

El uso de agentes contra *S. Aureus* metilcilina-resistente (MRSA) o contra hongos no se recomienda en ausencia de evidencia que demuestre dichos organismos (B-III).

En los pacientes con sepsis abdominal severa, el tratamiento con antibióticos debe ajustarse de acuerdo con el resultado de los cultivos y los reportes de sensibilidad para asegurar una buena actividad contra los gérmenes aislados en dichos cultivos (A-III).

Infecciones intrahospitalarias o nosocomiales

El uso de tratamiento empírico con antibióticos en infecciones intrahospitalarias debe tomar en cuenta los resultados de los cultivos realizados en dicho hospital (A-III). Para tener una buena cobertura empírica se incluyen antibióticos de amplio espectro y en combinaciones que tengan actividad contra Gram-negativos y bacilos facultativos. Se incluyen meropenem, imipenem/cilastina, doripenem, piperacilina/tazobactam, o ceftazidima o cefepime combinados con metronidazol. Un aminoglucosido pudiera ser necesario (B-III). Una vez que se cuente con el resultado del cultivo y la sensibilidad de un paciente determinado, el esquema de antibióticos usado debe ajustarse para reducir el número y cobertura de los agentes administrados (B-III).

Tratamiento para infecciones por hongos

El tratamiento para infecciones por hongos en pacientes con infecciones severas adquiridas en la comunidad, o infecciones adquiridas en el medio hospitalario está recomendado si en los cultivos se observa el crecimiento de *Cándida* (B-II). El fluconazol es una alternativa apropiada si se encuentra *Cándida* (B-II). Pero cuando la *Cándida* encontrada es resistente a fluconazol, se puede utilizar caspofungina, micafungina o anidulafungina (B-III).

La anfotericina B no está recomendada como primera elección por su toxicidad (B-II).

Terapia en infecciones por enterococos

El tratamiento para enterococos se debe iniciar cuando éstos son recuperados de un paciente con una infección nosocomial (B-III). El tratamiento empírico contra enterococos se recomienda en pacientes con sepsis abdominal o infecciones severas adquiridas en el medio hospitalario, particularmente en aquellos con infecciones postoperatorias, aquellos que recibieron previamentecefalosporinas u otros antibióticos contra enterococos, en pacientes inmunocomprometidos, pacientes con prótesis vasculares o con válvulas cardíacas (B-II). La terapia empírica se debe dirigir contra *Enterococcus faecalis*. Los antibióticos que pueden utilizarse (dependerá del cultivo y antibiograma) son ampicilina, piperacilina/tazobactam y vancomicina (B-III). En el caso de cepas de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, el antibiótico deberá ser seleccionado con base en los cultivos y la sensibilidad de cada cepa en particular (B-III).

Tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* metilcilina resistentes (MRSA)

La cobertura empírica contra MRSA se debe dar en pacientes con sepsis abdominal o infecciones severas adquiridas en el medio hospitalario en quienes se sabe que han sido colonizados con dichas bacterias, o quienes el riesgo de esta infección es alto por tratamientos previos fallidos, o exposición significativa a otros antibióticos (B-II). La vancomicina sigue siendo el tratamiento recomendado para sepsis abdominal con sospecha o prueba de infección por MRSA (A-III), aunque nuevos fármacos como tedizolida están en evaluación.

Colecistitis y colangitis

Los pacientes con sospecha de infección leve o moderada y colecistitis o colangitis adquiridas en la comunidad deben ser tratados con cefazolina, cefuroxima o ceftriaxona. No se recomienda de rutina cobertura para enterococos. Pero si la infección es severa, o se trata de un paciente de edad avanzada o inmunocomprometido, se puede utilizar imipenem/cilastina, meropenem, doripenem, piperacilina/tazobactam, o metronidazol más ciprofloxacino o levofloxacino, o metronidazol más cefepime. Finalmente, si la colecistitis y/o la colangitis se consideran como adquiridas en el hospital se puede agregar vancomicina si se considera necesario (B-III). Si se realiza la colecistectomía y no hay evidencia de infección sostenida, el tratamiento con antibióticos se puede descontinuar a las 24 horas (B-II).

Consideraciones farmacocinéticas

La terapia con antibióticos empíricos en sepsis abdominal requiere de antibióticos a dosis óptimas para asegurar su máximo efecto, y para reducir el desarrollo de resistencias (B-II). Individualizar las dosis diarias de acuerdo con la masa corporal y volumen de líquido retenido es recomendado (B-III).

El uso de los resultados de microbiología para guiar la terapia antimicrobiana:

En pacientes de bajo riesgo con infecciones adquiridas en la comunidad y en quienes la respuesta al tratamiento es satisfactoria, no se requieren ajustes al esquema de antibióticos, incluso si se observan patógenos no cubiertos, son reportados en cultivos posteriores. En cambio, si hay signos persistentes de infección y se encuentra una bacteria resistente, se sugiere cambiar el esquema para dirigirlo específicamente contra dicha bacteria (B-III).

Las bacterias recuperadas de hemocultivos deben asumirse como patógenas si están presentes en dos hemocultivos (A-I), o si están presentes en concentraciones moderadas o severas en muestras obtenidas de los drenajes (B-II).

Duración del tratamiento con antibióticos en sepsis abdominal

El tratamiento generalmente se limita a 4-7 días, a menos de que existan dificultades para controlar la fuente de la infección. Si ésta ya está controlada, duraciones mayores no se asocian a mejores evoluciones (B-III).

Una vez que la fuente de infección esté controlada y no haya signos clínicos ni de laboratorio (ej., leucocitos, plaquetas, VSG) de infección, los antibióticos pueden ser descontinuados en las siguientes 24 horas en la mayoría de los casos.

Sospecha de falla al tratamiento

Una evaluación diagnóstica apropiada deber llevarse a cabo en aquellos pacientes con evidencia clínica de persistencia o recurrencia de los datos de infección o sepsis abdominal, después de 4 a 7 días de tratamiento. Ésta debe incluir TAC o ultrasonido. El tratamiento antibiótico inicial debe continuarse hasta

que haya pruebas de que deba ajustarse (A-III). También se deben considerar fuentes extra abdominales de infección y condiciones inflamatorias no infecciosas (A-II). Se deben consultar los resultados de los cultivos obtenidos para verificar si no hay que ajustar la cobertura antibiótica.

CONCLUSIONES

La sepsis abdominal es un proceso inflamatorio del peritoneo causada por un microorganismo patógeno, así como de sus productos. El proceso inflamatorio puede ser localizado o difuso de acuerdo con su naturaleza. Las causas frecuentes de sepsis abdominal son múltiples. Es competencia de los equipos quirúrgicos, clínicos y servicios de apoyo por la compleja fisiopatología y los múltiples caminos clínicos que pueden cursar. Continúa siendo un reto diagnóstico y de manejo. La mortalidad sigue siendo alta, y se presenta un consumo exagerado de recursos de atención de la salud, a menudo, con pobres resultados. El abordaje inicial debe ser agresivo con una evaluación clínica, de laboratorio y de imagen completas. El manejo incluye medidas de soporte como un adecuado manejo de líquidos con la reposición necesaria y suficiente. El control de la fuente de infección es de vital importancia. El uso de antibióticos está guiado por la edad y el estado del paciente, el sitio potencial de inicio de la sepsis abdominal, su grado de competencia de su sistema inmune (edad, comorbilidades, inmunocompromiso, entre otros factores), del grado de infección leve, moderada o severa, de si la infección es adquirida en la comunidad o es nosocomial. Los esquemas de antibióticos deben ajustarse con base en los resultados de los cultivos, sensibilidad de las bacterias y prevalencias locales, sobre todo, cuando hay persistencia o recurrencia de la infección. Se debe poner atención especial a infecciones por enterococos, hongos o MRSA en situaciones particulares, ya que requieren ajustes específicos al tratamiento. Una vez que se ha controlado el sitio de infección y el paciente clínicamente está estable y sin datos clínicos o de laboratorio de infección, los antibióticos pueden descontinuarse con rapidez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saenz-Felix V, Galindo-Vazquez GA. Sepsis abdominal. Rev Gastroenterol Mex 2011;76(Supl.1):114-116.
2. Gorordo-Desol LA, Pérez-Nieto OR, Porras-Escoria O, et al. Sepsis abdominal. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev Mex de Cirugía del Aparato Digestivo 2015;4(3):110-117.
3. Cerdá-Cortaza LJ. Manejo quirúrgico de la sepsis abdominal Cirujano General 2011;33 (Supl 1):S25-S27.
4. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med 2005;33:1538-48.
5. Steeb G. Infections within the peritoneal cavity: a historical perspective. Am J Surg 2000;66:98-104.
6. Emmi V, Sganga G. Diagnosis of intra-abdominal infections: Clinical findings and imaging. Infect Med 2008;16 (Supl 1):19-30.
7. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley J, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2010;50:133-64.

Panorama de las parasitosis intestinales en México

Dra. Sandra Solórzano Olmos

Gastroenterología y Endoscopia. Hospital Mac Bernardette
Guadalajara, Jalisco, México

Tradicionalmente, se considera que las parasitosis intestinales en México son tan frecuentes que subestimamos las repercusiones que tienen en la salud, en ocasiones, tan importantes como el fallecimiento del paciente. A pesar del cambio epidemiológico que se ha venido dando en nuestro país donde se han incrementado las enfermedades crónicas degenerativas, no se han disminuido las enfermedades infecciosas. En países donde la infraestructura sanitaria es pobre, las infecciones intestinales perduran décadas o siglos, como sucede en los países en vías de desarrollo, como el nuestro, donde aún prevalece la pobreza, el hacinamiento, el nivel educativo bajo, el fecalismo y la contaminación del suelo (1).

Se calcula la presencia de parasitosis en aproximadamente 30% de la población mundial. A pesar de muchos esfuerzos, éste sigue siendo un problema de salud pública (2). Las poblaciones más afectadas son los niños en edad escolar de las comunidades más pobres. Es claro que la población que llega a infectarse desde edades tempranas de la vida puede adquirir cierta resistencia, de manera que en la edad adulta un individuo puede estar infectado y ser portador asintomático, lo que representa un problema epidemiológico al diseminar los parásitos en el ambiente. Actualmente, la migración de la población, la importación de alimentos animales y plantas son un factor importante para el traslado de microorganismos infecciosos hacia nuevas áreas en las que habitualmente no se encontraban (1). Las repercusiones son importantes no sólo en los niños: talla baja, anemia, desnutrición y bajo desarrollo intelectual (3). En 2007 se realizó un estudio en la Escuela Nacional Preparatoria en la UNAM en 795 alumnos, en 34.7% de los casos se reportaron coproparasitoscópicos (CPS) positivos: 15.2% con *E. histolytica*, con *Giardia lamblia* 12.7%, y con *Endolimax nana* 52.5%. Los alumnos con parasitosis presentaron menor aprovechamiento escolar, dado su impacto en el desarrollo

de los individuos (4). En otro estudio en asentamientos irregulares de la Cd. de México, 100% de las pruebas resultó positivo a protozoos, helmintos y comensales. Los parásitos reportados en orden de frecuencia fueron: Giardias 29.98%, *Entamoeba Coli* 14.71%, *E. histolytica* 7.29%, *helmintiasis* por *Ascaris lumbricoides* 9.04%, *Himenolepis Nana* 5.53%, *Trichuris T. 3.91%* y *Enterobius Vermicularis* 1.48% (3).

Los estudios realizados en nuestro país coinciden en que las parasitosis intestinales más frecuentes en México son la giardiasis, la amibiasis, hymenolepsis, trichuriasis, teniasis y ascariasis (1, 2, 3, 4, 5).

AMIBIASIS

Infección producida por el protozoario *Entamoeba histolytica*, el hombre es el único huésped conocido (5), afecta principalmente intestino grueso, pero puede dañar otras regiones del cuerpo. El nombre científico del parásito en griego significa *Ent-* "intestino"; *ameba*: "ameba"; *hist-* "tejido" y *isis-* "destrucción", y por sí solo el nombre explica la lesión que causa. La amibiasis continúa siendo un problema de salud pública en México, se considera que 20% de la población del país es portadora, 2% enfermo, con 0.1 a 0.2% fallecimientos en los individuos contaminados (6). Durante su ciclo de vida, *E. histolytica* presenta distintos estados morfológicos sucesivos, las dos fases más importantes del parásito son: el quiste, fase de resistencia (forma infectiva), y el trofozoíto, fase móvil en la que se reproduce y durante la cual es capaz de causar daño al huésped (forma invasiva). La infección inicia cuando una persona ingiere alimentos contaminados con materia fecal que contiene quistes maduros, que son muy resistentes a cambios ambientales, toleran los jugos gástricos; las enzimas hidrolíticas del estómago destruyen la pared del quiste sin afectar el citoplasma; llegan hasta el íleon, en donde ocurre el desenquistamiento. De cada quiste emergen 8 trofozoítos que se dividen

y adhieren a la mucosa intestinal, donde pueden vivir como comensales. Cuando las condiciones son desfavorables, los trofozoitos se desprenden de la mucosa e inician el enquistamiento en la luz del intestino grueso. El quiste maduro se elimina con las heces y al ser ingerido por otro individuo completa el ciclo biológico y de transmisión.

El que una persona aloje amibas en su intestino no implica en todos los casos la aparición de molestias, éstas dependen de la virulencia de las amibas y el estado del huésped. No todas las amibas son patógenas y algunas son más agresivas que otras. Un individuo infectado por cepas de amibas no patógenas no evidencia síntomas, aunque tampoco se deshace fácilmente de ellas. Éstos son los portadores asintomáticos. Otras personas pueden recuperarse de la infección espontáneamente por mecanismos aún desconocidos. Cuando una persona se infecta con cepas patógenas, las consecuencias son de mayor consideración, ya que pueden llevarlo a la muerte. En los casos sintomáticos de amibiasis intestinal, la intensidad es muy variable. La forma clásica, aunque no la más frecuente, es la disentérica. Lo habitual es un inicio con sintomatología poco intensa, anorexia, astenia, dolor abdominal tipo cólico, alteraciones en el tránsito intestinal y diarrea no sanguinolenta que puede prolongarse por meses (5). Los sitios infectados más a menudo en el intestino grueso son ciego, sigmoides y recto. Los trofozoitos causan necrosis al epitelio intestinal, penetran la mucosa y se dirigen hasta la submucosa, se extienden en sentido perpendicular respecto de la dirección de su penetración, provocan una úlcera; por lo regular, la lesión tiene la forma de cuello de botella. Alrededor del sitio de penetración se produce inflamación que conduce a edema redondeado con centro necrótico, lo que da una lesión de apariencia en forma de botón de camisa (úlceras nodulares) de entre 0.1 y 0.5 cm en el centro con tejido mucoide y algunas con sangre. En el ciego y el colon ascendente son más comunes las úlceras irregulares que miden de 1 a 5 cm, son serpiginosas con engrosamiento de la pared de la mucosa.

Hay que hacer diagnóstico diferencial con diarreas infecciosas, diverticulitis, colitis ulcerativa idiopática (CUCI), enfermedad de Crohn, tuberculosis, adenocarcinoma y otros tumores intestinales. Puede presentarse peritonitis por perforación hacia la cavidad peritoneal y otras veces hacia vísceras huecas.

En menos de 5% puede presentarse megacolon tóxico que ocurre por el uso inadecuado de corticoides al confundir la colitis amibiana con CUCI. La disentería fulminante es rara, se presenta en personas de edad avanzada o en desnutridos. Una forma

segmentaria rara de colitis amibiana crónica es el ameboma, que se forma cuando el organismo reacciona en forma exagerada contra la amiba formando tejido de granulación, dando lugar a zonas de estrechez, como un pequeño tumor. Es más común en ciego y colon ascendente presentándose como una masa abdominal sensible que puede confundirse con un carcinoma de colon. Se ha descrito apendicitis de origen amebiano.

La rectocolitis aguda se presenta como diarrea disentérica con 7 a 10 evacuaciones sanguinolentas con moco por día, acompañadas de dolor en hemi abdomen inferior o fosa iliaca izquierda, tenesmo, compromiso del estado general, pérdida de peso y fiebre en 33% de los pacientes.

Mediante mecanismos moleculares aún no bien caracterizados, los trofozoitos pueden atravesar la mucosa intestinal invadiendo los vasos sanguíneos de los tejidos más próximos y son capaces de disseminarse hacia diferentes órganos causando abscessos, el sitio más común de amibiasis extra intestinal es el hígado y en particular el lóbulo derecho. El absceso hepático amebiano (AHA) y otras enfermedades amibianas extra intestinales son 7 a 10 veces más frecuentes en la edad adulta, entre los 20 y 40 años, predominan en el sexo masculino, las razones de género aún no se han podido explicar. También puede desplazarse a piel y mucosas, pulmón, riñón y cerebro. La amibiasis cutánea es poco frecuente, con mayor incidencia en varones homosexuales y pacientes con disentería, se presenta con úlceras en la región anal y perianal con bordes irregulares y base necrótica, son muy dolorosas (6).

Las amibas no activan una intensa respuesta inmunológica, por lo que se presenta una escasa reacción inflamatoria. Los protozoarios son capaces de fagocitar leucocitos del huésped, éste sintetiza anticuerpo IgG e IgA, cuya capacidad protectora es débil. Aunque los niños que forman estos anticuerpos, tienen 85% menos reinfecciones que los que no poseen IgA específica.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de gabinete. La amibiasis intestinal se diagnostica con exámenes CPS: estudio directo en fresco si la muestra es líquida, con revisión de moco y sangre. Se puede practicar rectosigmoidoscopia o colonoscopia con raspado o biopsia del borde de las úlceras.

Si se sospecha amibiasis extra intestinal, se realizan pruebas serológicas, como ELISA, inmunofluorescencia indirecta o hemaglutinación indirecta que tienen una sensibilidad de 85 a 90%. Es importante tomar en cuenta los antecedentes clínico epidemiológico,

ya que los anticuerpos anti-amibianos en el suero pueden permanecer altos hasta por 4 años después de haber tenido una enfermedad invasora. Además, se evalúa el daño con estudios de gabinete como placas de Rx; ultrasonido, entre otros.

El tratamiento depende del estado del paciente y del tipo de amibiasis. En la amibiasis intestinal y portadores asintomáticos se recomienda de primera elección yodoquinol o quinfamida, si no están disponibles, furoato de diloxanida o paromomicina. En rectocolitis invasora se utiliza el metronidazol más dehidroemetina; o esta última con yodoquinol o nitazoxanida. En amibiasis extra intestinal se utiliza el metronidazol por 10 días, en casos graves por vía intravenosa, no debe administrarse en pacientes embarazadas ni en mujeres lactantes. Se está empleando la nitazoxanida con excelentes resultados en la forma intestinal y también es eficaz en la extra intestinal 500mg/día, por 3 días, en niños 100 mg/día, con menos efectos colaterales que el metronidazol (7). Se recomienda el estudio de heces un mes después. Si el parásito reaparece, se sugiere administrar yodoquinol. Puede requerirse intervención quirúrgica si hay complicaciones graves.

GIARDIASIS

Es la protozoonosis entérica más frecuente en el mundo (1). Es un parásito cosmopolita. En el año 2004 fue incluida como una "enfermedad descuidada" en la iniciativa de la OMS informando que en el mundo hay 280 millones de personas con giardiasis sintomática, en América, Asia y África se infectan 500 000 personas al año (8). En México se ha reportado una frecuencia de 7.4 a 68.5 por ciento.

El mecanismo de infección es el fecalismo, la transmisión por vía hídrica es la causa más frecuente (redes de agua potable, de superficie o recreativas). Es una parasitosis zoonótica reemergente, infecta ganado, perros y gatos, por lo que es importante no olvidar como causa el convivio con animales. *G. intestinalis* tiene 2 estadios durante su ciclo de vida: el trofozoítico, que es el que produce las manifestaciones clínicas, y el quiste o estructura de resistencia y transmisión. Los quistes, al salir del organismo del huésped con las heces, contaminan el agua y alimentos. La dosis mínima infectiva es de 10 quistes (6); la activación inicia cuando los quistes pasan por el estómago y se exponen al pH ácido; se desenquistan en el duodeno debido al cambio de pH alcalino. Las sales biliares y el colesterol favorecen su crecimiento, colonizan el duodeno, yeyuno e incluso íleon. La duración del ciclo celular varía entre 6 y 20 horas o más. Cuando los quistes se excretan con las heces ya son infectivos.

La giardia no es invasiva, causa daño por mecanismo traumático, enzimático, tóxico, formación de barrera mecánica, competencia con el huésped, ruptura de uniones celulares y apoptosis. La adherencia se produce por presión negativa del disco sucto, mediada por mecanismos bioquímicos, con interacción específica entre las células intestinales y el parásito. Produce exfoliación, lisis celular, aumento del índice mitótico y aplastamiento de las microvellosidades. El traumatismo causa pérdida de la continuidad del epitelio intestinal, despolarización de las membranas, desequilibrio electrolítico, hiperperistaltismo y diarrea. Los trofozoitos secretan proteinasas que contribuyen al daño de los enterocitos, promueven su apoptosis y la permeabilidad intestinal.

Si las condiciones de crecimiento de los trofozoitos son óptimas, se multiplican en forma vertiginosa. En duodeno y yeyuno la bilis favorece su crecimiento, por lo que algunas zonas podrían estar cubiertas por trofozoitos que compiten con el huésped por las sales biliares, su disminución altera la formación de micelas y produce malabsorción de grasas, provocando esteatorrea. También compiten por el colesterol y fosfolípidos, ya que la Giardia no los sintetiza de novo. Le es fundamental la cisteína, aminoácido involucrado en la interacción proteína-proteína y el manejo de iones divalentes, especialmente Zn, Fe y Ca. La carencia de Fe impactará la función de la hemoglobina y la del Zn en muchas enzimas que lo requieren como cofactor, además desempeña importantes funciones en el mantenimiento y desarrollo cerebral. Estudios experimentales han demostrado que la Giardia reduce la actividad de las disacaridasas, provocando disminución de la absorción intestinal de carbohidratos y aminoácidos.

El periodo de incubación es de 12 a 19 días, la infección dura semanas o meses. Puede ser asintomática o sintomática, aguda o crónica. En la giardiasis aguda en una serie de 400 pacientes pediátricos se encontró dolor abdominal (69.3%) en epigástrico transprandial inmediato, diarrea (48.38%) en un inicio explosiva, profusa y acuosa, después esteatorreica, fétida, sin sangre ni moco, hiporexia (45.89%), meteorismo (32.67%), náuseas (21.45%), flatulencia (11.97%), estreñimiento (11.47%), vómito (9.98%), peso bajo (9.48%), palidez de tegumentos (8.48%), borborigmos (4.49%) y talla baja (3.24%). Se reportan ocasionalmente cefalea, febrícula y manifestaciones alérgicas, artralgias, mialgias y urticaria (8). La giardiasis crónica puede durar meses y es devastadora en la población infantil, porque el dolor abdominal se exacerbaba durante la ingestión de alimentos, y los niños dejaban de comer, presentan además me-

teorismo, distensión abdominal, flatulencia fétida, malestar general, astenia, adinamia, pérdida de peso, talla baja y déficit cognitivo. Pueden alternarse evacuaciones normales o incluso estreñimiento y desarrollarse malabsorción de vitaminas A y B12, Fe y Zn, proteínas, lípidos y carbohidratos. Por lo que se recomienda no ingerir productos lácteos durante 30 días después del tratamiento. La Giardia es de los pocos microorganismos que colonizan un ambiente tan hostil como el intestino delgado, los trofozoitos producen un inhibidor de la lipasa pancreática e inhiben a la tripsina. Hay algunos reportes de giardiasis invasiva, incluso se identificaron trofozoitos dentro del epitelio del intestino delgado de un paciente con intolerancia a la lactosa (9).

El diagnóstico se realiza inicialmente con el examen clínico haciendo diagnóstico diferencial con causas de diarrea aguda infecciosa, enfermedad celiaca y con úlcera duodenal. El desafío es encontrar quistes o trofozoitos de Giardia en las heces. En heces diarreicas con el examen directo en fresco hay mayor probabilidad de encontrar trofozoitos, en evacuaciones de consistencia formada o semiformalizada es posible encontrar quistes, la sensibilidad se incrementa si se analizan muestras de diferentes días: una muestra 76 a 86%, dos 90%, tres hasta 97.6% (número mínimo para descartar la giardiasis). Se puede realizar sondeo o aspirado duodenal con biopsia; aunque es un método invasivo realizar una endoscopía, tiene la ventaja de poder obtener fluido y tejido para estudio histopatológico. El estudio inmunológico detecta pequeñas concentraciones de antígenos en heces; la prueba de ELISA tiene sensibilidad de 98% y especificidad de 100%. Puede realizarse también diagnóstico molecular basado en la detección del ADN de Giardia en materia fecal mediante PCR.

Para el tratamiento no existe un antigiardiasico específico y todos los antiparasitarios utilizados producen efectos adversos y por su uso indiscriminado están apareciendo cepas resistentes. El metronidazol 250 mgs, 3 veces al día por 7 días en adultos y 7.5mg/kg/día 3 veces al día por 5 a 7 días en niños con eficacia de 90 a 97%. El albendazol 400 mg una sola toma en niños y adultos con eficacia de 97 a 100%. Mebendazol 200 mg 3 veces al día en niños y adultos por 5 días eficacia 95 a 100% y nitazoxanida 200 mg 2 veces al día y adultos 500 mg 2 veces al día por 3 días con eficacia de 72% a 78% (7).

HIMENOLEPIASIS

Parasitosis ocasionada por cestodos del género *Hymenolepis*. Las especies que causan infección humana son *H. nana* que no mide más de 45 mm de

largo en su fase adulta; y *H. diminuta*. Son cosmopolitas, más frecuentes en países de clima cálido o templado y condiciones socioeconómicas deficientes con bajo nivel higiénico sanitario general. No tienen sistema digestivo, obtienen sus alimentos mediante absorción a lo largo de la capa que recubre su cuerpo (tegumento). Su ciclo de vida es directo e indirecto. En humanos por lo regular es el directo. La infección se adquiere al ingerir los huevos de *H. nana* que se eliminan con la materia fecal de humanos o roedores, son infectantes cuando se expulsan, pasan al estómago y los jugos gástricos reblandecen la pared del huevo para eclosionar y liberar la oncosfera o embrión hexacanto, que penetra las vellosidades del epitelio de las primeras porciones del intestino delgado del huésped y en unos 5 días se transforma en cisticeroide, sale a la luz intestinal, migra hacia las últimas porciones del intestino delgado y se fija para completar su desarrollo hasta la fase adulta, en 2 a 3 semanas. Los proglótidos grávidos liberan los huevos que caen a la luz intestinal y salen junto con la materia fecal. En el ciclo indirecto los humanos, aunque la mayor parte en los roedores, se infectan al ingerir cisticeroides que se encuentran en huéspedes intermedios, como escarabajos y pulgas que se infectaron al ingerir materia fecal con huevos de *H. nana*. Otro mecanismo es por autoinfección interna que se presenta en individuos con estreñimiento o tránsito intestinal lento. Al permanecer más tiempo los huevos en el intestino en condiciones adecuadas, eclosionan. Se cree que este mecanismo es una de las causas de las parasitosis masivas. En niños preescolares es frecuente la autoinfección externa (mano-ano-boca). El daño que sufre el huésped está en relación con el número de parásitos presentes en el intestino, el embrión elimina vesículas que al romperse eliminan sustancias que actúan sobre las vellosidades intestinales y producen deformidad, aplastamiento y destrucción. Al fijarse con sus ganchos provocan daño traumático y reacción inflamatoria que da lugar a enteritis superficial sin llegar a ulcerarse o a erosionar en forma grave la mucosa intestinal. También provoca daño tóxico alérgico. En general, no produce cuadros clínicos graves y en algunos la afección es asintomática. Los pacientes presentan dolor abdominal en mesogastrio, que provoca que el niño sea irritable; hiporexia y pérdida de peso; meteorismo, flatulencia, diarrea por aumento del peristaltismo intestinal; cefalea, náuseas, somnolencia, prurito nasal y anal; algunas veces adinamia, vómito, estreñimiento y pujo. El diagnóstico se realiza mediante el hallazgo de los huevos de *H. nana* en estudios CPS.

La importancia de esta infección radica en que es dato de un medio insalubre con fecalismo, y contacto con roedores, pulgas y escarabajos, transmisores de otras enfermedades infecciosas importantes e incluso graves y que deben alertarnos para detectarlas y prevenirlas al identificar y eliminar a estos transmisores.

El praziquantel es el medicamento de elección 25 mg/kg dosis única vía oral. Es importante descartar que el paciente esté infectado de cisticercosis, ya que puede destruirse el cisticerco y desencadenar reacciones toxicológicas que lleguen incluso al choque anafiláctico y la muerte del paciente. También se utiliza la nitazoxanida con eficacia de 82%. En la prevención hay que eliminar roedores, y artrópodos como pulgas y escarabajos, y desparasitar a los perros y gatos.

TENIASIS Y CISTICERCOSIS

Taenia solium, conocida como "solitaria". Tiene 2 tipos de huéspedes: uno definitivo (los humanos) y otro intermedio (los cerdos). En los humanos causa "teniasis" cuando la fase adulta se establece en el intestino y "cisticercosis" si la fase larvaria (cisticerco) se encuentra en tejidos extra intestinales; en cerdos produce sólo cisticercosis. La otra especie que causa teniasis es la *Taenia saginata*, aunque clínica y epidemiológicamente menos importante porque no causa cisticercosis en los humanos.

La infección por *T. solium* es endémica en la mayor parte de los países de África, Asia, América Central y Sudamérica (sobre todo en México, Perú y Chile). Estudios epidemiológicos en México demuestran un alto porcentaje de la población en general con anticuerpos dirigidos contra antígenos de *T. solium*.

T. solium es un cestodo que en su fase adulta mide en promedio 2 a 4 m de longitud. Los cisticercos son esféricos y miden 47 a 77 micras de diámetro, poseen una capa vitelina externa, que casi siempre se pierde y recubre un cascarón grueso formado por bloques de queratina, dentro del cual se encuentra el embrión hexacanto (6 ganchos) conocido como oncosfera.

La *Taenia saginata* también pasa por las fases de huevo, larva (cisticerco) y adulto. El huevo es idéntico al de *T. solium*, sólo se distinguen por componentes moleculares. El gusano adulto mide entre 5 y 10 m de longitud y 5 a 10 mm de ancho. Los ciclos biológicos de la *T. solium* y *saginata* son semejantes en muchos aspectos; el humano es el hospedero definitivo obligatorio y los hospederos intermedios son el cerdo y las reses, respectivamente. El mecanismo de infección es la ingestión de carne cruda o mal cocida con cisticercos (Figura 1).

La teniasis no es una enfermedad grave, el daño de la mucosa por los ganchos del parásito en el si-

tio de fijación es discreto, en raras ocasiones puede haber perforación de la pared del intestino capaz de ocasionar la muerte. En general, es asintomática. Puede provocar ligero dolor abdominal con diarrea, o estreñimiento, sensación de hambre (bulimia) y prurito anal. Se ha reportado aumento del apetito con pérdida de peso, debilidad y eosinofilia. El punto medular en estos pacientes reside en que, al eliminar huevos en forma continua, son un riesgo para el desarrollo de cisticercosis en otros individuos. En la cisticercosis la enfermedad se debe a la localización de los parásitos en diferentes tejidos y las reacciones que inducen en el huésped. Su presencia en el cerebro, llamada neurocisticercosis (NC), provoca reacciones inflamatorias de intensidad variable. Es la enfermedad más grave que produce la *T. solium*. El periodo de incubación es largo, de 4 a 5 años, los síntomas varían en función del sitio donde se establezcan los cisticercos, el estado y número de los parásitos, y la reacción inmunológica que se establece en su contra. La epilepsia es la manifestación clínica más común. En áreas endémicas, más de 50% de los casos de epilepsia se debe a neurocisticercosis.

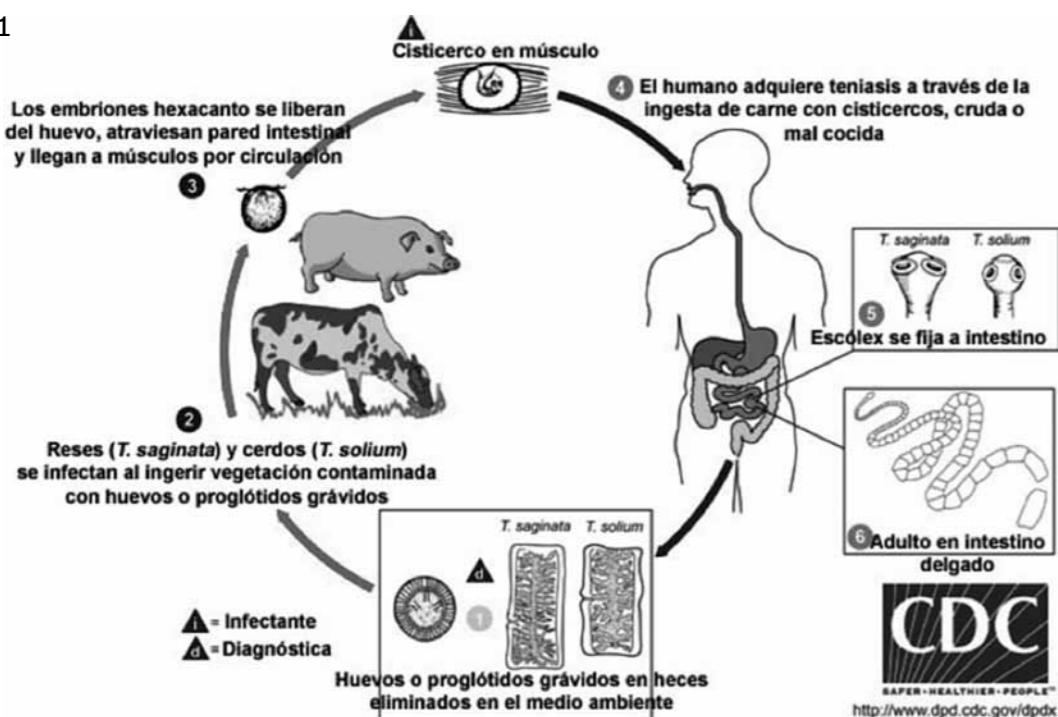
Para el diagnóstico de teniasis se realizan exámenes CPS de concentración en busca de huevos de *Taenia* en las heces. No es específico y no distingue entre huevos de *T. solium* y *saginata*. En muestras de materia fecal se puede buscar copro antígenos por ELISA, para *T. solium*, con sensibilidad de 98% y 99.2% de especificidad. El tamizado de heces es otra técnica recomendable para diagnosticar teniasis, pues se puede saber si el paciente arrojó el gusano adulto completo recolectando las heces del paciente 24 a 48 horas.

En tratamiento de la teniasis se recomienda praziquantel en adultos 2.5 a 10 mg/kg; o albendazol 6.6 mg/kg o 2 dosis de 200 mg diarios por 3 a 5 días. En la NC el albendazol tiene una eficacia de 80% en dosis de 15 mg/kg de peso por 8 días, anula también la posibilidad de formación de granulomas residuales que ocurren en pacientes no tratados y son causa frecuente de epilepsia. Se recomienda aplicar en forma conjunta dexametasona (10 a 20 mg. IM) los 4 primeros días para evitar las reacciones inflamatorias agudas por la destrucción súbita del parásito.

ASCARIASIS

Producida por el nematodo *ascaris lumbricoides*, con mayor incidencia en las zonas tropicales y templadas del mundo y en las de mayor pobreza, donde la gente defeca a ras del suelo y no dispone de agua potable. Es un parásito cosmopolita y el más común de los helmintos. Afecta de 25 a 35% de la población mundial. La prevalencia de la infección se ha repor-

Figura 1



La teniasis es la infección en los humanos con la *Taenia solium* adulta o *Taenia saginata*, los humanos son sus únicos huéspedes definitivos. Los huevos o proglótidos grávidos son eliminados con las heces. 1) Los huevos pueden sobrevivir días o meses en el ambiente. Las vacas (*T. saginata*) y los cerdos (*T. solium*) se infectan al ingerir la vegetación contaminada con huevos. 2) En el intestino del animal, la oncosfera eclosiona. 3) Invade la pared del intestino y migran a los músculos estriados donde se desarrollan a cisticerco, puede sobrevivir por años en el animal. Los humanos se infectan al ingerir carne mal cocida o cruda. 4) En el intestino del humano el cisticerco se desarrolla en 2 meses hasta ser adulto y puede sobrevivir por años, la solitaria adulta daña el intestino delgado con su escólex. 5) Reside en el intestino delgado, el gusano adulto mide usualmente 5 m o menos para *Taenia saginata* y 2 a 7 m para *Taenia solium*. 6) Los adultos producen proglótidos que cuando maduran son grávidos, se separan de la *Taenia* y migran al ano, donde se eliminan con las heces.

tado de 4 hasta 90% en los diferentes países. En México, se estima que oscila entre 6 y 22.5% (2). En 6% de los infectados se presenta parasitosis masiva. Las complicaciones secundarias varían de 11 a 67% de los infectados. En 2013, en un estudio en Chiapas, fue la parasitosis entérica más frecuente (10). Es más común en niños. Los adultos que ya sufrieron la infección muestran cierto grado de resistencia. Es una geo helmintiosis, requiere de la tierra para que se forme la fase infectiva para el humano. El *A. lumbricoides* produce alteraciones anatomo-patológicas en su fase de migración (larvas), así como en la fase de estado (adulto); también se presentan alteraciones por migraciones erráticas de larvas y adultos (Figura 2).

En la fase larvaria al atravesar la membrana alveolo capilar, provoca eosinofilia local y sanguínea, fiebre elevada, tos y estertores bronquiales por la presencia de exudado bronquio alveolar, este cuadro es el

síndrome de Löffler o neumonía eosinófila, dura alrededor de 1 semana. En las reinfecciones, sobre todo en niños, existe sensibilización con manifestaciones alérgicas, infiltración pulmonar, ataques asmáticos y edema labial. En la fase de estadio (parásito adulto) por acción patógena mecánica, tóxica, expoliatrix, inflamatoria, traumática o irritativa se presenta síndrome diarreico, anorexia, palidez, pérdida de peso y malestar general. Los gusanos consumen carbohidratos y alimentos que el paciente ingiere. Esta situación y la sustancia inhibitoria de la tripsina que produce *A. lumbricoides* interfieren con la digestión y aprovechamiento de las proteínas que el huésped ingiere en su dieta contribuyendo a la desnutrición e impiden un desarrollo normal, sobre todo en niños. En ocasiones, se presentan parasitosis masivas con cuadros de suboclusión y oclusión intestinal debidas a la acumulación de parásitos, volvulo, invaginación, perforación, apendicitis, diverticulitis, abscesos he-

páticos y obstrucción laringea. Para el tratamiento, los antiparasitarios más adecuados son piperazina, pirantel, mebendazol, albendazol y nitazoxanida. El albendazol se administra a dosis de 400 mg/día en única dosis, si no hay cura se recomienda repetir la dosis a la 3^a semana.

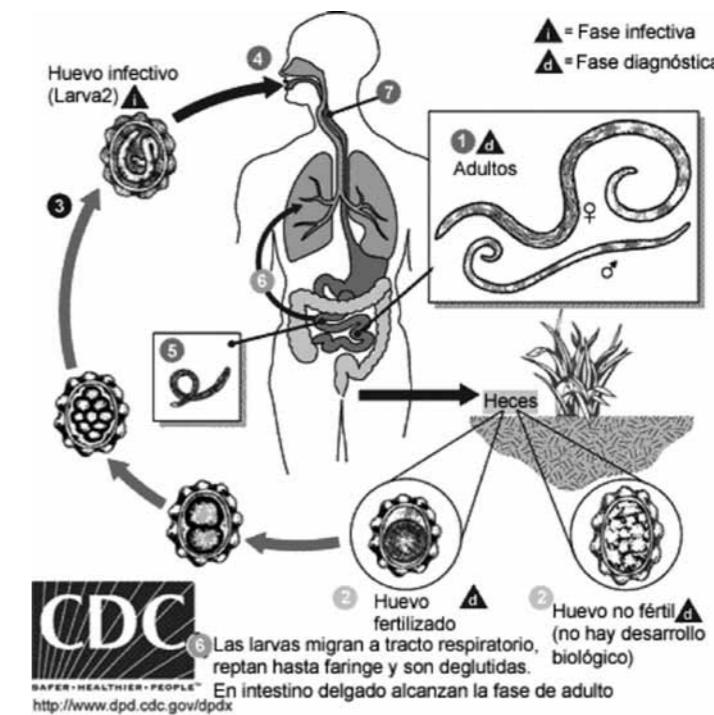
TRICOCEFALOSIS (TRICHURIOSIS)

Producida por el nematodo *Trichuris trichuria*, es más frecuente en niños, afecta a 500 millones de personas en el mundo. Es un geo helminto, para completar su ciclo biológico los huevos requieren estar en tierra durante 3 a 4 semanas a una temperatura de 10 a 31 °C y con más de 50% de humedad relativa ambiental para alcanzar el estadio de huevo larvado o forma infectante para el humano. El hábitat del parásito es el ciego, pero en infecciones masivas llega a invadir todo el colon. El huevo puede mantenerse viable años. La infección ocurre al ingerir huevos larvados de *T. trichuria*. Trascurre 1 mes desde la ingestión del huevo hasta la evacuación de huevos no embrionados en las heces del huésped. El perro

puede ser una fuente de transmisión adicional de tricocéfalos para el humano.

Ocasiona daño al huésped por mecanismos mecánicos y químicos: la penetración en la mucosa intestinal produce micro traumatismos y lesiones en vasos sanguíneos, los gusanos son hematófagos, en niños con desnutrición el parásito contribuye al desarrollo de anemia hipocrómica. Se estima que un tricocéfalo ocasiona una pérdida diaria de 0.005 ml de sangre. Los micro traumatismos incrementan el peristaltismo, lo que favorece la presencia de diarrea, espasmo y cólicos. Se presentan pujo y tenesmo. En infecciones masivas ocasiona prolapse rectal, y suele presentarse un cuadro de disentería, anorexia, astenia, palidez, pérdida de peso, desnutrición y crecimiento deficiente. Aunque no compromete la vida del huésped, si la infección es masiva, la diarrea y la anemia podrían desencadenar la muerte. Las infecciones leves son asintomáticas y el hallazgo de los huevos del helminto confirma el diagnóstico. En infecciones masivas, además del cuadro clínico, el prolapse rectal y los gusanos adheridos a la

Figura 2



Los Ascaris adultos 1) viven en el lumen del intestino delgado. Una hembra puede producir aproximadamente 200 000 huevos por día que son eliminados con las heces. 2) Los huevos sin fertilizar pueden ser ingeridos, pero no son infecciosos. Los huevos fértiles embrionados se convierten en infecciosos después de 18 días a varias semanas. 3) Dependiendo de las condiciones ambientales (óptimo, suelo húmedo cálido y sombreado). 4) Despues de que los huevos infecciosos son deglutiados las larvas eclosionan. 5) Invaden la mucosa intestinal y se llevan vía portal a la circulación sistémica hacia los pulmones. 6) La larva madura en los pulmones (10 a 14 días), penetra las paredes alveolares, asciende por el árbol bronquial a la laringe y es deglutida. 7) Al llegar al intestino se desarrollan a gusanos adultos. Se requieren entre 2 y 3 meses desde la ingestión de los huevos infecciosos a la ovoposición por la hembra adulta. Los gusanos adultos pueden vivir 1 a 2 años.

mucosa establecen el diagnóstico. En el laboratorio encontramos anemia hipocrómica, microcítica y eosinofilia (11). El tratamiento de elección es el mebendazol 200 mg 2 veces al por 3 días, pueden utilizarse albendazol y flubendazol.

PREVENCIÓN DE LAS PARASITOSIS

La presencia de parásitos es un indicador de contaminación fecal de los alimentos y el agua (2). La prevención va desde medidas simples: lavado de manos antes de comer y después de ir al baño, desinfección de agua y hortalizas con soluciones que contengan yodo o cloro, preparación higiénica de los alimentos

con adecuada cocción de éstos, evitar la ingestión de alimentos en la vía pública (5), hervir el agua para preparación de bebidas y lavar adecuadamente los utensilios para comer. Después de defecar, el papel higiénico usado debe ir junto con el agua de la taza del baño y no en los botes de basura; la defecación debe realizarse al menos en letrinas (12). No debemos olvidar el contacto con animales domésticos, que también deben desparasitarse. Es importante considerar que existen a la venta diversos productos desinfectantes para eliminar bacterias, sin embargo, sólo algunos destruyen quistes y ninguno logra destruir huevos de helmintos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kucik C. Common Intestinal parasites. American Family Physician. 2004, March1;69:1161-1168.
2. Sánchez de la B, MA, et al. Parasitosis intestinales en 14 comunidades rurales. Rev Mex Patol Clin. 2011;58(1):16-25.
3. Sánchez-Vega JT, Tay-Zavala J, Guerrero J, et al. Frecuencia de parásitos intestinales en asentamientos humanos irregulares, Revista Facultad de Medicina UNAM. 2000;43(3):80-83.
4. Guerrero T. Parasitosis intestinales en alumnos de la Escuela Nacional Preparatoria de la Universidad Autónoma de México y su relación con el rendimiento escolar. Revista Facultad de Medicina UNAM, 2007;50(5):107-109.
5. Ximénez C, Morán P, Ramos F, et al. Amibiasis intestinal: estado actual del conocimiento. Med Int Mex 2007;23(5):398-407.
6. Medina GR, Rodríguez U. Amibiasis cutánea perianal. Informe de dos casos. Rev Gastroenterol Mex, 2011;76(1):60-63.
7. Davila CE, Vasquez C, Trujillo B, et al. Nitazoxanide compared with quinfamide and mebendazole in the treatment of helminthic infections and intestinal protozoa in children. Am J Trop Med. Hyg. 2002;66(3):251-254.
8. Einarsson E, Showgy M, Staffan GS. An up-date on Giardia and giardiasis. Current Opinion in Microbiology. 2016;34:47-52.
9. Martínez-Gordillo MN, González-Maciel A, Reynoso-Robles R, et al. Intraepithelial giardia intestinalis: a case report and literature review. Medicine. 2014;93(29):e277.
10. Gutiérrez Jiménez J, Torres Sánchez M, Fajardo Martínez L, et al. Malnutrition and the presence of intestinal parasites in children from the poorest municipalities of Mexico. The Journal of Infection in Developing Countries. 2013;7(10):741-747.
11. Stephenson LS, Holland CV, Cooper ES. The public health significance of trichuris trichuria.parasitology 2000;121(suppl1):S73-S95.
12. Guerrero HMT, Hernandez MY, Rada EME et al. Parasitosis intestinal y alternativas de disposición de excreta en municipios de alta marginalidad. Rev Cub Sal Pub 2008;34(2).

Manifestaciones gastrointestinales de la infección por VIH

Dr. Felipe Zamarripa Dorsey

Gastroenterólogo Endoscopista, Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

El tracto gastrointestinal es un sitio común para las infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por VIH. Más de 75% de los pacientes tendrá síntomas significativos relacionados con el sistema gastrointestinal en algún momento en el curso de la infección.

Las concentraciones de células CD4 pueden predecir el agente causal de la complicación en el sida. Las infecciones por gérmenes oportunistas no suelen producirse hasta no haber concentraciones de CD4 por debajo de $100-200 \times 10^6/\text{mm}^3$. En pacientes con conteo de células CD4 mayores de $300 \times 10^6/\text{mm}^3$, una infección oportunista o neoplasia es poco probable, y el manejo de estos pacientes es similar a aquellos pacientes immunocompetentes, pero al caer por debajo de $300 \times 10^6/\text{mm}^3$ el riesgo de patologías por agentes oportunistas se incrementa y deben incluirse en los diagnósticos diferenciales.

Debe hacerse mención que, desde el advenimiento en la década de los noventa de las terapias con medicamentos antirretrovirales altamente activos (TARAE), con la consecuente elevación en los niveles de células CD4 en dichos pacientes, el abordaje de éstos ha cambiado (1).

Sabemos que las manifestaciones gastrointestinales que están causadas en su mayoría por infecciones oportunistas son asociadas con alta mortalidad, desde odinofagia causada por Cándida, la cual disminuye la ingesta de alimentos por parte del paciente hasta Citomegalovirus (CMV) que disminuyen la absorción de nutrientes.

Otro aspecto importante a ser considerado en la evaluación de pacientes VIH positivos con síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios medicamentosos. Muchas de las drogas antirretrovirales usadas en la infección por VIH tienen efectos gastrointestinales importantes (2).

EPIDEMIOLOGÍA

El sida es una epidemia concentrada. Esto quiere decir que los niveles de prevalencia en ciertos grupos de la población son notablemente más altos que en el resto de la población, puesto que la infección no se ha extendido de manera generalizada. Las epidemias concentradas de VIH hablan de la persistencia de ciertas prácticas que aumentan el riesgo de contraer el virus entre las subpoblaciones más afectadas (3).

La epidemia de VIH/sida en México es objeto de observación por parte de distintas entidades del gobierno mexicano. De entre ellas, la más importante es el Centro Nacional para el Control y Prevención del VIH/SIDA (Censida). Desde 1983 a 2014, se habían notificado 228 200 casos de VIH/sida, de los cuales 174 564 personas habían sido declaradas con sida y el resto permanecía como seropositivo. En ese mismo periodo, 95 547 personas habían perdido la vida como consecuencia de este padecimiento. La Ciudad de México y el Estado de México concentran 25% de los casos notificados de sida; mientras que el grupo de edad más afectado en la población es el que se encuentra entre los 20 y los 40 años. En 2014, las entidades que registraron una mayor incidencia en nuevos casos notificados de sida fueron Campeche (16.7), Guerrero (9.9), Quintana Roo (8.6), Chiapas y Yucatán (8.4) (4).

TRANSMISIÓN

En México, la principal forma de transmisión del VIH es a través de la vía sexual. En 2002 se calculó que 90% de las personas que contrajeron el virus lo hizo a través de la exposición por prácticas de riesgo (2). En 2010, el número de casos de sida en personas entre 15 y 29 años que contrajeron el VIH por la vía sexual corresponde a 98.6% del total; aunque entre las mujeres representa 99.1% de los casos, todos a través de relaciones heterosexuales (4).

A partir de la suspensión del comercio de sangre y de la regulación estricta de las normas sanitarias en la materia en 1986, los casos de contagio por transfusión sanguínea han disminuido drásticamente desde 1988, de modo que entre 1996 y 2002 no se había vuelto a registrar un solo caso de contagio en México debido a las transfusiones sanguíneas (2).

EVALUACIÓN GASTROINTESTINAL DEL PACIENTE CON VIH

Requiere una anamnesis correcta, una revisión de la historia clínica de forma detallada, así como los medicamentos consumidos por los pacientes y una exploración física exhaustiva (5).

Se deberá tomar en cuenta el estado inmunológico del paciente, el tratamiento actual, su apego a éste, estado de vacunación y medicamentos para profilaxis. Todo esto ayudará a una orientación diagnóstica correcta y definir si se está ante una manifestación oportunista por el VIH o un efecto secundario del tratamiento (5, 6). La evaluación de los laboratorios es otro tópico importante, ya que puede orientar en muchas patologías, como la hipoalbuminemia que es frecuente y puede ser secundaria a diarrea crónica por enteropatía perdedora de proteínas (7).

Las indicaciones más frecuentes para endoscopías digestivas superiores en pacientes VIH positivos son síntomas esofágicos, dolor abdominal, sangrado digestivo superior, náuseas y vómitos refractarios. En cuanto a las endoscopías digestivas inferiores, las indicaciones más frecuentes son: diarrea crónica, hematoquesia y evaluación de anemia (6, 8).

MANIFESTACIONES ORALES

Micosis asociadas

Candidiasis oral: de todas las micosis orales facilitadas por la infección del VIH, la más común y con mayor significado diagnóstico y pronóstico es la candidiasis oral. Ésta es una micosis superficial producida por levaduras del género *Cándida* (9).

Entre 20 y 94% de los pacientes infectados por el VIH padece candidiasis oral. Junto con el estado de inmunocompromiso, otros factores como la mala higiene oral, el tabaquismo o la xerostomía facilitan el desarrollo de candidiasis. La candidiasis eritematosa, la pseudomembranosa y la queilitis angular son las formas más frecuentes (10, 11).

Candidiasis pseudomembranosa: la candidiasis pseudomembranosa (aguda o crónica) es la forma más clásica. Se caracteriza por la presencia de grumos o placas blancas o blanco-amarillentas de consistencia blanda o gelatinosa que crecen de manera centrífuga y que se pueden eliminar por cepillado,

dejando un área eritematosa, en ocasiones dolorosa. Los grumos pueden aparecer en cualquier localización oral, siendo más comunes en paladar, orofaringe y márgenes linguales. En estos pacientes pueden observarse formas crónicas difíciles de erradicar, situadas en zonas posteriores, como paladar blando, pilares amigdalinos o zonas retromolares. Estas formas pueden acompañarse de dolor, ardor o disfagia (10, 11, 12).

Candidiasis eritematosa: a diferencia de la anterior, clínicamente se aprecian áreas eritematosas, principalmente en el dorso lingual y paladar duro. Esta forma es más común en los estadios iniciales de la infección (10, 13, 14).

Queilitis angular: es una patología labial que muestra un enrojecimiento de las comisuras con aparición de grietas o fisuras y formación de costras, generalmente bilateral. En muchas ocasiones, se trata de una infección mixta por cocos Gram (+) y *Cándida* (15).

Infecciones bacterianas

Tuberculosis oral: las lesiones tuberculosas orales son infrecuentes y generalmente son el resultado de la afectación oral desde focos pulmonares. Las úlceras tuberculosas orales son crónicas, poseen gran tamaño, bordes indurados y presentan un fondo sanguíneo, siendo difíciles de diferenciar del cáncer oral (16, 17).

Virus herpes simple: se manifiesta como una serie de vesículas que se rompen rápidamente, dejando múltiples erosiones redondeadas, bien delimitadas. Generalmente se ulceran y se infectan secundariamente, dejando costras.

Virus de herpes zoster: se observan vesículas y úlceras en lengua, sumamente dolorosas y pruriginosas.

Virus de papiloma humano: en la cavidad bucal se producen papilomas, condilomas e hiperplasia epitelial focal (18).

Citomegalovirus: las úlceras orales aparecen en la mucosa queratinizada y no queratinizada, principalmente en la encía, mucosa vestibular y el paladar. El diagnóstico diferencial de estas úlceras con otras entidades es en ocasiones complicado y suele necesitar la demostración de la presencia del virus (9, 19, 20).

Neoplasias asociadas

Sarcoma de Kaposi (SK): clínicamente, el SK oral asociado al VIH se presenta como una mácula o una tumoración roja o violácea, única o múltiple, que crece con rapidez, pudiendo alcanzar un gran tamaño. Su localización más habitual es el paladar, seguido de la encía, la lengua y la orofaringe. Generalmente, es

asintomático, aunque en ocasiones se ulcera, se sobreefecta y se vuelve doloroso (20).

Linfoma no hodgkin: se presentan como masas firmes o como lesiones ulceradas amplias, persistentes, generalmente indoloras, en paladar o encía. Su diagnóstico se establece mediante el estudio histopatológico.

MANIFESTACIONES ESOFÁGICAS

Infecciones por hongos

Las manifestaciones esofágicas (disfagia y odinofagia) son muy frecuentes en los pacientes infectados por VIH y se observan en no menos de un tercio de los casos en algún momento de la evolución de la enfermedad. En este contexto, los agentes infecciosos más frecuentes son *Cándida albicans*, virus herpes simple, Citomegalovirus y *Mycobacterium tuberculosis* (21).

Cándida albicans: el hongo que con mayor frecuencia infecta el esófago es *Cándida albicans*. Los síntomas característicos de la esofagitis por *Cándidas* son la disfagia y la odinofagia. La intensidad de los síntomas es variable y puede oscilar desde una leve disfagia orofaríngea, hasta una grave dificultad para la deglución con signos de deshidratación y malnutrición. Se caracteriza por presentarse con placas pseudomembranosas adherentes, típicamente blancas. En casos severos, toda la mucosa esofágica puede estar cubierta con una membrana blanca confluente (22).

Infecciones virales

Después de la infección por *Cándida albicans*, las virales ocupan el segundo lugar en orden de frecuencia de las infecciones oportunistas esofágicas en pacientes con sida. Entre ellas, el Citomegalovirus y el virus de Herpes Simple son los más comunes, presentándose clínicamente como se describe a continuación:

- *Citomegalovirus*: es el tercer patógeno más común en pacientes con sida, después de *Pneumocystis carinii* y *Cándida albicans*. Los síntomas incluyen disfagia, odinofagia, dolor retroesternal, hemoptisis y pérdida de peso. Endoscópicamente, se pueden apreciar úlceras solitarias grandes llanas, o discretas lesiones múltiples especialmente en el esófago distal. Además, pueden presentarse como ulceraciones circunferenciales (23).

- *Virus del herpes simple*: tanto el VHS tipo 1 como el tipo 2 son capaces de producir esofagitis, cons-

tituyendo la segunda causa más común de esofagitis infecciosa. Se presenta con odinofagia y disfagia, indistinguible de los síntomas producidos por el Citomegalovirus. Las úlceras producidas por el virus de herpes son usualmente múltiples y pequeñas. Las lesiones esofágicas tempranas son vesículas redondas de aproximadamente 1-3 mm en el tercio medio u esófago distal. Las úlceras pueden ser bien circunscritas con bordes elevados. En infección avanzada, puede ser indistinguible de la producida por *Cándida albicans* con placas blanquecinas ulceradas (24).

Infecciones por bacterias

La esofagitis bacteriana es una entidad que debe ser considerada en cualquier paciente con fiebre y bacteriemia de origen no aclarado, particularmente en individuos con neutropenia secundaria a quimioterapia antineoplásica. Suele tratarse de bacterias procedentes de la flora orofaríngea (*Streptococcus viridans*, *estafilococo*) u otras que infectan con facilidad al enfermo con sida (*Actinomyces*, *Bartonella*, *Nocardia*). La endoscopía suele mostrar una mucosa eritematosa y ulcerada con áreas de hemorragia submucosa y seudomembranas (8).

Neoplasias

- *Sarcoma de Kaposi*: el Sarcoma de Kaposi puede ser la manifestación inicial del síndrome de inmunodeficiencia adquirida hasta en 30% de los casos. La presentación endoscópica del Sarcoma de Kaposi es en forma de placas elevadas moradas o azuladas de diversos tamaños, similar a las que aparecen en piel. Las hemorragias pueden ocurrir en casos de tumores ulcerados y de gran tamaño (25).

- *Linfoma no-hodgkin*: no existen aspectos macroscópicos endoscópicos de los linfomas primarios del tubo digestivo que sean evocadores del tipo histológico o del grado de infiltración de la pared. El aspecto endoscópico puede ser el de una úlcera de gran tamaño que deberá diferenciarse de las virales como el Citomegalovirus y el virus de herpes simple (26).

MANIFESTACIONES GÁSTRICAS

Las infecciones del tracto gastrointestinal en pacientes inmunocomprometidos continúan teniendo una alta morbimortalidad a nivel mundial, a pesar del uso del tratamiento antirretroviral altamente activo. La causa de esto puede ser multifactorial incluyendo poco apego al tratamiento, resistencia bacteriana a

los medicamentos y disminución en la disponibilidad de las drogas.

Citomegalovirus

Pueden producir lesiones tipo gastritis eritematosa inespecífica. Además, se han descrito lesiones nodulares no ulcerativas en cuerpo y fundus, hemorragias subepiteliales localizadas o difusas, petequias confluentes, o erosiones lineales en antró.

Tuberculosis

La infección por Tb en el tracto gastrointestinal generalmente es parte de enfermedad multiorgánica y menos comúnmente como Tb gastrointestinal primaria. El ileo terminal y ciego son los sitios más frecuentes de aparición. También se ha descrito en duodeno, presentándose endoscópicamente como inflamación severa y ulceración de la mucosa del bulbo duodenal distal (27).

Mycobacterium Avium Complex (MAC)

La infección diseminada del *Mycobacterium avium* es una infección oportunista que define el sida que se ve generalmente en pacientes con una cuenta de células CD4 < 50x10⁶/mm³. Los síntomas más comunes incluyen diarrea, fiebre, pérdida de peso y dolor abdominal. Los hallazgos endoscópicos más comunes son: nódulos elevados múltiples de color amarillo, blanquecino o rosado. Además, se puede presentar con ulceraciones, eritema, edema, friabilidad, disminución del patrón vascular, erosiones, nódulos confluentes, estenosis y erosiones aftosas.

Cryptosporidiosis

Puede presentarse de diversas formas, que van desde edema de mucosa leve a gastritis antral severa, con edema de mucosa difuso severo y múltiples erosiones. En otras ocasiones, la mucosa puede estar cubierta de placas blanquecinas y exudativas.

Lieishmaniasis Gástrica

Se caracteriza por presentar edema de mucosa, nodularidad, erosiones superficiales múltiples y úlceras, pero hasta en 45% de los casos la mucosa puede aparecer normal.

Toxoplasma Gondii

Se puede presentar con pliegues gástricos engrosados y como úlcera en fundus y cuerpo gástrico.

Treponema Pallidum

Se caracteriza endoscópicamente por eritema antral difuso y edema, mucosa friable, pliegues gástricos

engrosados, lesiones polipoideas y ulceraciones serpiginosas (27, 28).

Criptococcosis gastrointestinal

Endoscópicamente se pueden observar, a nivel gástrico, múltiples nódulos bien circunscritos, teniendo algunas erosiones centrales, semejantes a pólipos inflamatorios, así como áreas focales de gastritis con erosiones centrales en el cuerpo gástrico. En el duodeno se pueden observar múltiples lesiones tipo placas blancas en la primera y segunda porciones, que asemejan las lesiones de *Cándida albicans* en esófago.

NEOPLASIAS

Sarcoma de Kaposi

Las lesiones de mucosa tanto en estómago como en duodeno se presentan como máculas rojas o violáceas. Las lesiones grandes pueden ser nodulares o ulcerativas.

Linfoma no Hodgkin

Es más frecuente en estómago que en esófago, y su presentación endoscópica es similar en ambos sitios, en forma de masa o como infiltración de la mucosa tipo úlcera.

Hemorragias digestivas altas

Las hemorragias digestivas superiores son mucho más frecuentes que las inferiores. En pacientes con sida, las hemorragias digestivas pueden ser consecuencia de alguna patología relacionada con la infección por VIH (Citomegalovirus, Sarcoma de Kaposi, úlceras esofágicas idiopáticas, entre otras) o por causas no relacionadas con la infección por VIH (úlcera péptica, hipertensión portal, síndrome de Mallory-Weiss, por ejemplo) (26, 28).

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS BAJAS

Las infecciones del intestino delgado y del grueso constituyen los problemas gastrointestinales más representativos de los pacientes con infección por VIH, habitualmente se manifiestan por diarreas, dolor abdominal, fiebre ocasional y, en los casos graves, pérdida ponderal. Además de las infecciones secundarias específicas, los enfermos pueden sufrir un síndrome de diarreas crónicas en el que no se ha encontrado ningún agente específico, aparte del VIH; este cuadro suele conocerse como enteropatía del sida o del VIH. Se trata de un trastorno clínico parecido a la gastroenterocolitis crónica que cursa con diarreas de más de un mes de evolución. El estudio histológico del intestino delgado muestra una atrofia

de bajo grado de la mucosa con una disminución de mitosis, lo que sugiere un estado de hiporregeneración. A menudo, presentan un descenso o ausencia de lactasa en el intestino delgado y malabsorción con la consiguiente pérdida de peso.

Diarreas infecciosas

La diarrea es una causa de morbimortalidad significativa en pacientes VIH positivos y con sida. Los microorganismos asociados con diarrea en pacientes VIH positivos se pueden agrupar en tres categorías:

1. Patógenos habituales: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*
2. Patógenos oportunistas: Citomegalovirus, Adenovirus, Virus de Herpes Simple, *Mycobacterium avium complex*
3. Patógenos cuestionables: Espiroquetas intestinales, *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*.

- Diarrea por Citomegalovirus: los hallazgos endoscópicos inferiores van desde úlceras grandes penetrantes hasta úlceras superficiales pequeñas, hemorragias submucosas, colitis leve en parches, o incluso mucosa normal, con biopsias positivas.
- Diarrea por Adenovirus: la apariencia colonoscópica es variable, y usualmente se limita a eritema leve, granos finos o sangrados por contacto de la mucosa.

• Diarrea por Virus del Herpes Simple: produce lesiones perianales que son típicamente úlceras cutáneas crónicas, acompañadas de proctitis que se pueden manifestar como dolor ano-rectal severo, tenesmo, estreñimiento y linfadenopatía inguinal. A la endoscopía, las lesiones se presentan inicialmente como vesículas pequeñas que progresan a erosiones que frecuentemente confluyen en úlceras difusas.

• Diarrea por *Mycobacterium Avium*: la infección del tracto gastrointestinal con *Mycobacterium avium - intracellulare*, usualmente en la presencia de enfermedad diseminada, se asocia a diarrea, dolor abdominal, malabsorción, pérdida de peso y fiebre con o sin sudores nocturnos. Los cambios observados en la mucosa, incluyen eritema, edema, friabilidad, y en algunos casos, erosiones pequeñas y nódulos blancos finos.

Hemorragia digestiva baja

Las hemorragias digestivas inferiores son causadas primordialmente por patologías asociadas a VIH, incluyendo colitis por Citomegalovirus, úlceras colónicas idiopáticas, y sarcoma de Kaposi intestinal. La presencia del sarcoma de Kaposi se puede reconocer en la evaluación colonoscópica por la presencia de nódulos oscuros azulados levemente elevados rodeados de mucosa de apariencia sana. Cuando es tomada por la pinza de biopsia, la mucosa no parecerá estar "adherida" y puede ser fácilmente removida de las capas de submucosa subyacentes (27, 28).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. May G.R. Gastrointestinal Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection, in First Principles of Gastroenterology: The Basis of Disease and an Approach to Management.
2. Bennett J, Dolin R, Martin J, et al. Principles and Practice of Infectious Diseases 8, 2015, Elsevier Inc.
3. Onusida, 2008a, p. 100.
4. Censida, 2010^a
5. Mark F, Lawrence S, Friedman, et al. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10th Ed.
6. Vui Heng C, Chee Chian L. Human immunodeficiency virus and endoscopy: experience of a general hospital in Singapore [abstract]. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2005;20:722-726.
7. Challacombe S, Coogan M, Williams D. Overview of the Fourth International Workshop on the Oral Manifestations of HIV Infection [abstract]. Oral Dis 2002;8:9-14.
8. Ramírez A, Esquivel P, Ponce de León S. Prognostic value of oral candidosis and hairy leukoplakia in 111 Mexican HIV-infected patients [abstract]. J Oral Pathol Med 1996;25:206-11.
9. Fine D, Tofsky N, Nelson E, et al. Clinical implications of the oral manifestations of HIV infection in children [abstract]. Dent Clin North Am 2003;47:159-74.

10. Delgado W, Aguirre J. Las micosis orales en la era del sida [abstract]. Rev Iberoam Micol 1997;14:14-22.
11. Hodgson T, Rachanis C. Oral fungal and bacterial infections in HIV-infected individuals: an overview in Africa [abstract]. Oral Dis. 2002;8:80-7.
12. Ceballos S, Aguirre J, Bagán J. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population [abstract]. J Oral Pathol Med 1996;25:523-6.
13. Mignogna M, Muzio L, Favia G, et al. Oral tuberculosis: a clinical evaluation of 42 cases [abstract]. Oral Dis 2000;6:25-30.
14. Anil S, Ellepola A, Saramanayake L, et al. Tuberculous ulcer of the tongue as presenting feature of pulmonary tuberculosis and HIV infection [abstract]. Dent Gent 2000;48:458-61.
15. Bixquert Jimene M, Medina Chuliá. Manifestaciones Digestivas del SIDA en: Tratamiento de las Enfermedades Gastrointestinales. Asociación Española de Gastroenterología. Segunda Edición.
16. Birnbaum W, Hodgson T, Reichart P, et al. Prognostic significance of HIV-associated oral lesions and their relation to therapy [abstract]. Oral Dis 2002;8:110-4.
17. Ramos C, Echeverría T, Romero J, et al. Manifestaciones Buceales Asociadas a Pacientes con Virus de Inmunodeficiencia (VIH) y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Revista de la Sociedad Médico Quirúrgica del Hospital Pérez de León 2000;31(1):9-16.
18. Baehr P, McDonald G. Esophageal infections: Risk factors, presentation, diagnosis and treatment [abstract]. Gastroenterology 1994;106:509-32.
19. Pappas P, Kaufman C, et al. Clinical Practice Guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America [abstract]. CID 2009;48:503-35.
20. Sanchez J, Hernandez A, Sobrino S, et al. Clinical manifestations and endoscopic characteristics of Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome [abstract]. Rev Gastroenterol Mex. 2005 Oct-Dec;70(4):416-23.
21. Weeratunge C, Bolivar H, Anstead G, et al. Primary esophageal lymphoma: a diagnostic challenge in acquired immunodeficiency syndrome--two case reports and review [abstract]. South Med J. 2004 Apr;97(4):383-7.
22. Monkemuller K, Lezenby A, Lee D, et al. Occurrence of gastrointestinal opportunistic disorders in AIDS despite the use of highly active antiretroviral therapy [abstract]. Dig Dis Sci. 2005 Feb;50(2):230-4.
23. Klaus-E M, Martin O. Gastric Disease in AIDS [abstract]. Tech Gast Endosc 2002;4(2):66-70.
24. Hsin-Yun S, Mao-Yuan C, Ming-Shiang W, et al. Endoscopic appearance of GI mycobacteriosis caused by the Mycobacterium avium complex in a patient with AIDS: case report and review [abstract]. Gastrointest Endosc 2005;61(6):775-9.
25. Naga C, Mel-Wilcox C, Hasrdy-T H, et al. Endoscopic features of gastrointestinal cryptococcosis in AIDS [abstract]. Gastrointest Endosc 1997;45(3):315-317.
26. Rungsun R, Pinit V. Endoscopy in HIV Infected Patients [abstract]. J Med Assoc Thai 2001;84(supl 1):S26-S31.
27. USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus [abstract]. 2001.
28. Sánchez M, Bouza E, Muñoz P. SIDA. Infecciones Bacterianas y Parasitosis [abstract]. Medicine 2002;8(73):3933-40.

Gastroenteritis infecciosas: ¿existe beneficio de la antibioticoterapia?

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui

Jefe del Servicio de Endoscopía
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
Morelia, Michoacán, México

Las infecciones gastrointestinales son la causa más frecuente de diarrea aguda, con mayores índices de morbilidad y mortalidad en los extremos de la vida (<4 y >70 años) y en pacientes inmunocomprometidos. Su incidencia es mayor en los países en vías de desarrollo.

Existe poca evidencia publicada en relación con la incidencia de diarrea aguda, estudios de Canadá y Europa occidental han reportado una incidencia anual de entre 0.1 y 3.5 episodios por persona/año (1). En nuestro país, estudios realizados hace algunos años en poblaciones semiurbanas y rurales mostraron que en población pediátrica se presentan más de 4 episodios de diarrea aguda por año, cifra que disminuye hacia la adolescencia y la edad adulta (2). Según estimaciones de la OMS y UNICEF reportadas de las guías de diarrea aguda de la OMG (3), se presentan alrededor de dos mil millones de casos de diarrea a nivel mundial cada año.

Se define como diarrea aguda a la presencia de tres o más evacuaciones líquidas en 24 horas, con una duración menor a 14 días. En las gastroenteritis infecciosas (GEI), además de la diarrea, suelen presentarse otras manifestaciones gastrointestinales como náusea, vómito, dolor tipo cólico, distensión abdominal, borborigmos, flatulencia y de acuerdo con la etiología puede existir sangrado y síntomas rectales (pujo, tenesmo y urgencia). También puede acompañarse de fiebre, cefalea y síntomas generales.

La etiología de las GEI es variada y habitualmente la vía de transmisión es fecal-oral, por lo que el agua y alimentos contaminados son el principal vehículo. La GEI puede deberse a virus, bacterias, toxinas bacterianas y más raramente parásitos. La causa más frecuente en edad pediátrica es la viral, principalmente *rotavirus* ($\pm 50\%$) y con menor frecuencia *adenovirus* y *E. Coli enterotoxigenica* (ECET).

La diarrea del viajero suele presentarse en individuos que se trasladan de países desarrollados a

zonas más insalubres y de menor desarrollo. ECET es la etiología más frecuente relacionada con esta entidad, aunque también puede deberse a otros gérmenes como *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Aeromonas* y *Rotavirus*. En menor grado ($<10\%$) puede asociarse a parásitos como *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* o *Cryptosporidium parvum*.

En nuestro medio, la intoxicación alimentaria es una de las principales causas de diarrea aguda. En la Tabla 1 se muestran los agentes bacterianos que, ya sea por colonización intestinal o por efecto de enterotoxinas, se asocian con mayor frecuencia a esta entidad (4).

Diagnóstico: ante un caso de diarrea aguda, es de suma importancia la evaluación clínica inicial, ya que ésta será la guía para un tratamiento adecuado y oportuno. Debe interrogarse sobre antecedentes relevantes de viaje a zona de riesgo, exposición a agua o alimentos con probabilidad de contaminación, o bien, casos cercanos (familia, trabajo) con diarrea aguda, ya que esto puede orientar hacia la posible etiología.

La forma de presentación clínica, el número y características de las evacuaciones, la presencia de sangre, vómito, fiebre y/o repercusión en el estado general del enfermo, permitirán evaluar la gravedad, inferir posible agente patógeno, decidir la necesidad de estudios diagnósticos y normar la conducta terapéutica inicial.

Considerando que un buen número de casos de diarrea acuosa se auto-limitan dentro de las primeras 48 a 72 horas, las guías de manejo de diferentes agrupaciones médicas (3, 5, 6), consideran innecesaria la realización rutinaria de exámenes de laboratorio en este lapso. Por tanto, los pacientes que requerirán estudios son aquellos en los que la diarrea se prolongue por más de 7 días, los que se presenten con enfermedad más grave, con deshidratación, sangre en las evacuaciones, fiebre persistente, o

bien, sujetos inmunodeprimidos. También deberá considerarse estudiar a los enfermos cuando se considere riesgo de contagio o de brote epidémico.

La elección de estudios diagnósticos dependerá de la forma de presentación clínica, de los antecedentes y sospecha del posible agente etiológico. Los métodos con microscopía de luz para la detección de parásitos o la citología de moco intestinal podrán ser utilizados en casos más graves, con diarrea muco-sanguinolenta, fiebre, deshidratación y/o malestar general, para definir la posible causa, sin embargo, estos métodos diagnósticos con frecuencia resultan negativos, requieren de técnica compleja y experiencia del observador, además de que con frecuencia resultan negativas.

Los coprocultivos y más recientemente la aparición de técnicas moleculares para la detección de抗ígenos específicos en heces, permiten hacer el diagnóstico diferencial entre bacterias, virus y protozoarios (7, 8, 9). Sin embargo, estas pruebas son costosas, requieren tiempo y no siempre se encuentran disponibles.

Considerando lo anterior, resulta de suma importancia la evaluación clínica inicial, con interrogatorio dirigido a posible consumo de agua o alimentos contaminados, viajes recientes u otras entidades relacionadas con diarrea aguda.

Desde el punto de vista terapéutico, e intentando contestar la pregunta que da origen a este capítulo, puede decirse que el uso de antibióticos de manera rutinaria en manejo inicial de la diarrea aguda con sospecha de GEI, no está justificado, a menos de que exista evidencia sólida del posible agente etiológico.

Por tanto, la rehidratación es el objetivo terapéutico inicial en el tratamiento de la diarrea aguda por GEI. En la actualidad y prácticamente de manera universal, se dispone de múltiples soluciones hidroelectrolíticas balanceadas para hidratación oral (10, 11) e intravenosa. La hidratación oral debe indicarse en pacientes con diarrea leve o moderada, sin vómitos persistentes o datos de deshidratación grave. En enfermos ancianos, inmunocomprometidos o cuando se sospecha diarrea del viajero tipo coleriforme, la vigilancia debe ser estrecha y se recomienda hidratación intravenosa suficiente para mantener un estado hemodinámico adecuado y prevenir complicaciones. Con una rehidratación vigorosa y oportuna, principalmente en grupos de riesgo, se ha observado reducción en los índices de morbilidad y mortalidad hasta de 50%, principalmente en los países en vías de desarrollo (12).

Se han realizado múltiples trabajos evaluando el efecto de diferentes cepas probóticas en gastroenteritis infecciosa. Se considera como probótico a un

microorganismo, sin efectos patogénicos, que administrado en cantidades adecuadas, brinda efectos benéficos para la salud. Debe ser viable posterior a ser ingerido, estable en ácido y bilis, alcanzar el objetivo tisular, favorecer respuesta inmune y bloquear la colonización de patógenos. Los análisis de eficacia de probóticos en casos de diarrea aguda en adultos no han demostrado evidencia que soporte su uso, excepto en casos de enfermedad asociada a antibióticos (*S. boulardii* y *L. rhamnosus GG*). Algunas cepas específicas se encuentran en investigación y en niños se ha documentado reducción en la intensidad de la diarrea con *L. reuteri*, *L. rhamnosus GG*, *L. casei* y *Saccharomyces boulardii* (13).

El uso de medicamentos antidiarréicos en GEI no se justifica en casos de diarrea leve a moderada. En casos de diarrea intensa puede utilizarse subsalicilato de bismuto, que es seguro, ayuda a reducir el número de evacuaciones y en diarrea del viajero contribuye a que los cuadros leves a moderados sean menos incapacitantes.

El racecadotril, inhibidor específico de encefalina intestinal, ha mostrado utilidad en control de la diarrea aguda en niños y adultos (14).

La loperamida es un potente antidiarréico con efecto en contractilidad intestinal, que reduce el flujo intraluminal de líquidos e incrementa la absorción. Su uso está indicado en diarrea aguda intensa o diarrea del viajero tipo coleriforme y puede asociarse a antibióticos. Debe evitarse su uso en casos donde se sospeche diarrea inflamatoria por gérmenes enteroinvasivos (ej. *Shigella*), ya que puede prolongar la enfermedad y favorecer complicaciones. Su uso por tiempo mayor al justificado y en dosis altas puede favorecer constipación post-tratamiento (15).

Como se ha comentado previamente, la mayoría de los cuadros de GEI aguda son autolimitados, de etiología viral o alimentaria (toxinas bacterianas) y solo se requiere rehidratación adecuada, sin necesidad de dar antibióticos. Sin embargo, existen cuadros de diarrea aguda inflamatoria, causada por agentes patógenos enteroinvasores, en los que el curso clínico puede prolongarse por más de una o dos semanas. Si hay fiebre, sangre en las evacuaciones o deterioro del estado general, deberán realizarse estudios para corroborar la etiología e instaurar el tratamiento adecuado.

A continuación se resumen las recomendaciones de guías de manejo recientes, en relación con el uso de antibióticos para GEI, de acuerdo con el agente causal.

En la diarrea del viajero por ECET, las fluorquinolonas son el tratamiento de elección, la dosis recomendada de ciprofloxacina es de 500 mg x2, de 1 a

3 días, o levofloxacina 500 mg x1, de 1 a 3 días. Ante la sospecha de *Campylobacter* y debido a los elevados índices de resistencia a fluorquinolonas, se recomienda el uso de Azitromicina con dosis única de 1 gr, o 500 mg x1 x 3 días.

La Azitromicina a dosis de 500 mg x2 x 3 días, también ha mostrado utilidad en casos de diarrea aguda por *Shigella sp.* y *Campylobacter*, incluyendo a cepas resistentes a fluorquinolonas.

En los últimos años, se ha considerado a *E. Coli* diarreogénica como la etiología bacteriana más frecuente de GEI en el mundo occidental. El tratamiento recomendado es la Azitromicina 500 mg x2 x3 días y como alternativa se puede utilizar la Rifaxamina, un antibiótico no absorbible que ha mostrado eficacia similar a Azitromicina en estudios comparativos, la dosis sugerida es de 200mg x3 x 3 a 4 días.

En la mayoría de las etiologías bacterianas el tratamiento con dosis única o por tres días es suficiente, con o sin antidiarréicos para controlar el cuadro agudo, en la GEI por *Shigella dysenteriae* (productora de toxina Shiga) se ha visto que el tratamiento por 5 días es superior al de tres días o a una sola dosis. Originalmente, se recomendaba el tratamiento con ampicilina o sulfametoazol(trimetoprim) (SMX/TMP), pero el aumento en los índices de resistencia a estos antibióticos ha hecho que la azitromicina se posicione como el tratamiento de elección (16).

La necesidad de utilizar antibióticos en algunos casos de GEI conlleva riesgos, principalmente con el uso de fluorquinolonas se pueden presentar casos de diarrea aguda por *C. difficile*, haciendo necesario el uso de metronidazol a dosis de 500mg x3 x 10 días para su control.

Otro aspecto a considerar en la diarrea del viajero son los cambios en la composición de la microbiota intestinal por viajes repetidos a ciertos destinos, lo que puede incrementar el riesgo de colonización por Enterobacteriaceae productoras de β-lactamasa o de carbapenamasa. Esto puede ocurrir hasta en 80% de viajeros que se automedian con antibióticos y contribuye a la diseminación de enterobacterias resistentes (17).

En casos de diarrea aguda por causas parasitarias, está plenamente justificado el uso de antibió-

ticos. En casos de disentería amibiana el tratamiento de elección son los nitroimidazoles (metronidazol o tinidazol) a dosis de 500 mg x3 x 10 días, el mismo esquema se utiliza para la infección por Giardia o se puede indicar como alternativa la nitazoxanida a dosis de 500 mg x2 x 6 días. En Criptosporidiosis también se emplea nitazoxanida como fármaco de elección.

En infección por Cyclospora o Isospora el tratamiento de elección es SMX/TMP a dosis de 800/160 mg x2 x 7 a 10 días, debiendo duplicarse dosis y prolongar a 10 o 14 días la duración en pacientes con SIDA. La microsporidiosis deberá manejarse con Albendazol 400 mg x2 x 3 semanas.

En resumen, las GEI tienen etiología variada, las bacterias no invasivas, los virus y las toxinas bacterianas que contaminan agua y/o alimentos son la causa más frecuente, los cuadros habitualmente son autolimitados y deben manejarse con hidratación oral vigorosa y en general no requieren de antibióticos.

En diarrea del viajero es muy importante evaluar historia de viajes recientes y la forma de presentación clínica que permita definir posible agente etiológico e instaurar tratamiento. El empleo de estudios diagnósticos se justifica al inicio en infecciones de curso más agresivo con diarrea sanguinolenta, fiebre, dolor abdominal y malestar general durante las primeras dos semanas. La prescripción de antibióticos en este escenario deberá guiarse por antecedentes y forma de presentación clínica.

Recuérdese que un número importante de GEI se autolimitan y sólo requieren de hidratación, en ocasiones fármacos antidiarréicos y sintomáticos. Finalmente, se deben tener en cuenta los riesgos del uso indiscriminado de antibióticos sin una indicación precisa, tanto por las modificaciones en la microbiota intestinal como por la posibilidad de precipitar resistencias bacterianas.

Estudios especiales como coprocultivo, detección de抗ígenos en heces o procedimientos endoscópicos, se justifican en casos de diarrea con sangre por más de 14 días, con fiebre, dolor abdominal, deterioro progresivo y mala respuesta a medidas de hidratación y sintomáticos durante la primera semana.

Tabla 1. Gérmenes causantes de diarrea aguda por consumo de alimentos y agua contaminados

Colonización intestinal (Incubación – horas)	Ingesta de enterotoxinas (Incubación – Horas)
<i>Salmonella</i> sp	(12 – 48)
<i>Campylobacter jejuni</i>	(48 – 160)
<i>Vibrio parahemolyticus</i>	(2 – 48)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	(2 – 150)
<i>Clostridium perfringens</i>	(8 – 22)
<i>Staphylococcus Aureus</i>	(2 – 6)
<i>Bacillus cereus</i>	(1 – 2)
<i>Clostridium botulinum</i>	(18 – 36)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States – Major Pathogens. *Emerg Infect Dis* 2011;17:7-15.
2. Cravioto A, Reyes RE, Ortega R, et al. Prospective study of diarrhoeal disease in a cohort of rural mexican children: incidence and isolated pathogens during the first two years of life. *Epidem Inf* 1988;101:123-134.
3. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:12-20.
4. Uscanga L. Diarrea aguda. Villalobos-Gastroenterología. 6^a edición 2012;Cap.13:72-76.
5. Barr W & Smith A. Acute Diarrhea in adults. *Am Fam Physician* 2014;89(3):180-189.
6. Riddle MS, DuPont HL & Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol* 2016;111:602-622.
7. Dumbar SA. Molecular revolution entering GI diagnosis testing. *Med lab Obs* 2013;45:28.
8. Humphries RM & Linsscot AJ. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:3-31.
9. Bucha BW, Olson WJ, Pezewski M, et al. Clinical evaluation of real time PCR assay for identification of *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* (*Campylobacter jejuni* and *C. coli*), and shiga toxin-producing *Escherichia Coli* isolates in stool specimens. *J Clin Microbiol* 2013;51:4001-4007.
10. Baker LB & Jeukendrup AE. Optimal composition of fluid replacement beverages. *Compr Physiol* 2014;4:575-620.
11. Binder HJ, Brown I, Ramakrishna BS et al. Oral rehydration therapy in de second decade of the twenty-first century. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:376.
12. Victora CG, Bryce J, Fountaine O et al. Reducing deaths from diarrhea through oral rehydration therapy. *Bull World Health Organ* 2000;78:1246-1255.
13. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11).CD003048.
14. Wang HH, Shie MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J Gastroenterol* 2005;11:1540-1543.
15. Riddle MS, Arnold S, Tribble DR. Effect of adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1007-1014.
16. Christopher PR, David KV, John SM, et al. Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane database Syst Rev* 2010;CD006784.
17. Connor BA & Keystone JS. Antibiotic self-treatment of travelers' diarrhea: helpful or harmful? *Clin Infect Dis* 2015;60:847-848.

Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado

Dr. Ramón Carmona Sánchez, AGAF

Unidad de Medicina Ambulatoria "Christus Muguerza"
San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

grada bacteriana del colon al intestino delgado (2). La alteración en uno o más de estos factores favorecerá la generación de sobre población bacteriana.

DEFINICIÓN

El estado actual del conocimiento nos ha obligado a familiarizarnos con el uso de nuevos términos (3). Microbiota se refiere la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas, incluso más que el suelo, el subsuelo y los océanos. El microbioma humano se refiere a la población total de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano, incluyendo el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel. La disbiosis se refiere a alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios y esta condición se ha asociado con múltiples afecciones como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica, entre otras.

En contraste con los términos anteriormente mencionados, no existe una definición universalmente aceptada para el sobrecrecimiento o sobre población bacteriana (SPB). Algunas definiciones se restringen a valores cuantitativos, otras hacen referencia al tipo de gérmenes encontrados y otras incluyen las consecuencias del trastorno en la definición. La definición de SPB más aceptada se basa en el cultivo cuantitativo del aspirado yeyunal y se refiere a la detección de 10^5 o más, unidades formadoras de colonias (UFC) por mL del líquido aspirado (4-6). Sin embargo, algunos expertos establecen la presencia de SPB cuando se detectan 10^3 o más UFC/mL del aspirado yeyunal, particularmente en presencia de coliformes (7,8). Algunos otros autores han definido la SPB como la evidencia, clínica o por laboratorio,

de mala digestión o malabsorción asociada a un incremento en el número de bacterias en el intestino delgado (9).

FACTORES ETIOLÓGICOS Y FISIOPATIGENIA

La SPB habitualmente es el resultado de la combinación de diversos factores, tales como alteraciones estructurales del tracto digestivo, trastornos de la motilidad o abatimiento de los mecanismos de defensa intestinal. Comúnmente, se observa una participación variable de cada uno de ellos en el desarrollo de la sobre población bacteriana.

Entre las anormalidades estructurales que pueden condicionar SPB destacan los divertículos, las estenosis, las fistulas, la incompetencia de la válvula ileocecal y las consecuencias de procedimientos quirúrgicos gastrointestinales como las anastomosis, el síndrome de asa ciega y las vagotomías. La importancia del complejo motor migratorio y su efecto de remoción del contenido intestinal destaca por su ausencia en enfermedades como la neuropatía diabética, el hipotiroidismo, la esclerosis sistémica, el lupus y la enfermedad de Parkinson. Los mecanismos de defensa intestinal se ven alterados en trastornos poco frecuentes como la hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, en la hiperplasia nodular linfoides y en la leucemia linfocítica crónica. La hipocloridria causada por el consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se ha asociado al desarrollo de síntomas intestinales y SPB, principalmente cuando su uso es prolongado (10). Aunque los IBP se han asociado a un mayor riesgo estadístico de desarrollar SPB, esto sólo ocurre cuando el diagnóstico se establece mediante el cultivo cuantitativo y no cuando se emplean pruebas de aliento (11). El impacto real de estos fármacos en la generación de SPB se desconoce, pero la recomendación general no es evitar estos fármacos, sino propiciar su uso apropiado (12).

Finalmente, diversas enfermedades en las que uno o varios de estos factores intervienen en forma variable se asocian al desarrollo de SPB. Tal es el caso del esprue tropical, la enfermedad celiaca, algunos casos de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la colágena, cirugía gástrica e intestinal, intestino corto, pancreatitis crónica y cirrosis hepática.

DATOS CLÍNICOS EN LA SPB

La SPB ha dejado de ser considerada solamente como un cuadro de diarrea crónica asociada a malabsorción y desnutrición, para convertirse en una anormalidad que acompaña a una gran variedad de

condiciones clínicas, y que incluso puede observarse en sujetos asintomáticos. Se reconoce que la SPB causa múltiples síntomas, algunos de los cuales son comunes a otras enfermedades digestivas. Por esta razón, el reto actual no sólo es reconocer este trastorno, sino identificar su verdadero papel en el cuadro clínico general del paciente y evaluar si se trata sólo de un epifenómeno.

Los síntomas de la SPB pueden dividirse en aquellos relacionados con la malabsorción de nutrientes y metabolitos, con las consecuencias nutricionales de la malabsorción y con los efectos sistémicos de la inflamación intestinal y la activación inmune (1).

Entre los síntomas relacionados con la malabsorción de nutrientes y metabolitos destacan la distensión y el malestar abdominal, la flatulencia, la diarrea crónica y recurrente, así como la esteatorrea. La deficiente absorción de vitaminas liposolubles puede llevar al desarrollo de osteoporosis, osteomalacia e hipocalcemia por malabsorción de la vitamina D. También se han informado casos de neuropatía y alteración de la función de los linfocitos T por deficiencia de vitamina E y ceguera nocturna por deficiencia de vitamina A. Por lo contrario, los niveles de vitamina K habitualmente son normales en los pacientes con SPB debido a la síntesis bacteriana de menaquinona o vitamina K₂.

Entre los signos que se pueden desarrollar como consecuencias nutricionales de la malabsorción destacan la pérdida de peso, el retraso en el crecimiento de los niños y la anemia. La anemia relacionada con la SPB puede dar alteraciones dismórficas de los glóbulos rojos al ser multifactorial, ya que involucra la deficiencia de hierro y vitamina B₁₂. Es muy raro que en la anemia participe la deficiencia de folatos, ya que las bacterias los sintetizan y están disponibles para el huésped.

Finalmente, la SPB puede asociarse a síntomas sistémicos que suelen ser crónicos y de intensidad variable. Los pacientes con SPB informan la presencia de dolor corporal, artralgias y fatiga con relativa frecuencia. Al menos un estudio ha informado que los enfermos con fibromialgia tienen mayor frecuencia de SPB que los controles (13). Esto parece explicarse, al menos en parte, por el incremento en la permeabilidad intestinal que se ha detectado en estos enfermos y se asocia a la SPB (14). En casos con malabsorción grave pueden observarse rosácea, polineuropatía periférica, degeneración de la médula espinal, además de tetanias y alteraciones del metabolismo óseo por deficiencia de vitamina B₁₂.

La intensidad y frecuencia de los síntomas pueden variar ampliamente y mimetizar al síndrome de

intestino irritable (SII), de la misma forma como muchos pacientes con SPB pueden cumplir con los criterios clínicos de SII (15). La SPB puede sobreponerse al SII y desempeñar un papel en sus manifestaciones clínicas. Diversos estudios han sugerido que los pacientes con SII tienen una mayor probabilidad de tener SPB y la prevalencia de SPB en pacientes con SII se ha informado en un amplio intervalo cuya variación a la definición del trastorno y a la metodología empleada (28 a 84% con la prueba de aliento con lactulosa, 2 a 31% con la prueba de aliento con glucosa y 2 a 6% con base en cultivos) (16). Estos hallazgos han permitido desarrollar una línea de tratamiento en el SII mediante el empleo de antibióticos no absorbibles (17, 18). Actualmente, se considera que, aunque hay evidencias que sugieren una mayor probabilidad de SPB en SII, no se justifica recomendar el uso rutinario de las pruebas de aliento para diagnosticar SPB en síndrome de intestino irritable.

DIAGNÓSTICO

No existe acuerdo generalizado acerca de cuál es la prueba patrón ("estándar de oro") en el diagnóstico de SPB (7). Esto se debe a que los tres métodos disponibles tienen deficiencias que impiden considerarlos así: el cultivo cuantitativo del aspirado duodenal, la prueba de aliento con medición del hidrógeno espirado o la prueba terapéutica.

Algunos expertos consideran que el cultivo cuantitativo del aspirado intestinal es la mejor prueba, pero las principales limitaciones de este método son su invasividad, riesgos y altos costos inherentes a la realización de una endoscopía, a la que hay que sumar los costos del catéter estéril y del cultivo. Se considera una prueba poco reproducible, ya que implica la posibilidad de contaminación, la resistencia de algunas cepas bacterianas al cultivo y la distribución irregular de las bacterias en la luz intestinal, lo que puede causar errores de muestreo que se reflejan en resultados falsos negativos (19). Además, no existe consenso acerca de qué se considera una muestra representativa (p. ej., sitio de la toma, cantidad apropiada, forma adecuada para manejar la muestra) e, idealmente, se requiere una infraestructura dedicada para el uso sistemático de técnicas de cultivo para anaerobios.

Las pruebas de aliento que miden los gases exhalados, producto del metabolismo de las bacterias luego de la ingestión de diversos carbohidratos, se han utilizado como una alternativa segura, accesible y económica para el diagnóstico de SPB. La detección de dióxido de carbono, hidrógeno y metano, productos de la fermentación bacteriana de diversos

sustratos, permite estimar en forma indirecta la carga bacteriana en el intestino delgado (20). Los equipos se han simplificado y su costo se ha reducido en forma importante.

Figura 1. Monitor portátil de hidrógeno espirado (Gastrolyzer®, Bedfont)



Sin embargo, las pruebas de aliento también tienen limitaciones. Antes de la realización de estas pruebas es necesario considerar diversos factores que en la práctica pueden alterar el resultado (Tabla 1). En la mayoría de los casos, las pruebas de aliento no pueden distinguir si los gases exhalados son producto del metabolismo de los sustratos en el intestino delgado o en el colon, especialmente cuando se usan aquellos que no se absorben o se absorben de forma incompleta (p. ej., ácido glicocálico, d-xilosa, sorbitol y lactulosa). La glucosa se absorbe casi por completo en el intestino delgado proximal y no alcanza el colon, por lo que un ascenso de los gases producidos por el metabolismo bacteriano se considera una señal más fiel de SPB, con una sensibilidad y especificidad de 62 y 78%, respectivamente, en comparación con el cultivo de aspirado yeyunal (19). Existen varias condiciones clínicas que pueden afectar el resultado y dificultar su correcta interpretación (p. ej., el uso reciente de antibióticos, probióticos, prokinéticos, laxantes y soluciones electrolíticas para limpieza intestinal, la dieta del día previo, el consumo de tabaco o la falta de ayuno adecuado, entre otros). Se considera que el uso de glucosa como sustrato es mucho mejor para discriminar a los pa-

cientes SPB en comparación con la prueba de aliento con lactulosa (21). Aunque se han hecho intentos por estandarizar estas pruebas, existe gran variabilidad en la preparación, el rendimiento y su interpretación, lo que ha hecho difícil definir la verdadera precisión diagnóstica de la medición de gases en el aire exhalado (22).

Considerando las dificultades y limitaciones que presentan el cultivo cuantitativo del aspirado intestinal y la realización de pruebas de aliento, es fácil entender por qué se ha propuesto una tercera opción diagnóstica ante la sospecha de SPB: la prueba terapéutica. Esto consiste en la administración de un ciclo de antibiótico en aquellos enfermos con factores de riesgo y características clínicas de SPB, con el fin de evaluar una posible mejoría clínica a través de mediciones objetivas de los cambios sintomáticos y de la resolución de parámetros anormales como la recuperación del peso corporal o el aumento en los niveles de vitamina B12 (2). Sin embargo, no existe un acuerdo generalizado acerca del tipo, la dosis o la duración del tratamiento antimicrobiano que debe utilizarse como prueba terapéutica, ni consenso acerca de la definición de una prueba positiva. Finalmente, la aplicación de esta medida debe sopesarse contra el riesgo del uso indiscriminado de antibióticos con los inherentes riesgos para el huésped y posible desarrollo de resistencias bacterianas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la SPB debe cumplir cuatro objetivos fundamentales: corregir las alteraciones la microbiota intestinal, revertir la causa subyacente que favoreció la SPB, subsanar las deficiencias nutricionales y prevenir la recurrencia.

Las alteraciones en la microbiota que se presentan en la SPB se corrigen utilizando antibióticos. Los antimicrobianos que se utilicen para tal fin deben cumplir idealmente con ciertas características, como cubrir un amplio espectro antibacteriano, ser poco absorbibles, respetar a la microbiota comensal y carecer de efectos adversos. Muchos antibióticos se han utilizado para tal fin, pero sólo la rifaximina cumple con la mayoría de estos requerimientos (1).

La rifaximina ha sido tradicionalmente identificado como un antibiótico bactericida, oral, no absorbible y con actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas aeróbicas y anaeróbicas. Es un análogo sintético de la rifampicina que ejerce su efecto bacteriostático y bactericida a través de la inhibición de la síntesis del ARN bacteriano mediante la unión de la subunidad beta de la ARN polimerasa dependiente del ADN de los propios microbios

(23). A pesar de alcanzar altas concentraciones en la materia fecal y tener un amplio espectro antibacteriano, ejerce un mínimo impacto negativo sobre la microbiota intestinal en modelos animales y humanos. La evidencia hasta ahora acumulada sugiere que la rifaximina puede tener efectos benéficos más allá de su actividad antibiótica directa, entre los que se incluyen la reducción de la expresión de factores de virulencia bacteriana, la formación de células intestinales resistentes a la colonización, la fijación y la internalización bacteriana, así como la reducción de la traslocación bacteriana y de la inflamación de la mucosa (24). Este complejo mecanismo de acción sugiere que, debido a sus propiedades de citoprotección y resistencia a la colonización bacteriana, la rifaximina puede clasificarse como un modulador del microambiente intestinal y no sólo un simple antibiótico (25).

La rifaximina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la diarrea del viajero, del síndrome del intestino irritable y de la enfermedad diverticular no complicada, así como en la prevención de la encefalopatía hepática y de la diverticulitis recurrente (23). También se ha confirmado su utilidad en el tratamiento de la SPB ya que, de acuerdo con diferentes estudios, este antibiótico mejora los síntomas en 33 a 92% de los pacientes tratados y erradica la SPB en más de 80% de los enfermos (26). Un meta análisis de 10 artículos, de los cuales 8 evaluaban el uso de rifaximina, demostró que los antibióticos fueron más efectivos que el placebo logrando una tasa de normalización de las pruebas de aliento de 51.1% comparada con 9.8% del placebo. Aunque la respuesta clínica fue heterogénea, se observó una tendencia correlacional con la normalización de la prueba de aliento, lo que ocurrió 2.55 más veces con el uso de antibióticos (27). Otro meta análisis más reciente y dedicado específicamente a evaluar el efecto de la rifaximina sobre la SPB, incluyó 32 estudios y más de 1 300 pacientes, encontrando una tasa de erradicación de 70.8% de acuerdo con el análisis de intención de tratar y de 72.9% en el análisis por protocolo. En un subanálisis de 10 estudios se observó mejoría o resolución de los síntomas en 67.7% y se observaron efectos adversos en 4.6% de los casos tratados (28).

Otra forma de corregir las alteraciones de la microbiota intestinal causantes de la SPB es mediante la administración de probióticos. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped (29). Un meta análisis cuyo objetivo fue establecer la eficacia de

los probióticos en el tratamiento y la prevención de la SPB e incluyó 18 estudios, demostró que la tasa de descontaminación intestinal fue de 62% (rango 51 a 72%), siendo superior a la administración de placebo (RR=1.61; IC 95% 1.19-2.17; p<0.05). De la misma forma, las concentraciones de hidrógeno espirado se redujeron en forma significativa entre los tratados con probióticos, y aunque estos productos redujeron en forma significativa el dolor abdominal, no afectaron la frecuencia de las evacuaciones. Los resultados de este metaanálisis indican que la suplementación con probióticos puede lograr la descontaminación intestinal en la SPB, disminuir la concentración de hidrógeno en las pruebas de aliento y aliviar el dolor abdominal, pero no previene el desarrollo de SPB (30). El problema radica en definir qué probióticos usar, cuál es la concentración y la dosis adecuada, así como la duración del tratamiento.

Es muy importante corregir las deficiencias nutricionales que se puedan presentar en los enfermos con SPB. La administración de dietas bajas en lactosa, grasas y oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP), al menos por cierto tiempo, puede reducir los síntomas causados por la malabsorción de estos elementos. Se recomienda la suplementación de vitaminas B₁₂ y D, calcio y hierro, mientras que no es necesario administrar folatos debido a que las bacterias causantes de la SPB los sintetizan.

El tratamiento de la enfermedad primaria que predispuso a la SPB debe ser considerada como parte del tratamiento y la prevención de su recurrencia. Por ejemplo, el adecuado control de la glucemia en pacientes con neuropatía diabética ha demostrado impactar en forma positiva el control sintomático y el estado nutricional de estos enfermos. El uso de

probióticos en aquellas enfermedades donde las alteraciones de la motilidad intestinal contribuyen a la SPB también tiene un impacto positivo (31).

La recaída de SPB es frecuente. Durante el seguimiento después de la erradicación exitosa con rifaximina, la recidiva de este trastorno se observó en 12.6% de los casos a los 3 meses, en 27.5% a los 6 meses y en 43.7% a los 9 meses, usando prueba de aliento de hidrógeno espirado con glucosa (32). El uso cíclico de antibióticos (en especial rifaximina) se utiliza con frecuencia en la práctica diaria, aunque no existen estudios suficientes de buena calidad que avalen esta práctica, ni acuerdo general en qué esquema utilizar, qué dosis administrar, ni durante cuánto tiempo usarlos (33).

CONCLUSIONES

La SPB es una alteración en el número y en tipo de bacterias que colonizan el aparato digestivo proximal. Su etiología es multifactorial e involucra la presencia de alteraciones estructurales del tracto digestivo, trastornos de la motilidad o abatimiento de los mecanismos de defensa intestinal. Es una entidad que acompaña a una gran variedad de condiciones clínicas, con síntomas inespecíficos y que incluso puede observarse en sujetos asintomáticos, lo que ha contribuido a que sea subdiagnosticada. El cultivo cuantitativo del líquido yeyunal aspirado, las pruebas de aliento y la prueba terapéutica pueden ser utilizados para el diagnóstico. Los objetivos del tratamiento son corregir las alteraciones la microbiota intestinal, revertir la causa subyacente que favoreció la SPB, subsanar las deficiencias nutricionales y prevenir la recurrencia. La rifaximina se ha convertido en la opción terapéutica con mayor evidencia acumulada de calidad suficiente para avalar su empleo.

Tabla 1. Recomendaciones previas a la realización de una prueba de aliento

4 semanas antes...	Evitar el uso de antibióticos y limpieza (lavado) de colon
2-4 semanas antes...	Evitar sales de bismuto y probióticos
3 días antes...	Evitar procinéticos
24 horas antes...	Recomendar una dieta baja en fibra Evitar el consumo de suplementos de fibra y laxantes Evitar consumo de carbohidratos no absorbibles (pasta, pan, cereal de fibra, frijoles)
12 horas antes...	Ayuno
Inmediatamente antes...	Aseo bucal (considerar uso de clorhexidina)
Durante el estudio...	No fumar, no ejercitarse y no dormir

Modificados de referencias 20, 21, 22

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ghoshal UC, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and other intestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:103-120.
- Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:674-88.
- Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Méx* 2013;78:240-248.
- Gabrielli M, D'Angelo G, Di Renzo T, et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(Suppl 2):30-5.
- Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol* 2014;20:2482-91.
- Ghoshal UC, Srivastava D, Ghoshal U, et al. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:753-60.
- Khoshnini R, Dai SC, Lezcano S, et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008;53:1443-54.
- Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, et al. A proof-of-concept study showing antibiotics to be more effective in irritable bowel syndrome with than without small intestinal bacterial overgrowth: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:281-9.
- Carmona-Sánchez R. Trastornos de la motilidad del intestino delgado. En: Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera MA, Torres Villalobos G, editores. *Principios de Gastroenterología*. 3a edición. México: Méndez Editores 2010:487-492.
- Compare D, Pica L, Rocco A, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest* 2011;41:380-6.
- Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:483-90.
- Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? *World J Gastroenterol* 2015;21:6817-9.
- Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, Chow E, Kong Y, Park S, Lin HC. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis* 2004;63:450-2.
- Goebel A, Buhner S, Schedel R, Lochs H, Sprotte G. Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1223-7.
- Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: A bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver* 2017;11:196-208.
- Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, y cols. Microbiota, infecciones gastrointestinales, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en el síndrome de intestino irritable. Una revisión basada en evidencias. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79:96-134.
- Thompson JR. Is irritable bowel syndrome an infectious disease? *World J Gastroenterol* 2016;22:1331-1334.
- Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, y cols. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:149-167.
- Gabrielli M, D'Angelo G, Di Renzo T, Scarpellini E, Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(Suppl 2):30-5.
- Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1964-72.
- Rana SV, Malik A. Hydrogen breath tests in gastrointestinal diseases. *Indian J Clin Biochem* 2014;29:398-405.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(Suppl 1):1-49.
- Shayto RH, Abou Mrad R, Sharara AI. Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2016;22:6638-51.
- DuPont HL. Review article: the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(Suppl 1):3-10.
- Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Visconti GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)* 2014;67:667-70.
- Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010;16:2978-90.
- Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:925-34.
- 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;45:604-616.
- Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82:134-155.
- Zhong C, Qu C, Wang B, Liang S, Zeng B. Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis and systematic review of current evidence. *J Clin Gastroenterol* 2017;5:300-311.
- Barboza JL, Okun MS, Moshiree B. The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:2449-64.
- Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2031-5.
- Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to test and treat small intestinal bacterial overgrowth: an evidence-based approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:8.

Tuberculosis intestinal y peritoneal

Dr. Miguel Morales Arámbula

Servicio de Gastroenterología y Endoscopía
Hospital Country 2000
Guadalajara, Jalisco, México

La tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial. A pesar de los avances en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento, origina millones de muertes en todo el mundo (1).

La presentación más común es la enfermedad pulmonar en 80% de los casos. Las formas extrapulmonares corresponden a 20% de los pacientes no infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incrementándose hasta en 50% en los infectados con VIH. Otros factores de riesgo para presentar formas extrapulmonares de la enfermedad incluyen neoplasias, principalmente linfomas, y tratamiento con corticoides o agentes anti-TNF (2, 3).

La tuberculosis extrapulmonar se encuentra con más frecuencia en ganglios linfáticos, seguida por el sistema genitourinario, huesos o articulaciones, la enfermedad miliar, enfermedad meníngea y luego le sigue en frecuencia la abdominal.

La forma abdominal puede involucrar peritoneo, intestino y nódulos linfáticos mesentéricos, principalmente, pero puede infectar cualquier órgano intraabdominal (4).

La tuberculosis intestinal puede presentarse como obstrucción intestinal, mientras que la forma peritoneal puede presentarse con ascitis (5). El diagnóstico debe sospecharse en países subdesarrollados o en inmigrantes de estos países que viven en países desarrollados, en personas portadoras de VIH o con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o en pacientes inmunocomprometidos por otras causas.

La tuberculosis intestinal se presenta en 50% de los pacientes con tuberculosis abdominal, la peritoneal en 43% y la afección de ganglios linfáticos mesentéricos en 7%.

En el aparato digestivo, la región ileocecal es el sitio más común (42%), seguida por la afección en yeyuno o íleon (35%), la afección en colon sólo se observa en 12% de los casos (6). La predilección del

bacilo por la región ileocecal se explica porque es una región de estasis relativa, con un alto nivel de absorción y abundante tejido linfático.

PATOGENESIS

En los casos de tuberculosis intestinal, la ruta de infección usual es la penetración directa de la mucosa por organismos deglutiados, ya sea de esputo del paciente con afección pulmonar o de comida o productos lácteos contaminados; y menos frecuentemente por vía hematogena o por contigüidad.

La tuberculosis peritoneal se adquiere principalmente por vía hematogena a partir de un foco pulmonar, generalmente latente y no activo, o por contigüidad, por afección previa de un órgano retroperitoneal o pélvico (7).

De acuerdo con su apariencia macroscópica, las lesiones intestinales se clasifican en: 1) lesiones ulcerosas (60% de los pacientes), que consisten en lesiones superficiales múltiples en la superficie intestinal. 2) Lesiones hipertróficas (10% de los pacientes): fibrosis, cicatrices y lesiones elevadas que pueden parecer neoplasias. 3) Lesiones ulcero-hipertróficas (30% de pacientes): cicatrices y fibrosis combinada con úlceras, más frecuentes en región ileocecal. La cicatrización de las úlceras resulta en fibrosis y formación de estenosis intestinales (6).

La TB peritoneal se presenta en tres formas: 1) húmeda, con ascitis libre, 2) fibrocaseosa, con formación de tumoraciones por adherencias laxas de asas intestinales, y 3) fibroadhesiva o seca, en la cual existe la presencia de masas abdominales compuestas por mesenterio y peritoneo engrosados (8).

CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas de la tuberculosis intestinal o peritoneal no son específicos y pueden confundirse con otras patologías como enfermedad de Crohn, tumores y otras enfermedades infecciosas.

Los pacientes con tuberculosis intestinal presentan dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre, diarrea, y menos frecuentemente debilidad, náuseas, vómitos, diaforesis o hemorragia digestiva. A la exploración abdominal podemos encontrar una masa abdominal, generalmente en fosa iliaca derecha.

Las complicaciones de la tuberculosis intestinal suelen ser hemorragia, perforación, obstrucción, formación de fistulas y malabsorción (9).

Por otro lado, las manifestaciones clínicas de la tuberculosis peritoneal son fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal, distensión y diarrea. A la exploración, el hallazgo más relevante suele ser ascitis.

DIAGNÓSTICO

Los resultados de laboratorio pueden ser normales o no específicos. Frecuentemente, se encuentra anemia con niveles de leucocitos normales y velocidad de sedimentación globular acelerada. La prueba de tuberculina puede ser positiva en pacientes inmunocompetentes. En algunos casos de TB peritoneal puede encontrarse elevación del antígeno CA-125, y que puede confundirse con un tumor de ovario (10).

Solamente en 20% de los casos una radiografía de tórax puede mostrar enfermedad pulmonar activa.

Un diagnóstico presuntivo de TB abdominal puede establecerse en un paciente con TB pulmonar activa y hallazgos clínicos y radiológicos sugestivos de involucramiento intestinal o peritoneal (11).

La colonoscopía con biopsias para histopatología, tinción de BAAR, PCR y cultivo es el procedimiento más útil para el diagnóstico de TB intestinal (12, 13). Los estudios radiológicos son de ayuda, pero no específicos, en el ultrasonido o TAC podemos encontrar engrosamiento en la pared intestinal, adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia o ascitis (14).

La laparoscopía o laparotomía exploradora pueden ser necesarias para el diagnóstico en algunos casos de TB peritoneal, en donde se observan los nódulos blanquecinos que semejan "granos de mijo" esparcidos sobre el peritoneo y las vísceras abdominales (15).

Los hallazgos histopatológicos más específicos son la presencia de células gigantes multinucleadas y granulomas caseosos. En ocasiones, se puede detectar el bacilo con tinciones de Ziehl-Nielsen.

El diagnóstico diferencial incluye enfermedad de Crohn, tumores de ovario, amebomas, infección por yersinia, histoplasmosis gastrointestinal, actinomicosis y abscesos periappendiculares (6).

TRATAMIENTO

El tratamiento médico de la TB intestinal o peritoneal es el mismo que el utilizado en la TB pulmonar. Generalmente los pacientes responden bien al tratamiento médico si se hace un diagnóstico temprano y se pueden prevenir cirugías innecesarias.

En las guías de manejo se recomiendan regímenes de 6 meses de duración, pero muchos clínicos prefieren extender el tratamiento a 9 o 12 meses. No se han visto diferencias en cuanto a la efectividad entre dar un curso corto de 6 meses con rifampicina, isoniacida y pirazinamida por dos meses, seguido de rifampicina con isoniazida por otros 4 meses más, que un tratamiento de 12 meses con etambutol e isoniazida, más estreptomicina por dos semanas.

Estos tratamientos también son efectivos en pacientes con VIH, sólo que la rifampicina debe ser sustituida por rifabutina porque interfiere en la farmacocinética de fármacos antirretrovirales (16).

Los fármacos de segunda línea pueden ser usados en pacientes que no toleran los fármacos de primera línea, o en aquellos casos resistentes al tratamiento.

La cirugía (laparoscópica o abierta) se reserva sólo en los casos de difícil diagnóstico o para el manejo de ciertas complicaciones como obstrucciones o fistulas que no respondan a manejo médico, o perforaciones intestinales.

En el caso de estenosis por tuberculosis intestinal, el tratamiento con medicamentos antifímicos produce resolución de los síntomas en la mayoría de los pacientes (17). La dilatación con balón por endoscopia puede ser una alternativa al manejo quirúrgico (1).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, et al Abdominal Tuberculosis of the Gastrointestinal tract: Revisited. *World J Gastroenterol* 2014 October 28; 20(40):14831-14840.
2. Almadi MA, Aljebreen AM, Sanai FM, et al. New insights into gastrointestinal and hepatic granulomatous disorders. *Nat RevGastroenterol Hepatol* 2011;8:455-66.
3. Donoghue HD, Holton J. Intestinal tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:490-6.
4. Fernandez del Castillo C, Gonzalez Ojeda A, Reyes E, et al. Tuberculosis of the pancreas. *Pancreas* 1990;5:693-96.
5. Horvath KD, Whelan RL. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:692-696.
6. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:989-99.
7. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120:305-315.
8. González-Ferrer PC, Romero-Amaro ZR, Rivas-Castillo MV, et al. Tuberculosis peritoneal fibroadhesiva simulando un abdomen agudo inflamatorio por plastrón apendicular. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.02.004>
9. Mamo JP, Brij SO, and Enoch DA. Abdominal tuberculosis: a retrospective review of cases presenting to a UK district hospital. *Q J Med* 2013;106:347-354.
10. Piura B, Rabinovich A, Leron E, et al. Peritoneal tuberculosis mimicking ovarian carcinoma with ascites and elevated serum CA-125: Case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23:120-2.
11. Lee WK, Van Tonder F, Tartaglia CJ, et al. CT appearances of abdominal tuberculosis. *Clin Radiol* 2012;67:596-604.
12. Sharma K, Sinha SK, Sharma A, Nada R, Prasad KK, Goyal K, Rana SS, Bhasin DK, Sharma M. Multiplex PCR for rapid diagnosis of gastrointestinal tuberculosis. *J Glob Infect Dis* 2013;5:49-53.
13. Uzunkoy A, Harma M, Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: experience from 11 cases and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2004;10:3647-3649.
14. Farias-Llamas OA, Lopez-Ramirez MK, Morales-Amezcu JM, et al. Tuberculosis peritoneal e intestinal: una enfermedad que impone nuevos retos en la era tecnológica. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Mex*. 2005;70:169-79.
15. Bhargava DK, Marks IN, Kottler TRE, et al. Peritoneal tuberculosis: Laparoscopic patterns and its diagnostic accuracy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:109-1.
16. Jullien S, Jain S, Ryan H, Ahuja V. Six-month therapy for abdominal tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD012163. DOI: 10.1002/14651858.CD012163.pub2.
17. Anand BS, Nanda R, Sachdev GK. Response of tuberculous stricture to antituberculous treatment. *Gut* 1988;29:62-69.

Papel de la endoscopía en colangitis aguda

Dr. Julio César Reyes Vásquez y¹ Dr. Aurelio López Colombo²

¹Residente de Gastroenterología

²Dirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho, Instituto Mexicano del Seguro Social Puebla, Puebla, México.

INTRODUCCIÓN

La colangitis aguda es una infección bacteriana de la vía biliar, potencialmente mortal (1). Su principal etiología es la coledocolitiasis, que se presenta en 25-70% de los casos. El segundo lugar lo ocupan las estenosis benignas (5 a 28%) o malignas (10-57%) de la vía biliar (2); le siguen la colangitis secundaria a endoprótesis en obstrucción biliar maligna (18%) y colangitis post colangiografía endoscópica (CPRE) o cirugía biliar (3). Otras causas menos frecuentes son: colangitis oriental o colangiohepatitis (4), colangitis esclerosante primaria y colecistitis alitiásica (5).

PATOGENIA

En colangitis aguda los patógenos más frecuentemente aislados son bacterias Gram negativas de la familia *Enterobacteriaceae* como *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, así como *Enterococcus spp.* (6). En pacientes portadores de endoprótesis, de acuerdo con un estudio de LuÈbbert et al. (7), los principales patógenos hallados fueron Enterococos, en 79.3%; *Enterobacteriaceae*, en 73.7%; y *Candida spp.* en 55.9% (7, 8).

DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD

El diagnóstico se basa en las guías de Tokyo 2013 (TG13), el cual se hace con base en 3 características: A. Fiebre o evidencia por laboratorio de respuesta inflamatoria sistémica (condición indispensable); B. Ictericia o alteración en las pruebas de funcionamiento hepático; y C. Evidencia imagenológica de dilatación de las vía biliares o de etiología obstructiva (estenosis, litos o neoplasias). Se considera como probable si se presenta la característica A+ cualquiera de los 2 restantes, y definitivo cuando reúne las 3 características. Estos criterios tienen una sensibilidad de 91.8% y una especificidad de 77.7% (9).

Dado que la principal causa de colangitis aguda es colédocolitiasis, identificarla es de suma importancia. Una revisión Cochrane de 2015, comparó al ultrasónico endoscópico (EUS) con la colangio resonancia magnética (MRCP) y reveló que no existió diferencia significativa en cuanto a sensibilidad o especificidad para cada método en el diagnóstico de coledocolitiasis. Para el EUS la sensibilidad fue de 95% y la especificidad de 97%, y para la MRCP la sensibilidad y especificidad fueron de 93 y 96%, respectivamente (10). En las mismas TG13 se estratifica a la enfermedad en 3 grados de severidad (9). Sin embargo, diferentes estudios, han sugerido que esta escala no clasifica adecuadamente a algunos pacientes con necesidad de drenaje biliar urgente. Un estudio de Nishino demostró una mejor predicción en cuanto a necesidad de drenaje biliar urgente/temprano al cubrirse 4 de los siguientes puntos: nitrógeno ureico en sangre (BUN) >20mg/dl, presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), plaquetas <120,000/ μ L, albúmina sérica <3g/dL y edad >75 años (11). El modelo MAC –Mortality Risk for Acute Cholangitis– (el cual se puede realizar en línea en la dirección <http://www2.imse.med.tum.de:3838/>), considera 22 variables, tanto clínicas como de laboratorio. Cuenta con un valor predictivo negativo de 99.3% (VPP 19%). En los grados I o II, con una mortalidad calculada <0.7% se planteará el drenaje biliar electivo, o dentro de 24 h (temprano), respectivamente. En GII o GIII con una mortalidad calculada >0.7%, se deberá realizar drenaje biliar urgente dentro de las primeras horas, o de manera inmediata, respectivamente. Su sensibilidad y especificidad es de 82.9% y 85.1%, respectivamente (12). Otro predictor de mortalidad es el deterioro neurológico o confusión mental, el cual, al presentarse, incrementa la mortalidad hasta 8 veces (12, 13).

BIOMARCADORES COMO INDICADORES DE SEVERIDAD

En diversos estudios, la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), albúmina, tiempo de protrombina TP-INR, cifra de plaquetas y temperatura corporal, han demostrado alto poder predictivo de gravedad. En un estudio realizado en pacientes con colangitis leve-moderada, los niveles de proteína C reactiva correlacionaron de manera directa con el tiempo de estancia hospitalaria (14). La PCT mostró ser eficaz para predecir positividad en el hemocultivo y en el rendimiento combinado para positividad de hemocultivo y la presencia de bilis purulenta en la CPRE (15). El índice de neutrófilos delta (DNI) es otro marcador que ha reportado utilidad como marcador de mortalidad a 28 días, con un valor de corte >4.9% al ingreso y >2.5% al día 2 (16). Asimismo, un estudio realizado por De Virgilio y cols., mostró que leucocitosis >20,000 cels/ μ L e hiperbilirrubinemia >10mg/dL fueron factores de riesgo independiente de peor pronóstico (17).

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido a los dos principales componentes fisiopatológicos: infección biliar y obstrucción. Los pacientes con enfermedad severa o comorbilidades importantes deben ingresar a una unidad de cuidados intensivos. La terapéutica antibiótica deberá ser iniciada tan pronto se sospeche infección biliar y previo a cualquier procedimiento, ya sea percutáneo, endoscópico o quirúrgico. En el caso de anastomosis bilio entérica es apropiado incluir cobertura contra anaerobios (18). Sin embargo, existe una alta frecuencia de resistencia al tratamiento empírico habitual. Un estudio realizado por Reuken reportó resistencia a ceftriaxona en 23% de los cultivos, a ciprofloxacino en 12%, a piperacilina-tazobactam en 7% y en 2% a vancomicina. Los factores de riesgo para bacterias multidrogorresistentes fueron sexo masculino, colangitis aguda nosocomial, exposición previa a antibióticos y ser portador de endoprótesis biliar (19). La duración del tratamiento antibiótico no está bien definida. Las guías TG13 recomiendan una duración mínima de 2 semanas sólo en bacteremia por cocos Gram positivos. Sin embargo, Uno y cols., mostraron que no existió diferencia al comparar una tratamiento antibiótico de 2 semanas con un curso corto de antibióticos (8 días para colangitis GI, 10 días en GII, 11.5 días en GIII, en promedio) en mortalidad a 30 días, pero sí una mayor tasa de recurrencia en el grupo de 2 semanas, por lo que en estos casos, al igual que en colangitis por Gram negativos, sugieren cursos cortos de tratamiento antibiótico (20).

DRENAJE BILIAR DESCOMPRESIVO

El drenaje biliar es esencial en el tratamiento de pacientes con colangitis aguda. Las TG13 recomiendan a la CPRE como tratamiento primera elección y al drenaje biliar percutáneo transhepático como manejo alternativo cuando el método endoscópico falla o no es posible. Estas guías desaconsejan el uso de cirugía en colangitis aguda GIII, dada la alta posibilidad de complicaciones (21). El drenaje endoscópico se asocia con una menor tasa de mortalidad (4.7-10% vs. 10-50%) y morbilidad comparado con el drenaje quirúrgico (22).

COLANGIOPANCREATOGRÁFIA ENDOSCÓPICA

La CPRE es el método de elección para el drenaje biliar en colangitis aguda. Por el alto riesgo de morbilidad en este grupo, predecir qué pacientes requerirán drenaje biliar urgente o temprano es de vital importancia. Pang y Chun identificaron los siguientes como predictores de necesidad de drenaje temprano: edad mayor de 75 años, tabaquismo crónico, alteraciones de la coagulación, hiperglucemias y dilatación de colédoco en el ultrasonido abdominal (23). También han sido descritos otros factores tales como taquicardia (>100 l/m), hipoalbuminemia (<3 g/dl), hiperbilirrubinemia (<50 μ mol/l) y tiempo de protrombina mayor a 14 segundos al ingreso (24-27). No existen diferencias significativas en la tasa de éxito clínico y de complicaciones relacionadas con la intervención endoscópica temprana vs. electiva. Más aún, los pacientes tratados de manera urgente tuvieron un menor tiempo de estancia hospitalaria que aquellos tratados de manera electiva (diferencia de 2.4 días) (14). Inamdar encontró que no existió diferencia en mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria o costos totales de hospitalización en pacientes con colangitis sometidos a CPRE e ingresados fin de semana o entre semana. Si bien sí existió diferencia estadística en el tiempo de realización de CPRE (entre los días 1 y 2 a favor del grupo que ingresó entre semana), esto no impactó en la mortalidad total ni estancia hospitalaria (28). La CPRE se considera igualmente eficaz y segura en pacientes de edad avanzada. Incluso se encontró una frecuencia menor de pancreatitis post CPRE en este grupo (29).

DRENAJE BILIAR Y EXTRACCIÓN DE LITOS

Dado que la coledocolitis es la causa más frecuente de colangitis (hasta 70% de los casos), la extracción de los litos y subsecuente drenaje biliar es piedra angular del tratamiento endoscópico. Los litos se pueden extraer mediante canastilla o catéteres de balón. De acuerdo con la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), los catéteres

de balón son la primera alternativa en el caso de litos no complejos (30). Cuando existen múltiples litos deben ser extraídos uno a la vez, iniciando con el más distal, ya que intentar retirar múltiples litos en un solo movimiento aumenta el riesgo de impactación de éstos (31). En caso de no lograrse una extracción completa o de existir colangitis severa, se recomienda la colocación de endoprótesis para asegurar un adecuado drenaje biliar, en espera de una terapia definitiva ulterior. En este contexto, la colocación de endoprótesis ofrece beneficios adicionales, ya que se ha demostrado que su presencia en la vía biliar puede condicionar que los litos que no se pudieron extraer se tornen más pequeños, se fragmenten o incluso desaparezcan (por disminución de su tamaño y salida espontánea) (32,33). Estos casos ameritan seguimiento y vigilancia imagenológica y endoscópica estrecha.

ESFINTEROTOMÍA BILIAR

Las guías del consenso de Tokyo 2007 consideran que la esfinterotomía endoscópica (EST) no es necesaria es incluso riesgosa en colangitis aguda, ya que se relaciona con complicaciones como hemorragia. En particular, recomiendan evitarla en pacientes con colangitis severa complicada por coagulopatía (34). Sin embargo, un estudio publicado recientemente en el que se analizó la seguridad de la EST endoscópica, encontró que ésta es segura, tanto cuando la CPRE se realiza de manera urgente como cuando se hace de manera electiva en pacientes con colangitis relacionada con colédocholitis. Esto es válido en los pacientes sin terapia anticoagulante o trombocitopenia menor a 50,000 cels/mm³ (35). Un metaanálisis publicado en 2017 mostró que no existieron diferencias en la eficacia del drenaje biliar ni en la incidencia de pancreatitis post CPRE en pacientes sometidos a CPRE con o sin EST. Sin embargo, el riesgo de hemorragia fue superior en el grupo de EST (RR: 8.58, 95%CI 2.03-36.34), aunque la mortalidad a 30 días fue similar entre ambos grupos (36). Cuando el acceso a la vía biliar es difícil, se puede realizar una esfinterotomía de precorte, la cual se puede realizar con 2 técnicas diferentes: técnica convencional de precorte, en la cual se utiliza un cuchillo de precorte para realizar una incisión progresiva que inicia en el margen superior del orificio papilar, en dirección del conducto biliar; y la fistulotomía, la cual se inicia en el techo de la papila, seguido de un corte hacia arriba o debajo de la papila, hasta visualizar la vía biliar (37). En 4 metaanálisis recientes se ha puesto de manifiesto la mayor efectividad de EST de precorte temprana vs. intentos persistentes

de canulación, con reducción del riesgo de pancreatitis post CPRE (38-42). El riesgo fue aún menor cuando la técnica elegida fue fistulotomía, comparada con la técnica convencional de precorte (0 vs. 7.59%) (43). Las unidades electro quirúrgicas que ofrecen una entrega controlada de corte-coagulación como el Endocut (ERBE) o Pulsecut (Olympus) al momento de la esfinterotomía han mostrado reducir el riesgo de lesiones no advertidas, hemorragia incontrolable y sangrado en general (44, 45).

DILATACIÓN ENDOSCÓPICA CON BALÓN (ESFINTEROPLASTÍA)

Es una alternativa a la esfinterotomía endoscópica para remoción de litos biliares (46). Un estudio que comparó la dilatación endoscópica con balón de 15 mm vs. esfinterotomía endoscópica, reportó éxito terapéutico semejante de 97.5% vs. 96.2%, respectivamente. Sin embargo, la posibilidad de pancreatitis fue mayor para la dilatación 11.2% vs. 8.7%. El riesgo de hemorragia fue exactamente igual para ambos grupos (1.2%). Los autores recomiendan la dilatación con balón, por su alta posibilidad de éxito en el caso de litos grandes 10-20 mm (47). Isayama demostró que la dilatación con balón de 10 mm es segura y más efectiva que la de 8 mm sin que se altere la funcionalidad del esfínter (48). Los autores de TG13 sugieren que la dilatación con balón puede ser útil en el tratamiento de los pacientes con coagulopatía y colangitis (21).

DRENAJE ENDOSCÓPICO NASOBILIAR

Éste es un procedimiento de drenaje externo que se realiza durante la CPRE, para lo que se requiere dejar una guía en la vía biliar a través de la cual se coloca un catéter de drenaje biliar calibre 5-7 Fr, el cual se exterioriza por la cavidad nasal hacia un dispositivo cerrado de recolección externo. Tiene las siguientes ventajas: 1) habitualmente no requiere esfinterotomía adicional, 2) las obstrucciones en el catéter pueden ser removidas por lavado y 3) permite tomar cultivos de bilis (21). A pesar de estas ventajas, dicha estrategia prácticamente ha caído en desuso ya que es tan sólo una solución temporal, resulta incómoda para el paciente y existe el riesgo de extracción involuntaria (21, 49).

COLOCACIÓN DE ENDOPRÓTESIS BILIARES

Es un procedimiento de drenaje interno que se realiza durante la CPRE, particularmente indicada cuando existen estenosis benignas o malignas de la vía biliar (50). Los factores de riesgo para la disfunción de éstas son: diámetro de la endoprótesis <8 Fr, sexo

masculino y tiempo de CPRE >45 minutos (51), así, como el uso de endoprótesis cola de cochino (52). Las prótesis metálicas autoexpandibles permanecen permeables por períodos más prolongados, lo que las hace particularmente útiles en estenosis malignas (53). El drenaje interno beneficia la función hepática e inmune dado que preserva la circulación enterohepática, mantiene el metabolismo fisiológico de grasas, proteínas y absorción de vitaminas (54).

ESCALAS DE COMPLEJIDAD EN CPRE

En 2000, Schutz y Abbott publicaron una escala de CPRE de acuerdo con la dificultad de los procedimientos. Ésta la estratificaba en 5 grados: desde Grado 1, la cual consideraba a la CPRE diagnóstica (en desuso como tal actualmente); hasta Grado 5, la cual involucra a los procedimientos más complejos realizados por este método (por ejemplo: esfinterotomía con cuchillo de precorte y alteraciones anatómicas por cirugía gástrica o biliar). Se suma un grado B a los anteriores, si un procedimiento previo no fue satisfactorio. Esta escala mostró una buena relación de estratificación y éxito por grado de procedimiento (55). En 2011, Cotton propuso una escala de complejidad para procedimientos endoscópicos, incluida la CPRE. Sin embargo, su uso no se ha generalizado, ya que es subjetiva y poco validada en la práctica (56). Recientemente, se ha planteado una nueva escala para estratificar el grado de complejidad en CPRE, la escala HOUSE. Esta escala divide en 3 los grados de complejidad del procedimiento. En HOUSE 1 se encuentran los procedimientos rutinarios menos complejos, que podrían ser realizados en cualquier hospital con ese servicio de endoscopía; HOUSE 2 involucra los procedimientos técnicamente más avanzados como CPRE para litos intrahepáticos, colocación de múltiples endoprótesis plásticas o metálicas y CPRE en colangitis esclerosante primaria; HOUSE 3 representa procedimientos que demandan recursos especiales, como colangioscopía intraductal, CPRE con doble balón para pacientes con cirugía previa. Los autores de dicha escala encontraron diferencias significativas entre grupos, con respecto de eventos de pancreatitis post CPRE (3.4% en HOUSE 1, 7% en HOUSE 2, y 6.8% en HOUSE 3) y tiempos de realización (40+ 0.7 min en HOUSE 1, 65+ 1.5 min en HOUSE 2 y 106+ 3.2 min en HOUSE 3) (57).

COMPLICACIONES

Pancreatitis post CPRE

Ésta es la principal complicación de la CPRE y condiciona una alta morbilidad e incremento de la estancia y los costos hospitalarios. A este respecto, se han

reportado varios factores de riesgo para pancreatitis post CPRE. Entre los factores individuales se encuentran: disfunción del esfínter de Oddi, género femenino y antecedente de pancreatitis. Los factores de riesgo relacionados con el procedimiento son: necesidad de precorte e inyección de medio de contraste en el conducto de Wirsung (58-59). En el caso de pacientes con estenosis malignas de la vía biliar y colangitis sometidos a CPRE, el mayor factor de riesgo para pancreatitis post CPRE es la ubicación suprahiliar de la estenosis, y niveles normales de bilirrubina previos al procedimiento (51). Con respecto de la prevención o disminución del riesgo de esta complicación, los AINE han demostrado utilidad. Éstos son potentes inhibidores de fosfolipasa A2, cíclooxygenasa e interacciones neutrófilos-endotelio, factores que se encuentran involucrados en la patogénesis de la pancreatitis aguda (60). Además de ser baratos, la posibilidad de complicaciones por su uso es muy bajo. Un metaanálisis que incluyó pacientes mexicanos, demostró que el uso de indometacina o diclofenaco por vía rectal, en pacientes sometidos a CPRE, se asoció con una disminución significativa en la frecuencia de pancreatitis post CPRE (NNT de 15), así como en la severidad de ésta (NNT 39) (61). De la misma manera, la colocación de endoprótesis en pacientes con alto riesgo de pancreatitis post CPRE, como son: sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, terapia para páncreas divisum, esfinterotomía con precorte; ha demostrado disminuir su frecuencia. Las endoprótesis de diámetro pequeño, 3-4 Fr, han demostrado ser más efectivos que el resto, son expulsadas de manera espontánea con mayor frecuencia (86%), lo que reduce la necesidad de reintervención para retirarlas, y presentan menor frecuencia de cambios ductales (24% vs. 80% con 5-6F) (62).

Hemorragia

La incidencia de hemorragia secundaria a esfinterotomía es de 1-8.8%. El uso de unidades electroquirúrgicas que liberan de manera controlada la energía de corte-coagulación para la realización de esfinterotomía, se asoció a una disminución significativa en la frecuencia de hemorragia (63). Existen resultados controvertidos con respecto de la edad, ya que un estudio muestra mayor riesgo de hemorragia en pacientes menores de 45 años, mientras que otros estudios señalan que el riesgo está aumentado en mayores de 65 años (64).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wada K, Takada T, Kawarada, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14: 52±58. DOI: 10.1007/s00534-006-1156-7 PMID: 17252297
- Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:15-26.
- Panis Y, Fagniez PL, Brisset D, et al. Long term results of choledochoduodenostomy versus choledochojejunostomy for choledocholithiasis. The French Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:33-7.
- Wani NA, Robbani I, Kosar T. MRI of oriental cholangiohepatitis. *Clin Radiol.* 2011;66:158-63.
- Ryu JK, Ryu KH, Kim KH. Clinical features of acute acalculous cholecystitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:166-9.
- VoigtlaÈnder T, Leuchs E, Vonberg R-P, et al. Microbiological analysis of bile and its impact in critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis. *J Infect.* 2015;70:483±490. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.01.013 PMID: 25659761
- LuÈbbert C, Wendt K, Feisthammel J, et al. Epidemiology and Resistance Patterns of Bacterial and Fungal Colonization of Biliary Plastic Endoprótesis: A Prospective Cohort Study. *PloS One.* 2016;11:1-16. DOI:10.1371/journal.pone.0155479 PMID: 27171497
- Weber A, Schneider J, Wagenpfeil S, et al. Spectrum of pathogens in acute cholangitis in patients with and without biliary endoprosthesis. *J Infect* 2013;67:111-121. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.04.008 PMID: 23603487
- Kiryama S, Takada T, Strasberg S, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute colangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:24-34. DOI 10.1007/s00534-012-0561-3
- Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD011549. DOI: 10.1002/14651858.CD011549.
- Nishino T, Hamano T, Mitzunaga Y, et al. Clinical evaluation of the Tokyo Guidelines 2013 for severity assessment of acute colangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:841-849. DOI: 10.1002/jhbp.189
- Schneider et al. Mortality Risk for Acute Cholangitis (MAC): a risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis *BMC Gastroenterology* 2016;15:1-8. DOI 10.1186/s12876-016-0428-1.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;5:377-82.
- Hwang J-H, Jang SE, Park SW, et al. Management for CBD stone-related mild to moderate acute cholangitis: urgent versus elective ERCP. *Dig Dis Sci* 2013;58:2082-7. DOI: 10.1007/s10620-013-2595-z
- Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:777-785. DOI: 10.1002/jhbp.132
- Kim H, Kong T, Chung SP, et al. Usefulness of the Delta Neutrophil Index as a Promising Prognostic Marker of Acute Cholangitis in Emergency Departments. *Shock* 2017;47:303-312. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000722.
- De Virgilio A, Schwes A, Boggs M, et al. Association of Admission Laboratory Values and the Timing of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography with Clinical Outcomes in Acute Cholangitis. *JAMA Surg* 2016;2329:E1-E6. DOI:10.1001/jamasurg.2016.2329
- Gomi H, Solomkin J.S, Takada T, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:60-70. DOI 10.1007/s00534-012-0572-0
- Reuken PA, Torres D, Baier M, et al. Risk Factors for Multi-Drug Resistant Pathogens and Failure of Empiric First-Line Therapy in Acute Cholangitis. *PLoS One* 2017;12:1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0169900
- Uno S, Hase R, Kobayashi M, et al. Short-course antimicrobial treatment for acute cholangitis with Gram-negative bacillary bacteremia. *International Journal of Infectious Diseases* 2017;55:81-85. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.12.018
- Itoi T, Tsuyuguchi T, Takada T. TG13 indications and techniques for biliary drainage in acute colangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:71-80. DOI 10.1007/s00534-012-0569-8

22. Lai EC, Mok FP, Tan ES, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992;326:1582-1586.
23. Pang YY, Chun YA. Predictors for emergency biliary decompression in acute cholangitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;18:727-31.
24. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Ng M, Lai CL, Lam SK. Acute cholangitis predictive factors for emergency ERCP. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2001;15:1633-7.
25. Kawakami H, Maguchi H, Mukai T, et al. A multicenter, prospective, randomized study of selective bile duct cannulation performed by multiple endoscopists: the BIDMEN study. *Gastrointest Endosc* 2012;75:362-72.
26. Kobayashi G, Fujita N, Imaizumi K, et al. Wire-guided biliary cannulation technique does not reduce the risk of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Dig Endosc.* 2013;25:295-302. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01372.x. Epub 2012 Sep 19.
27. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1753-61.
28. Inamdar S, Trindade A, Sejpal D, et al. Weekend vs. Weekday Admissions for Cholangitis Requiring an ERCP: Comparison of Outcomes in a National Cohort. *Am J Gastroenterol* 2016;1-6. DOI: 10.1038/ajg.2015.425
29. Tohda G, Ohtani M, Dochin M. Efficacy and safety of emergency endoscopic retrograde cholangio-pancreatography for acute cholangitis in the elderly. *World J Gastroenterol* 2016;22:8382-8388. DOI: 10.3748/wjg.v22.i37.8382
30. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:731-738.
31. Binmoeller KF, Schafer TW. Endoscopic management of bile duct stones. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:106-18.
32. Jain SK, Stein R, Bhuvan M, et al. Pigtail endoprótesis: an alternative in the treatment of difficult bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2000;52:490-3.
33. Katsinelos P, Galanis I, Pilipidis I, et al. The effect of indwelling endoprosthesis on stone size or fragmentation after long-term treatment with biliary stenting for large stones. *Surg Endosc* 2003;17:1552-5. DOI: 10.1055/s-0042-108641
34. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:15-26. DOI 10.1007/s00534-006-1152-y
35. Ito T, Sai JK, Okubo H, et al. Safety of immediate endoscopic sphincterotomy in acute suppurative cholangitis caused by choledocholithiasis. *World J Gastrointest Endosc* 2016;10:180-185. DOI: 10.4253/wjge.v8.i3.180.
36. Sawas T, Arwani N, Al Halabi S, et al. Sphincterotomy with endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis: a meta-analysis. *Endoscopy International Open* 2017;05:EE103-EE109. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-120412>
37. Testoni P, Mariani A, Aabakken L, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016;657-682. DOI <http://dx.doi.org/>
38. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials *Endoscopy* 2010;42:381-388.
39. Gong B, Hao L, Bie L et al. Does precut technique improve selective bile duct cannulation or increase post-ERCP pancreatitis rate? A meta-analysis of randomized controlled trials *Surg Endosc* 2010;24:2670-2680.
40. Navaneethan U, Konjeti R, Venkatesh PG K et al. Early precut sphincterotomy and the risk of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography related complications: An updated meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:200-208.
41. Choudhary A, Winn J, Siddique S et al. Effect of precut sphincterotomy on post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:4093-4101.
42. Swan MP, Alexander S, Moss A et al. Needle knife sphincterotomy does not increase the risk of pancreatitis in patients with difficult biliary cannulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:430-436.
43. Mavrogiannis C, Liatsos C, Romanos A et al. Needle-knife fistulotomy versus needle-knife papillotomy for the treatment of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1999;50:334-339.
44. Tanaka Y, Sato K, Tsuchida H et al. A prospective randomized controlled study of endoscopic sphincterotomy with the endocut mode or conventional blended cut mode. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:127-131.
45. Parlak E, Koksal AS, Ozlas E et al. Is there a safer electrosurgical current for endoscopic sphincterotomy in patients with liver cirrhosis? *Wien Klin Wochenschr* 2015. DOI 10.1007/s00508-014-0677-3
46. Toyota N, Takada T, Amano H, et al. Endoscopic naso-gallbladder drainage in the treatment of acute cholecystitis: alleviates inflammation and fixes operator's aim during early laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:80-5.
47. Minakari M, Samani RR, Shavakhi A, et al. Endoscopic papillary balloon dilatation in comparison with endoscopic sphincterotomy for the treatment of large common bile duct stone. *Adv Biomed Res* 2013;29:2-46. DOI: 10.4103/2277-9175.114186.
48. Akiyama D, Hamada T, Isayama H, et al. Superiority of 10-mm-wide balloon over 8-mm-wide balloon in papillary dilation for bile duct stones: A matched cohort study. *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21:213-219. DOI: 10.4103/1319-3767.161634.
49. Huapeng L, Shengwei L, Liu X. The safety and efficacy of nasobiliary drainage versus biliary stenting in malignant biliary obstruction. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016;95:1-7.
50. Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, et al. Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:35-45. DOI 10.1007/s00534-006-1154-9
51. Hashimoto S, Ito K, Koshida S, et al. Risk Factors for Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis and Stent Dysfunction after Preoperative Biliary Drainage in Patients with Malignant Biliary Stricture. *Intern Med* 2016;55:2529-2536. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6832.
52. Sasahira N, Hamada T, Togawa O, et al. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant distal biliary obstruction. *World J Gastroenterol* 2016;22:3793-802.
53. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, et al. Efficacy of metal and plastic endoprótesis in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012;76:93-9.
54. Kawakubo K, Kawakami H, Kuwatani M, et al. Lower incidence of complications in endoscopic nasobiliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Endosc* 2016;8:385-390. DOI: 10.4253/wjge.v8.i9.385
55. Schutz S, Abbott R. Grading ERCPs by degree of difficulty: a new concept to produce more meaningful outcome data. *Gastrointest Endosc* 2000;51:535-9.
56. Cotton P, Eisen G, Romagnolo J, et al. Grading the complexity of endoscopic procedures: results of an ASGE working party. *Gastrointest Endosc* 2011;73:868-74.
57. Olsson G, Arnelo U, Swahn F, et al. The H.O.U.S.E. classification: a novel endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) complexity grading scale. *BMC Gastroenterology* 2017;17:1-9. DOI 10.1186/s12876-017-0583-z
58. Masci E, Mariani A, Curioni S, et al. Risk Factors for Pancreatitis Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Meta-Analysis. *Endoscopy* 2003;35:830-834.
59. Ueki T, Otani K, Fujimura N, et al. Comparison between emergency and elective endoscopic sphincterotomy in patients with acute cholangitis due to choledocholithiasis: is emergency endoscopic sphincterotomy safe? *J Gastroenterol* 2009;44:1080-8.
60. Elmunzer J, Scheiman J, Lehman G, et al. A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414-1422. DOI:10.1056/NEJMoa1111103.
61. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH et al. A meta-analysis of rectal NSAIDS in the prevention of post-CPRE pancreatitis. *Gut* 2008;57:1262-1267.
62. Rashdan A, Fogel EL, McHenry L Jr, et al. Improved stent characteristics for profilaxis of post-ERCP pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:322-9.
63. Perini RF, Sadurski R, Cotton PB, et al. Post-sphincterotomy bleeding after the introduction of microprocessor-controlled electrosurgery: dose the new technology make the difference? *Gastrointest Endosc* 2005;61:53-7.
64. Deans GT, Sedman P, Martin DF, et al. Are complications of endoscopic sphincterotomy age related? *GUT* 1997;41:545-8.

Infecciones en pancreatitis aguda

Dr. Hiran Noel Tadeo Espinoza y Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Clínica de Páncreas, Departamento de Gastroenterología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es una de las enfermedades más frecuentes del aparato digestivo. Su incidencia varía entre 4.9 y 73.4 casos por cada 100 000 habitantes con una mortalidad global de 2%, que es notablemente mayor cuando existen complicaciones infecciosas. En efecto, se ha demostrado que la necrosis pancreática infectada (NPI) es la principal causa de letalidad en personas que han sobrevivido a las etapas iniciales de una PA grave (PAG), pero también las infecciones en otros órganos y sistemas son determinantes en la evolución de los enfermos con PA (1-3).

En este capítulo revisaremos las estrategias de diagnóstico y tratamiento de las infecciones asociadas a pancreatitis.

NECROSIS PANCREÁTICA

La necrosis pancreática (NP) caracteriza a los cuadros graves de pancreatitis y en ausencia de material obtenido durante un acto operatorio sólo puede identificarse con estudios de imagen. La tomografía axial computarizada trifásica (TAC – D) es el mejor método para detectarla. Las zonas de necrosis se aprecian como áreas que no captan el medio de contraste intravenoso debido a alteración en la microcirculación pancreática (Figura 1). Antes de indicar una TAC-D debe tenerse en cuenta que la NP requiere de 48 a 72 horas para instalarse, por lo que un estudio de imagen realizado antes de este tiempo no mostrará cambios sugerentes de necrosis, que sólo la mitad de los enfermos que la presentan cursan con cuadros graves de pancreatitis tipificada como aquella con respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o insuficiencia orgánica múltiple (IOM) y que el tratamiento inicial es el mismo independientemente de la presencia o extensión de la necrosis. Por otro lado, la infección del tejido desvitalizado es rara en la primera semana de evolución (4-6).

Figura 1. Tomografía axial trifásica de páncreas en un enfermo con pancreatitis aguda necrosante. Nótese la hipoperfusión que afecta prácticamente la cola de páncreas. Hay zonas de necrosis peripeancreática y sólo una pequeña porción del cuerpo de páncreas capta medio de contraste.



Debido a que el objetivo de la TAC-D es la identificación de las zonas de hipoperfusión tisular es necesario administrar bolos de medio de contraste intravenoso, por lo que una TAC simple es de utilidad limitada y, aunque bajo, existe riesgo de toxicidad por el medio de contraste, lo que ha planteado la necesidad de contar con otros métodos que permitan diagnosticar necrosis (7). Stimac y colaboradores realizaron un estudio prospectivo comparando la resonancia magnética nuclear (RMN) con la imagen obtenida con TAC – D en 101 enfermos con PA. La correlación entre los dos métodos fue buena para necrosis ($r=0.79$, $p < 0.001$). Resaltó la ganancia de la RMN para evaluar las vías biliares y la capacidad

para discriminar hemorragia, necrosis y acúmulos de líquido (8).

Desde el punto de vista laboratorial, ningún examen ha mostrado la contundencia necesaria para ser propuesto como biomarcador de necrosis. Niveles altos de hematocrito o la retención de azoados indican hemoconcentración y se han asociado a un riesgo mayor de NP y en la práctica se utilizan para monitorizar la hidratación en los enfermos con PAG con la idea de evitar la hipoperfusión tisular que suponemos es la causa de la necrosis (9, 10).

En resumen, los enfermos con SRIS persistente (> 48 horas) y/o IOM frecuentemente cursan con necrosis pancreática que por sí misma no es sinónimo de pancreatitis grave.

NECROSIS PANCREÁTICA INFECTADA

La necrosis pancreática se infecta en 5% a 10% del total de las pancreatitis y la cifra es más alta en pacientes con necrosis intra-pancreática extensa asociada a insuficiencia orgánica (11-13).

A pesar de que la frecuencia de NPI es relativamente baja, la letalidad en este grupo de enfermos es más alta (30%-40%) que la de los pacientes con PA intersticial ($< 1\%$) o PA necrosante sin infección (10%-20%). La mayoría de las personas con NPI mueren por insuficiencia orgánica múltiple, que siempre es precedida de SIRS, y de manera característica requieren tratamientos con medidas invasoras (radiológicos, endoscópicos y/o quirúrgicos) y estancias prolongadas en las unidades de cuidados intensivos (14).

No existen datos clínicos que de manera concluyente permitan establecer el diagnóstico de NPI y por ello se han explorado otras formas para identificarla. Un estudio prospectivo, multinacional y multicéntrico demostró que los niveles de procalcitonina se elevaban de manera significativa en los sujetos con NPI. En este ensayo, que incluyó 104 enfermos con PAG, niveles de procalcitonina iguales o mayores a 3.8 ng/dl mostraron una sensibilidad de 79% y especificidad de 93% para identificar infección. La mayor utilidad se observó a partir del cuarto día del inicio clínico de la pancreatitis (15). Pese a la aparente utilidad de este marcador serológico, debe decirse que todos los enfermos que tuvieron NPI presentaban SIRS e insuficiencia orgánica múltiple que de entrada ya sugería el diagnóstico. Tampoco existen datos sólidos en los métodos de imagen. La presencia de gas en las colecciones intra o peri-pancreáticas sugieren infección, pero es un dato poco frecuente y no exclusivo de los procesos sépticos.

Ante este panorama lleno de incertidumbre, la punción de los acúmulos de líquido o zonas de

necrosis se erige como la alternativa más viable para confirmar la sospecha clínica de infección pancreática, si bien es un procedimiento invasor y sujeto a resultados falsamente negativos. En nuestro Instituto preferimos obtener el material para cultivo a través de punciones guiadas por ultrasonido endoscópico. Es un método seguro que permite caracterizar mejor la naturaleza física de las lesiones (líquida, semilíquida o sólida) proporcionando información muy útil para la implementación de procedimientos terapéuticos (Figura 2).

PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICOS

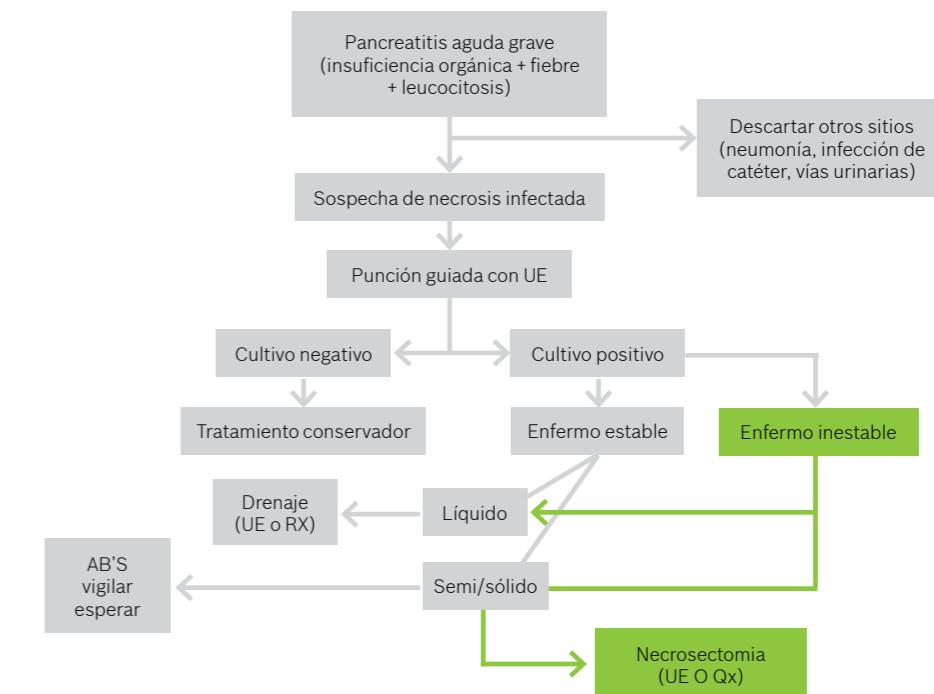
El conocimiento de los gérmenes que contaminan la necrosis y la noción de que sólo algunos antibióticos alcanzan concentraciones inhibitorias mínimas en tejido desvitalizado ha sido fundamental para intentar profilaxis en los enfermos con pancreatitis grave y necrosis intra o peripancreática.

La prescripción de antimicrobianos potencialmente útiles (imipenem, meropenem, ceftriaxona, metronidazol) se ha informado en varios estudios prospectivos, controlados y sorteados, pero sólo 3 han sido doblemente a ciegas y ninguno ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de necrosis pancreática infectada (16-18). Varios metaanálisis han concluido que no existe evidencia suficiente para apoyar el empleo profiláctico de antibióticos. El de la Fundación Cochrane, que incluyó 7 estudios con un total de 404 enfermos, no mostró diferencias estadísticamente significativas en mortalidad (8.4% vs. 14.4%), frecuencia de infección pancreática (19.7% vs. 24.4%) o infección extra-pancreática entre los sujetos con o sin profilaxis (23.7% vs. 36%). Se indica, sin embargo, que hubo una reducción de infección pancreática sin que esto impactara en la mortalidad global (RR=0.34; IC 95% =0.13 - 0.84). Otro más reciente con el análisis de 11 estudios (n= 864 pacientes) no encontró diferencias significativas en la incidencia de NPI (RR=0.74; 95% CI=0.51 to 1.07, p=0.10) o necesidad de intervenciones quirúrgicas (RR = 0.84; 95% CI = 0.61 to 1.16, p = 0.29), aunque sí una reducción marginal de infecciones extrapancreáticas (RR=0.64; 95% CI=0.41-0.98, p=0.04) y mortalidad por cualquier causa (RR=0.66; 95% CI=0.46 to 0.95, p=0.02) en los que recibieron profilaxis (19-22).

En resumen, el uso profiláctico de antibióticos no se justifica en los enfermos con PAG. En cambio, la mayoría de expertos coincide en el empleo empírico de antimicrobianos en enfermos en quienes se sospecha infección pancreática y que, desde el punto de vista clínico, son los que presentan SRIS persistente, insuficiencia orgánica de dos o más órganos

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en el enfermo con sospecha de necrosis pancreática infectada. Es muy importante descartar otros sitios de infección, p. ej., neumonías, infección de vías urinarias o septicemias por catéteres. Estas suelen ser más frecuentes en las primeras semanas de evolución.

La infección del tejido pancreático o peri-pancreático desvitalizado es más común a partir de la segunda semana. Se debe hacer una TAC-D y/o ultrasonido endoscópico (UE) para guiar una punción y hacer tinción de gram y cultivos. La estrategia de tratamiento dependerá del estado del enfermo, características de la necrosis (predominantemente líquida o sólida) y presencia de gérmenes.



y aquellos con niveles altos de proteína C reactiva. El esquema debe adecuarse a los resultados de los cultivos, lo que implica que ante este escenario se debe realizar una punción de los acúmulos líquidos guiada por algún método de imagen. En este punto conviene remarcar la posibilidad de un resultado falsamente negativo. Un análisis retrospectivo de 167 enfermos con NP aparentemente estéril que fueron intervenidos quirúrgicamente mostró un porcentaje inesperadamente alto de cultivos falsamente negativos (20%-25%) (23, 24).

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas que deben implementarse dependen de las condiciones de cada enfermo. Algunos autores han informado resultados satisfactorios con tratamiento conservador (antibióticos, apoyo nutricio y cuidados en una unidad de cuidados intensivos), sin embargo, la mayoría de los enfermos con NPI requerirá drenaje que puede efectuarse

por diferentes vías: percutánea, a través de catéteres colocados por radiólogos intervencionistas; endoscópicas, con tubos de drenaje a estómago o duodeno insertadas mediante ultrasonido endoscópico y/o quirúrgicas, necrosectomía cerrada o abierta.

Actualmente, se recomienda seguir una estrategia de menos a más, esto es, se intentan primero las medidas menos mórbidas (drenajes percutáneos o endoscópicos) para dejar los procedimientos quirúrgicos para los casos en los que no es posible controlar el foco infeccioso. Un estudio multicéntrico comparó los resultados de 45 enfermos tratados con necrosectomía abierta con los de 43 manejados con procedimientos que llamaron de invasión mínima (drenaje endoscópico o percutáneo). La tasa de complicaciones (40% vs. 69%, p=0.001), hernias incisionales (7% vs. 24%, p=0.03), diabetes mellitus (16% vs. 38%, p=0.02) y necesidad de tratamiento con enzimas pancreáticas (7% vs. 24%, p=0.002) fue menor en el grupo de personas que recibieron drena-

jes endoscópicos o percutáneos. La mortalidad fue similar entre los grupos (25-28).

En la elección de las alternativas terapéuticas deben considerarse dos condiciones muy importantes: 1) es más fácil el drenaje de un acúmulo líquido que de material sólido o semisólido. En las etapas iniciales, la necrosis pancreática, estéril o infectada, es sólida y difícil de extraer aun con maniobras operatorias tradicionales como necrosectomía. 2) Se ha observado que la mortalidad es menor si se difiere por más tiempo el tratamiento operatorio (56% a las 2 semanas vs. 15% a cuatro o más semanas), un hecho que sin duda se debe al proceso evolutivo de la necrosis.

Por último, la técnica de drenaje debe elegirse de acuerdo con la experiencia y facilidades de cada centro hospitalario. En algunos sitios se prefiere el drenaje endoscópico a través de orificios creados en el estómago o duodeno. Este procedimiento requiere personal bien entrenado y equipo sofisticado y costoso. La misma reflexión podría hacerse para los intentos de drenaje percutáneo utilizando trayectos fistulosos creados por radiólogos intervencionistas (29-33).

INFECCIÓN POR HONGOS

La infección por hongos, primaria (si el aislamiento se obtiene en muestras de la primera intervención) o secundaria (cuando el aislamiento se obtiene después de intervenciones), se asocia a mayor morbilidad sin aparente impacto en la mortalidad. Los agentes que con mayor frecuencia se encuentran son: *Cándida albicans*, *Torulosis glabrata* y *Aspergillus*. Se piensa que los hongos, al igual que las bacterias, contaminan la necrosis pancreática por transloca-

ción facilitada por un aumento de la permeabilidad intestinal.

Los factores de riesgo asociados a infección por estos organismos son: nutrición parenteral total, procedimientos endoscópicos (CPRE) y la necrosis pancreática identificada en la primera semana de evolución de la PA. El uso profiláctico de antibióticos, señalado en algunos estudios como el principal factor para la superinfección por hongos, no ha mostrado consistencia en otros informes. Lo que parece ser un hecho es que los enfermos infectados por hongos cursan con más insuficiencia orgánica, requieren mayor apoyo nutricional y pasan más tiempo en la unidad de cuidados intensivos.

Finalmente, debido a la falta de estudios con suficiente potencia estadística, no se recomienda el uso de profilaxis con agentes antifúngicos en pacientes con PAG (34-38).

INFECCIONES EXTRAPANCREÁTICAS

Las infecciones extrapancreáticas inciden de manera negativa en la evolución de los enfermos con PAG. Se ha mostrado que no sólo incrementan la estancia hospitalaria y los costos de atención, sino que también se asocian a mayor letalidad. Son por otro lado fuente de bacteremias que podrían contaminar a los acúmulos de líquidos o a la necrosis pancreática o peri-pancreática. En un metaanálisis se observó que el uso profiláctico de antibióticos redujo significativamente la incidencia de estas complicaciones (RR = 0.64; 95% CI = 0.41 to 0.98, p = 0.04). Sin embargo, no se justifica el empleo profiláctico de antibióticos con la idea de reducir infecciones extrapancreáticas que deben ser identificadas y tratadas de manera oportuna (22, 39, 40).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012;143:1179-1187 e1171-1173.
2. Yadav D & Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-1261.
3. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR & Windsor J. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813-820.
4. Forsmark CE, Vege SS & Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016;375:1972-1981.
5. Perez A, Whang EE, Brooks DC, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 2002;25:229-233.
6. Remes-Troche JM, Uscanga LF, Peláez-Luna M et al. When should we be concerned about pancreatic necrosis? Analysis from a single institution in Mexico City. *World J Surg* 2006;30:2227-2233.
7. Carmona-Sánchez R, Uscanga L, Bezaurry-Rivas P, Robles-Díaz G, Suazo-Barahona J & Vargas-Vorácková F. Potential harmful effect of iodinated intravenous contrast medium on the clinical course of mild acute pancreatitis. *Arch Surg* 2000;135:1280-1284.
8. Stimac D, Miletic D, Radić M, Krznarić I & Mazur-Grbac M. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:997-1004.
9. Gardner TB, Olenec CA, Chertoff JD, Mackenzie TA & Robertson DJ. Hemoconcentration and pancreatic necrosis: further defining the relationship. *Pancreas* 2006;33:169-173.
10. Tenner S, Baillie J, DeWitt J & Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400-1416.
11. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, et al. Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases. *Ann Surg*. (2001);234(4):572-580.
12. Beger HG, Bittner R, Block S & Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: A prospective clinical study. *Gastroenterology*. (1986);91(8): 433-438.
13. Beger HG, Rau B & Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. (2003);3(2):93-101.
14. Van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ, et al. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *HPB (Oxford)*. (2016);18(1):49-56.
15. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. (2004);245(5):745-754.
16. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. (2004);126(4):997-1004.
17. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of surgery*. (2007)245(5):674-683.
18. Garcia-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. (2009);13(4):768-774.
19. Lim CL, Lee W, Liew YX, Tang SS, Chlebicki MP & Kwa AL. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. (2015);19(3):480-491.
20. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA & Galanduk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. (2009);197(6):806-813.
21. Mourad MM, Evans R, Kalidindi V, Navaratnam R, Dvorkin L & Bramhall SR. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl*. (2017);99(2):107-112.
22. Villatoro E, Bassi C & Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The Cochrane Library*. (2006).
23. Zavyalov T, Khotsyna Y & Tenner S. The role of antibiotics in the management of patients with acute necrotizing pancreatitis. *Curr Infect Dis Rep*. (2010);12(1):13-18.
24. Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Annals of surgery*. (2008);247(2): 294.

25. Connor S, Raray MG, Neoptolemos JP, Layer P & Rünzi M. Does infected pancreatic necrosis require immediate or emergency debridement? *Pancreas*. (2006);33:2128-134.
26. Mouli VP, Sreenivas V & Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. (2013);144(2):333-340 e332.
27. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *NEJM*. (2010);362(16)::1491-1502.
28. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. (2011);141(4):1254-1263.
29. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. (2007);142(12):1194-1201.
30. Besselink MG, van Santvoort HC & Boermeester MA. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*. (2009);96(3):267-273.
31. Gooszen HG, Besselink MG, Van Santvoort HC & Bollen TL. Surgical treatment of acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg*. (2013);398(6):799-806.
32. Freeman ML, Werner J, Van Santvoort HC, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas*. (2012);41(8):1176-1194.
33. Whitehead DA & Gardner TB. Evidence-based management of necrotizing pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. (2014);12(3):322-332.
34. Kochhar R, Noor MT & Wig J. Fungal infections in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. (2011);26(6):952-959.
35. Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A, et al. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. (2009);24(5):743-747.
36. Schwender BJ, Gordon SR & Gardner TB. Risk factors for the development of intra-abdominal fungal infections in acute pancreatitis. *Pancreas*. (2015);44(5):805.
37. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Outcomes of intra-abdominal fungal vs. bacterial infections in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. (2009);104(8):2065-2070.
38. Trikudanathan G, Navaneethan U & Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1182-1192.
39. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S & Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. (2008);135(3):816-820.
40. Howard TH. The role of antimicrobial therapy in severe acute pancreatitis. *Surg Clin N Am* (2013);93:585-593.

Papel de la microbiota en hígado graso no alcohólico y obesidad

Dr. Raúl Bernal Reyes

Sociedad Española de Beneficencia
Pachuca, Hidalgo, México

INTRODUCCIÓN

La microbiota del tracto gastrointestinal está conformada por una cantidad inimaginable de bacterias, virus, hongos y otros microorganismos que lo habitan en forma simbiótica; se calcula que solamente las bacterias del intestino pueden ascender a 10^{14} (1). Esta simbiosis entre huésped y hospedero es una condición natural y ha ocurrido desde hace miles de años.

En teoría, al nacimiento el tracto gastrointestinal del ser humano es estéril y justo al nacer se inicia su colonización por los agentes que se encuentran presentes en el medio ambiente; de ahí la importancia y algunas diferencias que se han observado entre el nacimiento por vía vaginal y el que ocurre por cesárea.

La alimentación al seno materno o la falta de ella, el lugar del nacimiento y residencia, el tipo de alimentación en los primeros años de vida y el uso de antibióticos, entre otros, son determinantes de la microbiota particular de cada individuo.

Se sabe que la diversidad de la microbiota es limitada durante los primeros dos años de vida y a partir del 3^{er} año ocurre una importante diversificación que la hace mucho más parecida a la de los adultos; es así como se transforma en una microbiota mucho más compleja, tanto, que según diversos autores se calcula que en conjunto tiene 150 veces más genes que los del propio hospedero; de suma importancia es el hecho de que esta microbiota en forma independiente es capaz de desarrollar sus propias funciones, algunas de las cuales comparte con su hospedero; de particular interés son algunas funciones de tipo digestivo que originalmente no son propias del hospedero; como ejemplo están la síntesis de algunas vitaminas o el metabolismo de algunos compuestos alimenticios que nutren al hospedero (2).

Así, la relación simbiótica entre huésped y hospedero ofrece beneficios, y a este intercambio cons-

tante se le conoce como eje “microbiota-intestino-hígado”; en la operación de este eje participan de manera predominante la integridad de la mucosa intestinal y su propia respuesta inmune; algunas respuestas neuroendocrinas y, por supuesto, las múltiples y complejas funciones hepáticas.

Cuando por alguna razón se altera el funcionamiento del eje “microbiota-intestino-hígado”, se dice que ha ocurrido una disbiosis y en estas condiciones, el hígado se ve expuesto a múltiples agentes nocivos que inicialmente promueven la inflamación y una respuesta inmune, que de no corregirse con oportunidad, exponen al tejido hepático a un daño mayor como la fibrosis y hasta el desarrollo de neoplasias malignas.

Debido a que 70% de la circulación que llega al hígado lo hace por la vena porta, es este órgano el que en primera instancia recibe los productos provenientes del intestino y consecuentemente es el más expuesto al daño tisular cuando ocurre la disbiosis.

Se ha mencionado ya que una de las funciones más importantes de la microbiota es su participación en el metabolismo energético y la nutrición del hospedero; al respecto, se calcula que hasta 15% de la energía del individuo podría ser producida por su microbiota; así lo demuestran algunos trabajos en los cuáles se ha comprobado que ésta, a diferencia del hospedero, digiere algunos azúcares vegetales que de manera natural el hospedero es incapaz de digerir y los transforma en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (3).

Algunos trabajos han confirmado la importancia que tiene la microbiota en el estado nutricional del hospedero; Hooper demostró que al trasplantar microbiota de ratones normales a ratones estériles, éstos ganaban peso y cuando el trasplante provenía de ratones obesos, se transformaban de igual forma en ratones obesos (4, 5).

Algunas de las funciones de la microbiota pueden alterar el metabolismo hepático y disparar así un primer paso hacia el daño hepatocelular; un ejemplo de esto es la enorme facilidad que tiene la microbiota para absorber monosacáridos de la luz intestinal, lo cual puede alterar la lipogénesis hepática y los depósitos de grasa.

Otra función no menos importante es la desconjugación de ácidos biliares que son necesarios para la absorción de vitaminas liposolubles y grasas en general; además, los ácidos biliares actúan como ligandos del receptor farnesoide X (FXR), cuya activación provoca la supresión de la enzima que sintetiza los ácidos biliares a partir del colesterol; los ácidos biliares y el FXR han sido implicados en el Síndrome Metabólico (SM); en ratones con deficiencia de FXR se ha observado que aunque no son obesos, tampoco están protegidos contra la fibrosis; es por eso que recientemente se ha propuesto al ácido obeticólico, un agonista FXR, como alternativa terapéutica contra la inflamación y fibrosis de pacientes con Esteato Hepatitis No Alcohólica (EHNA) (6).

La sobre población bacteriana y la traslocación bacteriana son dos condiciones que pueden favorecer el daño hepatocelular, mediante el aumento significativo en el paso de bacterias y sus productos a través del sistema portal hacia el hígado; normalmente el hígado puede recibir y manejar el paso de bacterias desde el intestino, pero si su capacidad es rebasada, aparece el daño hepatocelular.

El tipo de alimentación es otro factor determinante del desarrollo bacteriano; a nivel experimental se ha comprobado que una dieta alta en carbohidratos (CHO) y grasas favorece el aumento de *firmicutes* y disminuye los *bacteroidetes* (7), y una dieta particularmente alta en grasas saturadas de igual forma aumenta la densidad de *firmicutes* y disminuye la diversidad de la microbiota (8). Una gran cantidad de trabajos ha logrado establecer que la dieta alta en CHO y grasas saturadas promueve la disbiosis, a partir de la cual la sobre población bacteriana y la traslocación bacteriana van a inducir inflamación y daño hepatocelular (9).

MICROBIOTA Y OBESIDAD

La relación de la microbiota intestinal con algunas enfermedades, entre ellas la obesidad, ha sido plenamente documentada; mencionamos ya los trabajos experimentales en los cuales se trasplantaba la microbiota de ratones obesos a ratones estériles, los cuales en pocas semanas desarrollaban obesidad (10); también se ha demostrado que los ratones obesos, a diferencia de los no obesos, tienen una composición diferente de su microbiota; en los

primeros, la proporción de *firmicutes* es mayor y la de *bacteroidetes* puede estar reducida hasta en 50% (11). En otro interesante trabajo se trasplantó la microbiota de personas obesas y no obesas a ratones; se pudo observar que los ratones que recibieron microbiota de obesos, aumentaron de peso, en tanto que aquellos que recibieron microbiota de no obesos, se mantuvieron en su peso normal (12).

En humanos también se ha demostrado que los obesos tienen una mayor cantidad de *firmicutes* y hasta 90% menos *bacteroidetes*; cuando algunos de estos obesos llevaron una dieta baja en grasas y CHO durante un año, lograron bajar un 25% de su peso corporal y su proporción de *firmicutes* disminuyó, en tanto que aumentó la de *bacteroidetes* (11).

Es tal la interacción de la microbiota en el desarrollo de la obesidad y de otras enfermedades que se ha propuesto que al manipular la microbiota se podrían evitar dichas enfermedades; ese es el razoñamiento para proponer a los prebióticos, probióticos y simbióticos como alternativas de manejo en algunos de estos casos (11).

Los mecanismos mediante los cuales la disbiosis puede inducir la obesidad son los mismos para la aparición de resistencia a la insulina y DM, las cuales sabemos que son condiciones precedentes en la mayoría de los pacientes con HGNA y EHNA; entre estos mecanismos se han mencionado:

1. Un aumento significativo del aprovechamiento de energía a partir de la dieta
2. Un trastorno en el metabolismo de los ácidos grasos y sus depósitos en tejido adiposo e hígado
3. Modulación de la secreción del péptido YY y de GLP-1.
4. Activación del lipopolisacárido TLR-4.

La microbiota del paciente obeso, por un lado, tiene un déficit de agentes promotores de la movilidad intestinal, y por otro, es capaz de producir enzimas que digieren azúcares que de manera natural el huésped no podría metabolizar; ambos mecanismos explican el aumento en la cantidad de energía que se absorbe a partir de la dieta; por otra parte, la microbiota puede alterar el metabolismo de los ácidos grasos, modificando sus patrones de emulsificación y absorción, lo cual impacta en los mecanismos de depósito de grasas en el hígado y dispara la lipoperoxidación; de esta forma, la microbiota intestinal es capaz de modular la absorción de energía a partir de la dieta, su almacenamiento y disposición mediante la oxidación de ácidos grasos y favorecer la obesidad a partir de la dieta, la aparición de resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes (13).

Otro importante mecanismo mediante el cual la microbiota favorece el desarrollo de obesidad a partir de la dieta es su interacción con el receptor FXR, el cual, de acuerdo con la mayoría de los autores, por un lado puede alterar la composición de la microbiota transformándola en una más obesigena; y por otro, por su capacidad de promover la adiposidad por medio de su efecto en el metabolismo de los ácidos biliares. Sobre el FXR aún hay mucho por descubrir, a la fecha, no se sabe con exactitud su forma de actuar respecto de la obesidad, todavía se discute cuál es su verdadero papel y aunque la mayoría de los autores le atribuyen un papel promotor de la obesidad, la controversia está vigente, pues algunos otros proponen que más que promover, podría inhibir su desarrollo (14).

MICROBIOTA E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Ya hemos mencionado que la disbiosis aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal, favorece la traslocación bacteriana y el paso a la circulación portal de múltiples productos bacterianos, algunos de ellos con potencial hepatotóxico que van a provocar esteatosis, inflamación y fibrosis en el hígado. Por otro lado, se ha demostrado ampliamente la relación causal que existe entre la disbiosis, el síndrome metabólico y el hígado graso no alcohólico.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos son complejos y aún en parte desconocidos, se sabe por ejemplo, que la microbiota intestinal que se expone a una dieta abundante en grasas, transforma la colina en metilaminas hepatotóxicas que promueven la esteatosis, la resistencia a la insulina y la peroxidación de los lípidos, con lo cual se da inicio a la activación del proceso inflamatorio (13).

Otro mecanismo importante en la producción del daño hepatocelular, al igual que en la inducción de obesidad, lo constituye el ya mencionado FXR, el cual promueve la esteatosis por medio de su participación en el metabolismo de los ácidos biliares y el depósito de lipoproteínas en el hígado (15).

En un interesante trabajo realizado en pacientes obesos con síndrome metabólico, se les administró mediante infusión microbiota intestinal de personas no obesas y se pudo observar a partir de la sexta semana que su sensibilidad a la insulina mejoró significativamente, por lo cual se propone que este método podría ser una alternativa terapéutica a considerar en pacientes con SM e hígado graso (16).

Las vías que inducen la inflamación en los pacientes con HGNA son varias, destacan: la producción endógena de alcohol, la endotoxemia y la acción de

múltiples agentes proinflamatorios como algunas interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa (FNTa).

Se ha demostrado que la microbiota intestinal, en particular algunos integrantes de la familia enterobacterias, entre los que destaca la *Escherichia coli*, son capaces de producir alcohol a partir de la fermentación de algunos alimentos (17). Este potencial efecto hepatotóxico del alcohol se ha podido documentar en algunos trabajos, particularmente en jóvenes con EHNA en quienes se ha reportado una mayor concentración de *E. coli* en su microbiota y un aumento en el nivel de alcohol circulante en la sangre (18). El aumento endógeno de alcohol favorece el depósito de triglicéridos a nivel del hepatocito y esta condición, a la vez, induce la generación de especies reactivas de oxígeno que promueven la esteatohepatitis y debilitan la barrera mucosa intestinal por efecto de un metabolito del alcohol, el acetaldehído (19). Así entonces, la disbiosis es capaz de inducir un daño por alcohol similar al que ocurre en los pacientes alcohólicos.

La dieta con una alta carga de calorías, en particular la que contiene exceso de grasas, altera la microbiota intestinal, favoreciendo el desarrollo de algunos agentes que debilitan la barrera mucosa intestinal y favorecen el paso de bacterias y lipopolisacáridos hepatotóxicos a la circulación enterohepática; la importancia de la endotoxemia en pacientes con EHNA ha sido documentada ampliamente (20).

Esta endotoxemia activa a los TLR-4 y TLR-9 de las células de Kupffer y células estelares para estimular las vías proinflamatorias y profibróticas por efecto de las citosinas como IL-1, IL-6 y FNTa (21); es de sumo interés destacar que tanto a los TLR-4 como a los TLR-9 se les reconoce como los de mayor poder hepatotóxico y son los responsables de que las células de Kupffer inicien la producción de citosinas y otros agentes proinflamatorios como FNTa y factor de crecimiento tumoral 1β (TGF-1β), con lo que se inicia la cascada inflamatoria y el consecuente daño hepatocelular que evoluciona a fibrosis.

CONCLUSIONES

La profundización en el estudio de la microbiota intestinal ha revelado que ésta tiene una gran importancia en la fisiopatología de muchas enfermedades; de particular interés es su relevancia en el desarrollo de la obesidad, del síndrome metabólico y del HGNA, la cual hoy en día es indiscutible.

Existen claras diferencias en el tipo de microbiota de pacientes con y sin obesidad, las variaciones más significativas radican en que los obesos tienen un claro predominio de *firmicutes* sobre los *bacteroidetes*.

detes; esta situación favorece una mayor absorción de nutrientes de la luz intestinal y un consecuente aumento de los depósitos de calorías y grasas a nivel corporal.

En cuanto al daño hepático, éste tiene varios mecanismos de aparición, entre los más importantes está el ya mencionado aumento de los depósitos de grasa en el hígado que favorecen el inicio de un proceso inflamatorio, mediante la liberación de múltiples citosinas y la activación de las células de Kupffer y células estelares que van a promover la producción y depósito de fibrina; y por otro lado, la sobre población y la traslocación bacteriana a nivel intestinal, así como la absorción directa de lipopoli-

sacáridos y otros agentes hepatotóxicos a través de la circulación entero-hepática debido a un aumento en la permeabilidad intestinal, que obedece a un debilitamiento de la barrera mucosa.

Es tal la complejidad de estos mecanismos fisiopatológicos que aún queda mucho por investigar y saber de qué manera podemos intervenir para atenuar el daño que la disbiosis puede ocasionar en la salud general; no obstante, empiezan a aparecer algunos trabajos que proponen dietas y el uso de antibióticos, probióticos o prebióticos para equilibrar la microbiota y así, eventualmente, revertir o impedir el desarrollo de obesidad e hígado graso no alcohólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haque TR, Barritt AS IV. Intestinal microbiota in liver disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2016;30(1):133–142.
2. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Hostbacterial mutualism in the human intestine. Science 2005;307(5717):1915–192.
3. Usami M, Miyoshi M, Yamashita H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2015;21(41):11597–11608.
4. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et. al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. Science 2001;291(5505):881–884.
5. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(44):15718–15723.
6. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385(9972):956–965.
7. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et. al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. Gastroenterology 2009;137:1716–1724.
8. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, et. al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012;303:G589–G599.
9. Shang M, Yang XJ. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. World J Gastroenterol 2016 October 28;22(40):8905–8909.
10. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et. al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. Science 2001;291(5505):881–884.
11. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et. al. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:11070–11075.
12. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science. 2013;341:1241214.
13. Musso G, Gambino R, Cassader M. Diabetes Care 2010;33:2277–2284.
14. Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. Nat Med 2015;21:159–65.
15. Parséus A, Sommer N, Sommer F, et. al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. Gut 2017;66:429–437.
16. Vrieze, A. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology 2012;143:913–916.
17. Dawes EA, Foster SM. The formation of ethanol in *Escherichia coli*. Biochim Biophys Acta. 1956;22:253–265.
18. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. Hepatology. 2013;57:601–609.
19. Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. Alcohol. 2004;34:9–19.
20. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. Nature. 2012;482:179–185.
21. Tyrer, PC, Bean, EG, Foxwell R, et. al. Effects of bacterial products on enterocyte-macrophage interactions *in vitro*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011;413:336–341.

Absceso hepático

Dra. María Victoria Bielsa Fernández

Universidad Autónoma de Guadalajara, Facultad de Medicina
Profesor titular del curso de Gastroenterología y Hepatología
Guadalajara, Jalisco, México

ABSCESO HEPÁTICO

Introducción

El absceso hepático es una patología que se reporta con mayor frecuencia en las regiones tropicales del planeta y representa 13% de los abscesos abdominales y 48% de todos los viscerales (1).

Puede ser causado por bacterias (absceso hepático piógeno AHP) o menos comúnmente por *Entamoeba histolytica* (absceso hepático amebiano AHA) y también puede haber abscesos mixtos.

La actividad de investigación en absceso del hígado se ha mantenido estable, un artículo identificó todos los documentos publicados en la base de datos MEDLINE entre 2001 y 2015 con el tópico “absceso hepático”, encontrando 1 278 documentos, mostrando una producción científica estable durante el periodo de estudio. La mayoría de las publicaciones consistió en informes de casos (65.9%). En cuanto a la distribución geográfica de las publicaciones, Estados Unidos de Norteamérica fue donde más se publicaron (n = 229), seguido por los de Taiwán (n = 185), India (n = 145), Japón (n = 144), Corea del Sur (n = 100) y China (n = 84). Sobre absceso hepático amebiano, los países que más publicaron fueron la India y México (n = 69 cada uno), seguido por Estados Unidos (n = 29) y en el caso de abscesos piógenos, los investigadores taiwaneses lideran la producción científica (n = 71), seguidos por Estados Unidos (n = 39) y China (n = 29). Las áreas más activas de investigación en el campo son diagnóstico por tomografía automatizada, diagnóstico diferencial con respecto de cáncer de hígado, tratamiento con antimicrobianos e infección por *Klebsiella* (2).

Desde la década de los setenta, la incidencia del AHP ha ido en aumento, particularmente en el sureste asiático (3). Una gran variedad de gérmenes se ha involucrado como causantes de abscesos hepáticos.

Algunos gastroenterólogos mexicanos percibimos que la incidencia de abscesos hepáticos amebianos

en México ha disminuido y que ha habido un aumento del número de AHP. Tratando de objetivar esta información, mediante una encuesta (muy informal) a través de redes sociales, pregunté a algunos colegas cuántos casos de abscesos hepáticos habían visto en el último año, obtuve respuesta de 26 gastroenterólogos de 8 diferentes ciudades del país: 7 de la Ciudad de México, 1 de Culiacán, 11 de la zona metropolitana de Guadalajara, 1 de Morelia, 1 de Pachuca, 2 de San Luis Potosí, 1 de Torreón y 2 de Veracruz. Entre todos, durante el año 2016, reportamos 52 casos de absceso hepático (sólo 6 de ellos vistos en medicina privada), de los cuales 40 fueron piógenos, 11 amebianos y 1 mixto (Tabla 1). Del Hospital General de Culiacán se informó de 25 casos de AHA en el periodo 2012-2016, con una relación ♂:♀ de 5.25:1 y del INCMNSZ, informan que en los últimos 10 años (2006-2016) tuvieron 112 casos de abscesos hepáticos, 93 fueron AHP, 17 AHA y 2 AHM, lo que resulta en que la prevalencia de AHP es 5.5 veces mayor a la del AHA, estos datos permiten concluir, aunque con una evidencia muy débil, que aparentemente sí ha disminuido la incidencia de abscesos hepáticos amebianos en México y que, concordando con lo reportado en la literatura internacional, en nuestro país también está aumentando la incidencia de abscesos piógenos.

ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO (AHA)

Epidemiología

La prevalencia de *E. histolytica* afecta a unos 500 millones de personas en todo el mundo, aunque esta apreciación podría ser inexacta debido a la alta prevalencia de colonización con *Entamoeba dispar*, que es un protozoario comensal morfológicamente idéntico (4), las tasas más altas de infección por *E. histolytica* se han reportado en India, África, México, América Central y América del sur, por lo que se

Tabla 1. Abscesos hepáticos en México reportados en 2016

	Piógeno	Amebiano	Mixto	Privada	Institución
Cd. Mx. (5 médicos)	5	2	1		8
Culiacán (1 médico)	0	6			6
ZMG* (11 médicos)	34	0	4	30	
Morelia (1 médico)	0	2			2
Pachuca (1 médico)	0	0			
SLP (2 médicos)	0	0			
Torreón (1 médico)	0	1		1	
Veracruz (2 médicos)	1	0		1	
7 ciudades 24 médicos	40	11	1	6	46

* ZMG = Zona Metropolitana de Guadalajara

consideran zonas endémicas de este parásito (5). El absceso hepático es la manifestación extraintestinal más frecuente de la amebiasis, según diferentes publicaciones, la mayoría de los casos se presenta en personas que viven o han viajado a zonas endémicas. La aparición de un AHA en una persona que no haya viajado o resida en zonas endémicas, obliga a buscar inmunosupresión subyacente u otros factores de riesgo como relaciones homosexuales entre hombres o haber sido interno de alguna institución. En cuanto a factores que influyen en la severidad de la enfermedad, se mencionan diabetes mellitus, embarazo, desnutrición, alcoholismo, uso de glucocorticoides, edad temprana y malignidades (6).

Manifestaciones clínicas

El inicio de los síntomas es generalmente subagudo (lapso entre el contagio y aparición de síntomas es de 8-20 semanas), aunque existen reportes de casos que se presentaron años después del aparente contagio.

En el cuadro agudo/subagudo, típicamente se presentan fiebre y dolor en el hipocondrio derecho (HD), menos de un tercio de los pacientes tiene diarrea, pero en algunos casos hay el antecedente de disentería en meses previos, la ictericia es poco frecuente, se reporta en 10 -20% de los pacientes y suele ser indicativo de una enfermedad más agresiva o de la existencia de abscesos múltiples (7). En los cuadros crónicos, el dolor de HD es menos intenso y suele acompañarse de pérdida ponderal. En el examen físico, además de la fiebre y ataque al estadio general, se encuentra dolor o sensibilidad a la

palpación sobre el HD, así como hipoventilación y/o derrame en la base pulmonar derecha.

Diagnóstico

Además del cuadro clínico, en los exámenes de laboratorio es muy frecuente encontrar leucocitosis sin eosinofilia, anemia, hipoalbuminemia y elevación de fosfatasa alcalina en (fuera de proporción con respecto de la hipertransaminasemia) y menos de 50% de los pacientes presenta elevación leve a moderada de transaminasas y bilirrubinas.

En casi 99% de los pacientes con AHA se detectan anticuerpos anti *E. histolytica*, aunque la prueba puede ser negativa en los primeros siete días de enfermedad. En áreas endémicas, hasta 35% de las personas sin infección activa puede tener serología positiva debido a una infección previa. El tiempo de duración de anticuerpos circulantes varía dependiendo de la técnica utilizada para su detección, por lo que una serología positiva debe interpretarse con precaución (Tabla 2). La aspiración del AHA no es necesaria para establecer el diagnóstico. Del aspirado se obtiene un líquido marrón, llamado "pasta de anchoa", casi nunca contiene trofozoitos (<20%) y por lo general sólo cuando se muestra la pared del quiste. El examen microscópico de heces, con mucha frecuencia, es negativo para *E. histolytica*, por lo que no se puede confiar en este análisis para establecer o descartar el diagnóstico de absceso hepático amebiano.

De los estudios de imagen, el ecosonograma es el más ampliamente utilizado por su alta sensibilidad, gran disponibilidad y bajo costo. En algunos

Tabla 2. Pruebas serológicas para detección de anticuerpos anti ameba

Técnica	Observaciones
Aglutinación Látex	Baja Sensibilidad Resultados rápidos
Contrainmunoelectroforesis	Altamente sensible y específica Negativa rápidamente después del tratamiento exitoso
Difusión en gel	Útil para distinguir infección pasada de reciente El resultado sigue siendo positivo sólo 6 a 12 meses después del inicio de la infección
ELISA anticuerpo	Sensibilidad y especificidad de 97.9% y 94.8%
ELISA antígeno	Sensibilidad de 100% (primeros 3 días) y especificidad >90%, poco disponible
Hemaglutinación indirecta	Sensibilidad 90% a 100% útil para demostrar actividad a nivel hepático Puede persistir por más de 2 años
Inmunofluorescencia indirecta	Persiste por más de 6 meses después del tratamiento exitoso

casos se han utilizado otros métodos de imagen (Tabla 3), pero no se comparan con el costo-beneficio del antes mencionado (8).

Tratamiento

Cuando no se trata o el tratamiento es inadecuado, pueden presentarse complicaciones potencialmente mortales como la ruptura a cavidades peritoneal, pleural o pericárdica.

Los antibióticos del grupo nitroimidazol son los agentes de elección. Además de farmacoterapia, en algunos casos es necesario el tratamiento intervencionista, ya sea aspiración por punción, colocación de catéter para drenaje o con menos frecuencia, cirugía. Infortunadamente, no hay consenso respecto de cuándo está indicado el manejo intervencionista, las recomendaciones van desde las más conservadoras como diámetro >5 cm, implicación bilobar y edad >55 años, mientras que algunos autores proponen drenaje con un diámetro mayor a 10.7 cm y sólo si no hay respuesta a los fármacos, o el volumen del absceso, sin embargo, los límites son a menudo arbitrarios y carecen de evidencias sólidas. En un artículo reciente, los autores opinan que, debido a la confusión en la literatura disponible, el único criterio confiable para decidir cuándo drenar un AHA debe ser la falta de respuesta clínica a agentes farmacológicos. Se considera una respuesta el alivio de los síntomas, ausencia de fiebre y disminución del dolor o

sensibilidad del hipocondrio derecho a las 72 h de haber iniciado el tratamiento (9).

ABSCESO HEPÁTICO PIÓGENO (AHP)

Epidemiología

El AHP es una condición potencialmente fatal, con mortalidad de hasta 9%. La incidencia de AHP varía significativamente en diferentes poblaciones, desde 1.1 – 3.6 por cada 100 000 habitantes en Europa y América, hasta 17.6 por 100 000 habitantes en Asia (10).

Se han identificado muchas bacterias en los AHP. Antes de 1980, *Escherichia coli* era el patógeno más reportado en todo el mundo.

En la actualidad, dependiendo de la fuente primaria de infección, hasta 55% de los abscesos suele ser polibacteriano (11).

Durante las últimas décadas se ha reportado una incidencia ascendente de abscesos hepáticos causados por *Klebsiella pneumoniae*, sobre todo en Asia, de hecho, en Hong Kong, Singapur, Sur Corea y Taiwán es ahora la principal causa de absceso hepático, hay algunos reportes de Estados Unidos de Norteamérica y Suramérica en donde la mayoría de los pacientes incluidos son de ascendencia asiática (12). Particularmente en Asia, donde representa 50%-73% de todos los abscesos hepáticos relacionados directamente con DM, ya que los diabéticos son más susceptibles a infecciones por este organismo.

Tabla 3. Estudios de imagen utilizados en AHA

Estudio	Observaciones
Radiografía de tórax	Elevación del hemidiafragma derecho Borramiento del ángulo costofrénico derecho Atelectasias
Ultrasonografía	Lesión única redonda u ovalada (a veces varias) Hipoecoica con múltiples ecos en su interior Poca o nula ecogenicidad de la pared Localización periférica, cerca de la cápsula hepática Reforzamiento distal
Tomografía computada (CT)	Lesión única bien definida, redonda u ovalada (a veces varias) Baja densidad en comparación con tejido circundante estructura interna heterogénea
Resonancia magnética (MRI)	Absceso con intensidad de señal baja en imágenes T1 y alta intensidad en imágenes T2
Gammagrafía con radionúclidos	El AHA aparece como una imagen fría, aparentemente lo que lo distingue del piógeno (esta modalidad no ha sido investigada extensivamente para abscesos)

Anteriormente, la mayoría de los AHP eran consecuencia de apendicitis complicada por pileflebitis (inflamación de la vena porta) en un paciente joven. Esta presentación es infrecuente hoy en día como resultado de diagnóstico temprano y mejores antibióticos. Ahora, la mayoría de los casos ocurren en hombres de más edad con patología biliar subyacente y/o con condiciones predisponentes como malignidad, inmunosupresión, diabetes mellitus y cirugía biliar previa o endoscopía intervencionista (6).

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica suele ser un cuadro insidioso, con malestar general, febrícula, anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal sordo que puede aumentar con el movimiento. Los síntomas pueden estar presentes durante 1 mes o más antes de que se haga el diagnóstico. Los abscesos múltiples son típicos cuando la enfermedad biliar es la fuente y se asocian con una presentación más aguda, a menudo con sepsis y shock. Cuando el absceso se encuentra cerca de la cúpula del hígado, el dolor puede ser referido al hombro derecho, o una tos como resultado de irritación diafragmática o atelectasias que pueden estar presentes.

En un artículo reciente sobre 410 pacientes con absceso hepático piógeno, reportaron que el síntoma más común fue fiebre (91.5%), seguida de dolor

abdominal (56.8%) y la ictericia fue rara (sólo en 1.7%) (10).

Diagnóstico

En la biometría hemática puede haber leucocitosis y anemia, también es frecuente la hipalbuminemia, pero a diferencia del absceso amebiano, en los piógenos es rara la elevación de fosfatasa alcalina.

Los hemocultivos identificarán el organismo causal en al menos 50% de los casos y el cultivo del material aspirado en 90% (aunque probablemente menos si el paciente ha recibido antibióticos), éstos son indispensables para identificar la o las bacterias causales y determinar la sensibilidad a los antibióticos, siempre deberán ser enviados para cultivo aerobio y anaerobio (13).

La ultrasonografía y tomografía son los estudios de imagen de elección, se pueden detectar abscesos pequeños desde 1 cm de diámetro, la US es barata y bastante precisa, además de que puede guiar la aspiración del absceso, ya sea con fines diagnósticos o terapéuticos.

La TC tiene una sensibilidad cercana a 100%, pero es más cara que la US, los abscesos se ven hipodensos y pueden mostrar un borde que refuerza con el contraste en menos de 20% de los casos, esta modalidad permite la localización precisa de un absceso, evaluar su relación con estructuras ad-

yacentes y detectar la presencia de gas en el absceso, lo que se asocia con mayor mortalidad.

Tratamiento

El tratamiento requiere antibioterapia dirigida al o los microorganismos causales y en un alto porcentaje de los casos se requerirá drenaje del absceso.

Mientras se obtiene el cultivo, se deberá iniciar tratamiento empírico con antibióticos que cubran bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos, como combinaciones de cefalosporinas de tercera o cuarta generación con piperacilina/tazobactam o metronidazol. La duración del tratamiento se determinará con base en la respuesta clínica (resolución de la leucocitosis y fiebre), así como la disminución del tamaño del o los abscesos en el seguimiento con US. No hay acuerdo acerca de la duración óptima del

tratamiento endovenoso y la subsecuente terapia oral (14).

A diferencia de los AHA, en los abscesos piógenos sí parece haber consenso en cuanto al manejo intervencionista, para abscesos mayores de 5 cm se sugiere drenaje, en la actualidad, parece ser mejor colocar un catéter permanente que estar haciendo varias punciones con aspirado, el drenaje debe permanecer hasta que la cavidad desaparezca. En los casos de abscesos múltiples, sólo el absceso más grande deberá drenarse.

El manejo quirúrgico se reserva para pacientes que no responden al tratamiento con aspiración o drenaje percutáneo más antibióticos, aquellos con abscesos multiloculados o los pacientes que tienen patología intrabdominal concurrente que requiere manejo quirúrgico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baron M, Kasper DL. Infecciones y abscesos intraabdominales. en: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo E, editors. Harrison Principios de medicina interna "on line" 19º ed: McGRAW-HILL Interamericana.
2. González-Alcaide G, et al. Areas of research and clinical approaches to the study of liver abscess World J Gastroenterol 2017;23(2):357-365.
3. Qu K, Liu C, Wang ZX, Tian F, Wei JC, Tai MH, Zhou L, Meng FD, Wang RT, Xu XS. Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: an increasing problem in Eastern Asia. World J Gastroenterol 2012;18:2948-2955.
4. Stanley SL Jr. Amoebiasis. Lancet 2003;361:1025-1034.
5. Salles JM, Moraes LA, Salles MC. Hepatic amoebiasis. Braz J Infect Dis 2003;7:96-110.
6. Kim AY, Chung RT. Bacterial, Parasitic, and Fungal Infections of the Liver, Including Liver abscesses en Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10º ed. Saunders, Elsevier Inc. 2016.
7. Anesi JA, Gluckman S. Amebic Liver Abscess. Clin Liver Dis, 2015;6-2:41-43.
8. Kale S, Nanavati AJ, Borle N, Nagral S. Outcomes of a conservative approach to management in amoebic liver abscess..J Postgrad Med 2017;63:16-20.
9. Handbook of Liver Disease Third Edition Copyright © 2012, 2004, 1998 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. chap 28 pp. 263-379.
10. Du, Z-Q et al. Clinical Characteristics and Outcome of Pyogenic Liver Abscess with Different Size: 15-Year Experience from a Single Center. Sci. Rep. 6, 35890; doi: 10.1038/srep35890 (2016).
11. Mavilia MG, et al. Evolving nature of hepatic abscess. J Clin Translat Hepatol 2016;4:158–168 DOI: 10.14218/JCTH.2016.00004
12. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. Lancet Infect Dis 2012;12:881-87.
13. Chemaly R, Hall G, Keys T, et al. Microbiology of liver abscesses and the predictive value of abscess Gram stain and associated blood cultures. Diagn Microbiol Infect Dis 2003;46:245-8.
14. Lübbert C, Wiegand J y Karlas T. Therapy of Liver Abscesses. Viszeralmedizin 2014;30:334-341.

Impacto de las infecciones en pacientes con cirrosis hepática

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco¹ y Dra. Eliana Carolina Morel Cerda²

¹Profesor titular de la Especialidad de Gastroenterología, Servicio de Gastroenterología,
Jefe de la Clínica de Hígado, ²Servicio de Gastroenterología,
Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”
Guadalajara, Jalisco, México

PREÁMBULO

Las infecciones bacterianas representan una de las principales complicaciones en los pacientes con cirrosis hepática (CH); debido a su asociación con mayor mortalidad, la prevención de infecciones es parte esencial del manejo en CH (1). La prevalencia global de las infecciones bacterianas en los pacientes cirróticos hospitalizados varía entre 33% y 47% (2). Aproximadamente 60% de estas infecciones son adquiridas en la comunidad, de las cuales, casi la mitad está asociada a los servicios de salud; el restante 40% es de origen nosocomial (3).

Las infecciones más comunes en pacientes con CH incluyen peritonitis bacteriana espontánea (25%-31%), infección del tracto urinario (20%-25%), neumonía (15%-21%), bacteremias (12%) e infección de tejidos blandos (11%). Los agentes causales más frecuentes son las bacterias Gram-negativas (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*), mientras que las Gram-positivas, como *Enterococcus* y *Staphylococcus aureus*, representan 20%. Los anaerobios sólo se encuentran en 3% de los casos (4).

Es importante señalar que la presencia de infección en el paciente cirrótico es un factor que precipita otras complicaciones como encefalopatía hepática, hemorragia digestiva y síndrome hepatorenal. Sin embargo, ya que los pacientes cirróticos se encuentran inmunocomprometidos, los datos clínicos y laboratoriales que pueden orientar a un proceso infeccioso activo no siempre se manifiestan, lo cual hace que su diagnóstico sea difícil (5). Algunos parámetros, como los niveles de proteína C reactiva (PCR) y los criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) tienen menor rendimiento diagnóstico en CH, lo cual retraza el diagnóstico y manejo de las infecciones. El inicio temprano de tratamiento antibiótico empírico, así como una resucitación adecuada en casos de sepsis severa y choque séptico son esenciales para determinar el desenlace de los pacientes (6).

ESTADO INMUNOLÓGICO EN CH

El síndrome de disfunción inmune asociado a cirrosis (CAIDS) es una condición multifactorial de disfunción inmune sistémica que disminuye la capacidad de eliminar citocinas, bacterias y endotoxinas de la circulación. El hígado contiene 90% de las células retículo endoteliales (RE), como las células sinusoidales endoteliales y células de Kupffer que se encargan de eliminar las bacterias. En los pacientes con CH la presencia de cortocircuitos porto-sistémicos y el número reducido de células RE, favorecen que menos bacterias y endotoxinas sean eliminadas por el hígado (7). Además, existe disminución en la actividad fagocítica y movilización de neutrófilos, lo que se correlaciona con la severidad de la enfermedad hepática. Se ha sugerido que la hiponatremia y la hipermanonemia funcionan de forma sinérgica para afectar el volumen de neutrófilos y causar disfunción de la fagocitosis (8).

Los pacientes con CH tienen niveles menores de inmunoglobulinas (IgM, IgG e IgA) en el líquido ascítico, así como concentraciones séricas significativamente menores de C3, C4 y CH50, lo que disminuye la actividad bactericida (9). Se han identificado defectos inmunogenéticos que contribuyen al riesgo aumentado de infecciones, tales como variantes NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*) que se asocian a disfunción en el reconocimiento del producto bacteriano dipéptidomuramilo, lo cual aumenta el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la mortalidad; así, los polimorfismos en los receptores *toll-like 2* (TLR-2) se han asociado al desarrollo de PBE (10, 11).

Para caracterizar la inmunodeficiencia asociada a CH es necesario describir las anomalías de las células inmunes circulantes (12):

- **Neutrófilos:** además de su reducción por sequestro esplénico, la principal alteración es la fagocitosis inefectiva de las bacterias opsoniza-

das. Existe disminución de la quimiotaxis al sitio de infección, por falta de adhesión al endotelio microvascular y reducción de la migración transendotelial.

- **Monocitos:** en contraste con la leucopenia observada, la CH se asocia con monocitosis y ésta es de actividad fagocítica limitada independientemente de la etiología.
- **Linfocitos B:** en pacientes con CH por alcohol o hepatitis C se ha reportado disminución en el conteo absoluto en sangre periférica. La principal anomalía es disfunción en la memoria celular. Específicamente, la CH lleva a pérdida de la memoria de células B CD27+.
- **Linfocitos T:** existe linfopenia de células T que afecta T helper (Th) y T citotóxicos (Tc).
- **Células NK:** se encuentran defectuosas y muestran pobre respuesta a estimulación por citocinas.

Otro compartimento del sistema inmune que se ve afectado es el tejido linfoide asociado con el intestino (GALT), el cual constituye la primera barrera de defensa en contra de la entrada al organismo de antígenos y patógenos procedentes del intestino. El tejido linfoide intestinal se encuentra distribuido en las placas de Peyer y en los nódulos linfáticos mesentéricos y actúan como inductores de inmunidad y tolerancia. En CH, el GALT se encuentra bajo presión constante de translocación bacteriana y el incremento del paso de productos bacterianos que resulta del aumento en la permeabilidad y de la carga bacteriana entérica (12).

TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

La translocación bacteriana es la migración de bacterias o productos bacterianos desde el lumen intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos, proceso que se encuentra aumentado en la CH, relacionándose fisiopatológicamente con el desarrollo de PBE. Los pacientes con CH tienen disminución de la motilidad intestinal, lo que conlleva a sobrecrecimiento bacteriano. Esto último, asociado a cortocircuitos portosistémicos, favorece la perpetuación de las bacterias y puede llevar a bacteremias. La estructura y permeabilidad de la mucosa intestinal se ven alteradas por el daño oxidativo inducido por endotoxinas, citocinas proinflamatorias y el óxido nítrico, y en conjunto con la disfunción inmune, facilitan la diseminación de las bacterias a lugares extraintestinales que predisponen a infecciones (13).

INFLAMACIÓN SISTÉMICA INDUCIDA POR CH

La inflamación sistémica es el resultado de la estimulación persistente de células inmunes y se define por el aumento en la producción y en los niveles séricos de citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-17, ICAM-1, VCAM-1) y la regulación a la alta de marcadores de activación celular (12). La severidad de la inflamación sistémica se correlaciona con el grado de CH valorado por la escala de Child-Pugh, siendo mayor en pacientes con ascitis (14).

Las toxinas derivadas de bacterias, como los peptidoglucanos de bacterias Gram-positivas o lipopolisacáridos de bacterias Gram-negativas, se unen a TLR iniciando una cascada de señalización celular. En SRIS, las citocinas anti-inflamatorias (IL-10, IL-4, IL-13, prostaglandina E2) son incapaces de contrarrestar a las proinflamatorias ("tormenta de citocinas") resultando en una inflamación excesiva (15).

Los niveles de PCR, lipoproteína de alta densidad y factores antiapoptóticos se encuentran disminuidos en CH. Por lo contrario, el óxido nítrico (ON), cuyos metabolitos se correlacionan con las concentraciones de endotoxinas, se encuentran aumentados y contribuyen al estrés oxidativo y empeoramiento de la vasodilatación en sepsis (15).

Las complicaciones de la CH pueden enmascarar los signos de SRIS. Así, 57-70% de los pacientes con CH infectados tienen SRIS. El hiperesplenismo puede reducir el conteo de leucocitos, la circulación hiperdinámica puede elevar la frecuencia cardiaca, y la encefalopatía hepática puede causar hiperventilación. El estado hiperdinámico se intensifica por la liberación de citoquinas y sirve como enlace entre infección bacteriana y falla renal. La falla renal tras la ocurrencia de bacteremia inducida por PBE se ha visto hasta en un tercio de los pacientes con CH y ascitis (16).

La disfunción hemodinámica y la inflamación sistémica conllevan a alteración en la oxigenación tisular, necrosis celular, apoptosis y finalmente falla orgánica. Ante la falla orgánica y el desequilibrio en la homeostasis sin intervención, el paciente puede desarrollar síndrome de disfunción orgánica múltiple, siendo un desenlace frecuente en sepsis severa y CH (16).

CONSECUENCIAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones bacterianas son una causa común de descompensación aguda en CH. El espectro del comportamiento de las infecciones bacterianas agudas en CH es variable, pasando desde las que se manifiestan sólo como una descompensación de la

CH, hasta el desarrollo de falla orgánica hepática y/o extrahepática. Estos últimos se consideran que tienen falla hepática aguda sobre crónico (ACLF), con mayor riesgo de muerte a corto plazo (17).

El estudio CANONIC provee una clasificación en tres grados de ACLF, reportando una mortalidad a corto plazo de 22% para los pacientes en grado 1 y hasta 77% en grado 3. Las infecciones bacterianas fueron el evento precipitante más común en 33% de los casos. En pacientes con infecciones bacterianas, la ACLF fue más frecuente en pacientes con PBE o neumonía (18).

DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y BIOMARCADORES

El diagnóstico temprano de las infecciones bacterianas es un paso crucial en el manejo de los pacientes con CH. La sospecha clínica es importante, ya que la presentación clínica de las infecciones puede ser inespecífica. Por tanto, todos los pacientes cirróticos hospitalizados deben considerarse potencialmente infectados hasta demostrarse lo contrario. Se debe realizar un abordaje completo al momento del ingreso para descartar proceso infeccioso, incluyendo vigilancia microbiológica en pacientes en riesgo de desarrollar infecciones por organismos multirresistentes (19).

La baja especificidad y sensibilidad de los parámetros de SRIS dificulta el diagnóstico de sepsis en CH. Se ha descrito que 10-30% de los pacientes con CH descompensada sin infección bacteriana tienen SRIS. Es decir, se necesitan herramientas con mayor desempeño para el diagnóstico de sepsis en CH. El valor predictivo en cuanto a mortalidad de la PCR fue independiente a otros factores predictivos como el puntaje de MELD y los criterios de SRIS. Aunque no se ha demostrado, es posible que niveles altos de PCR puedan indicar reacción inflamatoria sistémica asociada a infecciones bacterianas ocultas y/o translocación bacteriana persistente (20).

La procalcitonina (PCT), otra proteína sérica de fase aguda, ha demostrado en estudios controlados tener beneficios en guiar el inicio y/o suspensión de terapia antibiótica, pero su uso en pacientes cirróticos necesita más investigación. Con valores de corte de 0.49 de PCT, el AUROC para predecir sepsis en CH fue de 0.89, con la limitante de que factores independientes a la infección, como la inflamación, pueden inducir su síntesis. En pacientes con CH, la combinación de PCT y PCR incrementa la sensibilidad y el valor predictivo negativo en la detección de infecciones, comparado con PCR sola, por 10 y 5%, respectivamente (21).

Otras técnicas nuevas como ensayos de reacción en cadena de polimerasas en tiempo real (secuencias de ADN de bacterias y hongos directamente de muestra sanguínea, sin incubación previa) han demostrado una sensibilidad de 100% y especificidad de 91.5% en detectar ADN bacteriano en líquido ascítico. Estos ensayos moleculares resultan muy costosos y se necesita de equipos y técnicos expertos en extracción de ADN. Considerando estas limitaciones, no pueden sustituir a los cultivos en la práctica clínica. Recientemente, la aplicación de pruebas de susceptibilidad directa (DST) basadas en MALDI-TOF (MatrixAssisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight) de hemocultivos positivos se han propuesto para la detección temprana de bacterias resistentes y su susceptibilidad antibiótica (21).

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN CH

El inicio a tiempo de terapia antibiótica en los pacientes con CH e infección es de suma importancia, ya que el retraso y/o tratamiento inapropiado se asocia a aumento en la mortalidad. La elección de antibioticoterapia empírica se debe basar en el tipo, severidad y origen de la infección (adquirida en la comunidad, nosocomial o asociada a los servicios de salud), así como en los datos epidemiológicos locales sobre resistencia antibiótica. En general, las cefalosporinas de tercera generación siguen siendo la elección inicial para el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad. Sin embargo, para la terapia empírica de infecciones nosocomiales y asociadas a los servicios de salud, se debe ajustar según los patrones de resistencia bacteriana locales. La duración del tratamiento no se ha definido en CH, excepto en PBE con un mínimo de 5 días (19, 21).

En cuanto al manejo de la sepsis severa y choque séptico, no existen guías en CH, por lo cual se deben seguir las recomendaciones en la población general. Se recomienda que dentro de las primeras 6 horas se provea de una adecuada resuscitación de la hipoperfusión inducida por sepsis con objetivos pre establecidos: presión venosa central 8-12 mmHg, gasto urinario $\geq 0.5 \text{ ml.kg.hr}$ y saturación en vena cava superior o venosa mixta de 70% o 65%, respectivamente; así como la normalización del lactato. No existen estudios que establezcan la presión arterial media ideal en estos pacientes, sin embargo, es razonable establecer que la presión arterial se debe incrementar hasta un valor cercano a la basal del paciente, y en caso de que se desconozca, debe ser al menos de 65 mmHg (21).

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Prevención de recurrencia de PBE

La probabilidad de recurrencia de PBE es muy alta en pacientes que no reciben profilaxis, siendo de 43% a los 6 meses, 69% a un año y 73% a los 2 años. Ginés et al., en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, demostraron que los pacientes que recibieron norfloxacina tuvieron una probabilidad de recurrencia de PBE al año de 20% versus 60% en el grupo control (22). La norfloxacina 400 mg/día es la droga de elección en profilaxis de PBE (1).

Profilaxis primaria de PBE

En ausencia de factores de riesgo, la incidencia de PBE es relativamente baja, ≤20% a un año. Bajas concentraciones de proteínas en líquido ascítico (<10-15 g/L) se han identificado como el principal factor de riesgo para desarrollar un primer episodio (6). Wiest et al., en un metaanálisis publicado en 2012, demostraron que la profilaxis con quinolona oral diaria reduce el riesgo de PBE (23). Las tasas más altas del primer episodio de PBE se presentan en pacientes que además de proteínas bajas en líquido ascítico, tienen datos de falla hepática severa (Child-Pugh score ≥9 puntos con bilirrubina sérica ≥3 mg/dL) y/o disfunción circulatoria (creatinina sérica ≥1.2 mg/dL, nitrógeno ureico ≥25 mg/dL, sodio sérico ≤130 mEq/L). La norfloxacina redujo la probabilidad a 1 año de desarrollar PBE (7% vs. 61%), síndrome hepatorenal (28% vs. 41%) y tuvo impacto en la sobrevida a corto plazo (94% vs. 62%) (24).

Profilaxis en pacientes con hemorragia digestiva alta

La hemorragia digestiva alta aumenta el riesgo de PBE y otras infecciones posterior al episodio de sangrado o durante (primeros 5-7 días), con una incidencia de 16% en CH compensada y hasta 66% en CH avanzada (24). Las infecciones bacterianas en este escenario aumentan la probabilidad de falla en el control de la hemorragia y mortalidad hospitalaria (18). De acuerdo con el consenso de Baveno VI, se recomienda iniciar profilaxis antibiótica lo más pronto posible, idealmente antes de la endoscopía. En cuanto al tipo de antibiótico, se recomienda individualizar según el riesgo de cada paciente y la susceptibilidad antimicrobiana local (25).

Las cefalosporinas de tercera generación se recomiendan en: pacientes con CH avanzada, aquellos con una infección reciente por un organismo resistente a quinolonas, y/o aquellos que reciben profilaxis con quinolonas. En los demás pacientes se puede utilizar norfloxacina 400 mg cada 12 horas

o Ciprofloxacin 500 mg cada 12 horas por vía oral durante 5-7 días (1).

En pacientes con infección reciente por *Enterobacteriaceae* productoras de β-lactamasa de espectro extendido, resistentes a cefalosporinas, la profilaxis se debe hacer con antibióticos activos contra bacterias multidroga resistente (MDR) (17).

Riesgo de profilaxis antibiótica

Mundialmente, la mayor preocupación asociada al uso de antibióticos es el desarrollo de resistencia antibiótica. Los organismos MDR, por definición, son resistentes a 3 o más clases de antibióticos (17). El uso de terapia empírica inapropiada en pacientes con CH y choque séptico secundario a PBE se asocia a un OR de muerte de 1.9 por cada hora de retraso en el uso de antibioticoterapia adecuada (26).

En series realizadas en Europa, América del Norte y Asia, 11%-45% de los pacientes con PBE estaban infectados con organismos resistentes a cefalosporinas de tercera generación. Predictores de resistencia bacteriana incluyen el uso reciente de antibióticos, infecciones nosocomiales e infección reciente con organismos MDR. Las infecciones por organismos MDR se asocian a un aumento en el riesgo de choque séptico, lesión renal aguda y muerte, tanto en el periodo pretrasplante como en el postrasplante (27).

En los pacientes con CH, el uso de antibióticos intrahospitalarios se ha identificado como el factor de riesgo principal para infección por *C. difficile* con un OR ajustado de 12, además, incrementa la mortalidad con OR 1.6 de muerte comparado con los no infectados (28).

Estrategias de profilaxis antibiótica

La rifaximina es un antibiótico no absorbible recomendado en la prevención de recurrencia de encefalopatía hepática que tiene un espectro amplio contra aerobios Gram-positivos, Gram-negativos y anaerobios. Más que un efecto bactericida, la rifaximina tiene efectos directos en la función bacteriana y virulencia. Su uso resulta en cambios mínimos en el microbioma en pacientes con CH. Debido a la baja biodisponibilidad luego de la administración oral (<0.4%), las tasas de resistencia antibiótica son bajas. Por tanto, representa una estrategia antibiótica que puede prevenir infecciones sin desarrollar MDR (1). Un estudio de casos y controles realizado en pacientes con CH alcohólica reportó reducción en las tasas de encefalopatía hepática, hemorragia variceal, síndrome hepatorenal y PBE (4.5% vs. 46%) en pacientes con rifaximina (29).

Algunos estudios han demostrado que los probióticos mejoran la permeabilidad intestinal, reducen la translocación bacteriana y la liberación de citoquinas proinflamatorias, y en pacientes con CH alcohólica compensada, restablecen la capacidad fagocítica de los neutrófilos. Sin embargo, los resultados son controversiales, ya que datos de un estudio controlado aleatorizado no mostraron diferencia (profilaxis primaria y secundaria) en la tasa de PBE en pacientes aleatorizados a norfloxacina más probióticos versus norfloxacina más placebo (34% vs. 36%, respectivamente) (30).

Para prevenir la colonización e infección por patógenos es necesario un microbioma saludable, por lo que el trasplante de microbiota fecal (FMT) parece ser una opción para revertir la disbiosis y restablecer la microbiota intestinal normal. Algunos reportes de casos han demostrado que FMT puede revertir la colonización por organismos MDR incluyendo *Escherichia coli* beta lactamasa de espectro extendido y *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar la seguridad de FMT en CH descompensada (1).

Los pacientes con CH tienen el tránsito intestinal prolongado, el cual se duplica en pacientes con CH descompensada. Esta alteración en la motilidad contribuye al sobrecrecimiento bacteriano y resulta en translocación bacteriana. Los estudios con procinéticos (cisaprida) en humanos han reportado disminución en el sobrecrecimiento bacteriano, pero no se ha establecido una asociación clara en cuanto a la reducción de infecciones bacterianas (1).

Los beta bloqueadores no selectivos (BBNS) son utilizados en el tratamiento de la hipertensión portal

y se han asociado a una reducción en la translocación bacteriana. El mecanismo de acción hipotético es mediante la inhibición de catecolaminas, las cuales se relacionan con prolongación del tránsito intestinal, reducción de la fagocitosis y aumento en el número y virulencia de las bacterias Gram-negativas. Reiberger et al. encontraron que los BBNS disminuyen los marcadores de translocación bacteriana: proteína unidora de lipopolisacáridos 16% e IL-6 41% (31). Los BBNS no se deben utilizar con el objetivo primario de prevenir infecciones, pero estos beneficios secundarios deben ser considerados al seleccionar entre BBNS y otras terapias médicas.

Por último, las estatinas, debido a sus efectos pleiotrópicos como antioxidante, antiapoptótico, inmunomodulador, antiinflamatorio y reducción de la presión portal, se han asociado a prevención y tratamiento de las infecciones en pacientes no cirróticos. Un estudio retrospectivo en pacientes con CH compensada determinaron una disminución en infecciones bacterianas severas en los usuarios de estatinas (hazard ratio 0.42) (32).

CONCLUSIONES

Las infecciones bacterianas representan una de las principales complicaciones en los pacientes con CH. Las infecciones más comunes son PBE, infección del tracto urinario, neumonía, bacteremias e infección de tejidos blandos. El diagnóstico temprano de las infecciones bacterianas es un paso crucial en el manejo, por tanto, la sospecha clínica es vital. El tratamiento oportuno y profilaxis adecuadas deben de considerarse en los pacientes con CH para impactar en la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández J, Tandon P, Mensa J, et al. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: good and bad. *Hepatology* 2016;63(6):2019-31.
2. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(11):979-85.
3. Ubeda M, Muñoz L, Borrero MJ, Diaz D, Frances R, Monserrat J, et al. Critical role of the liver in the induction of systemic inflammation in rats with preascitic cirrhosis. *Hepatology* 2010.
4. Bunchorntavakul C, Chavalitdharmrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol* 2012;4:158-168.
5. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35(1):140-8.
6. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, et al. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol* 2010;47(2):202-16.
7. Fernández J, Gustot T. EASL. Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2012;56 Suppl 1:S1-12.
8. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(1):77-93.
9. Shawcross D, Wright G, Stadlbauer V, et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology* 2008;48(4):1202-12.
10. Ono Y, Watanabe T, Matsumoto K, et al. Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide in patients' blood. *J Infect Chemother* 2004; 10(4):200-7.
11. Nischalke H, Nischalke H, Berger C, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55(5):1010-6.
12. Albillas A, Lario M, Alvarez-Mon M. EASL. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology* 2014;61(6):1385-96.
13. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41(3):422-33.
14. Giron-Gonzalez J, Martinez-Sierra C, Rodriguez-Ramos C, et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver Int* 2004;24(5):437-45.
15. Bonnel A, Bunchorntavakul C, Reddy K. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(9):727-38.
16. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54(5):718-25.
17. Jalan R, Gines P, Olson J, et al. Acute on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57(6):1336-48.
18. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute on chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(7):1426-37.
19. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:979-85.
20. Cervoni J, Thévenot T, Weil D, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56(6):1299-304.
21. Jalan R, Fernández J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60(6):1310-24.
22. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724.
23. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61(2):297-310.
24. Fernandez J, Navasa N, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
25. DeFranchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
26. Karvellas C, Abraldes J, Arabi Y, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Data-base Research Group. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:747-57.
27. Chaulk J, Carboneau M, Qamar H, et al. Third-generation cephalosporin-resistant spontaneous bacterial peritonitis: a single-centre experience and summary of existing studies. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:83-88.
28. Bajaj J, Ananthakrishnan A, Hafeezullah M, Z, et al. *Clostridium difficile* is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: a national and tertiary center perspective. *Am J Gastroenterol* 2010;105:106-113.
29. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:450-455.
30. Pande C, Kumar A, Sarin S. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a double-blind placebo-controlled randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:831-839.
31. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer B, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:911-921.
32. Motzkus-Feagans C, Pakyz A, Ratliff S, et al. Statin use and infections in veterans with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:611-618.

Diagnóstico, tratamiento y prevención de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Dr. Arnoldo Riquelme

Profesor Asociado, Departamento de Gastroenterología y Centro de Educación Médica
Director UDA Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Presidente, Sociedad Chilena de Gastroenterología
Santiago de Chile, Chile

INTRODUCCIÓN

La diarrea asociada a la administración de antibióticos (DAA) se presenta entre 5-25% de los pacientes expuestos a antibióticos. De este grupo de pacientes, la diarrea asociada a *Clostridium difficile* [C. difficile (Dacd)] es la más importante y constituye un 20-30% del total de las DAA. *Clostridium difficile* es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto y cuyo principal mecanismo patogénico radica en la liberación de exotoxinas A y B. Ambas, a través de diversos efectos en el epitelio del colon, producen un cuadro diarreico, que puede ser leve hasta una infección fulminante, con largas estadías en unidad de cuidados intensivos o necesidad de colectomía, y que puede comprometer la vida del paciente. Actualmente, la DACD es una de las más importantes infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS). Por otro lado, *C. difficile* es capaz de producir esporas que soportan las adversidades del medio ambiente y son resistentes a todos los antimicrobianos conocidos. Así, *C. difficile* tiene el potencial para producir cuadros recurrentes y brotes intrahospitalarios, los cuales constituyen un gran desafío para los médicos tratantes, instituciones hospitalarias y sistemas de salud privados y públicos (1). En este capítulo se abordan aspectos vinculados a la epidemiología, presentación clínica de la DACD. Sin embargo, el foco del capítulo está destinado a realizar las novedades en el manejo de la DACD con un mayor énfasis en nuevas metodologías introducidas en los últimos años en el proceso diagnóstico de la infección, así como las estrategias terapéuticas del tratamiento del primer episodio y recurrencias en función de la gravedad del paciente y la evidencia científica disponible en la literatura, para finalizar con la prevención de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la DACD ha mostrado importantes cambios en los últimos años, consistentes en un

aumento de la incidencia, gravedad y recurrencia, en parte secundarios a la aparición de cepas epidémicas de *C. difficile*. Esto se ha traducido en un alarmante incremento de la carga económica asociada a esta infección en países de Norteamérica y Europa. La DACD es una infección principalmente nosocomial y es la primera causa de diarrea en pacientes hospitalizados, afectando a 0.6-2.1% de ellos, con 1-5% de mortalidad. La DACD es inhabitual en ambientes ambulatorios, pero su incidencia ha ido en aumento. Pese a que las esporas pueden estar por meses en baños, pisos, teléfonos (fijos y móviles) y fonendoscopios (estetoscopios), es el personal de salud el principal responsable de su transmisión a los pacientes y la mayoría presenta una colonización asintomática y un bajo porcentaje de ellos gatilla una diarrea sintomática. El uso de antibióticos es el principal factor de riesgo de desarrollo de DACD y los fármacos más comúnmente asociados son betalactámicos como amoxicilina (asociado o no a ácido clavulánico)-ampicilina-cefalosporinas, clindamicina y quinolonas. Otros factores de riesgo son la edad (>65 años), hospitalización prolongada, comorbilidades, inmunodepresión, neoplasias, nutrición enteral, enfermedad inflamatoria intestinal y el uso de inhibidores de bomba de protones. Algunos brotes hospitalarios de *C. difficile* se han identificado con cepas hipervirulentas, como NAP1/BI/027, que producen mayor cantidad de toxinas, con mayor sintomatología y gravedad.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CRITERIOS DE GRAVEDAD

Las manifestaciones clínicas de la DACD pueden ir desde una diarrea leve y de curso benigno hasta una colitis intensa con desarrollo de megacolon tóxico y complicaciones sistémicas que pueden llevar a la muerte del paciente. Lo habitual es que exista una relación temporal con el uso de antibióticos (primera o segunda semana después del inicio de la anti-

bioterapia), pero puede aparecer luego de un par de meses. Las deposiciones son abundantes, acuosas o con elementos patológicos (mucus o sangre), asociado a dolor abdominal y fiebre. Como se mencionó previamente, los casos más graves pueden cursar

con colitis pseudomembranosa, pancolitis, hemorragia digestiva baja o megacolon tóxico. La clasificación de los pacientes con DACD incluye 3 categorías: Leve-Moderado; Grave y Grave Complicado, y sus criterios se encuentran en la Tabla 1 (2).

Tabla 1. Clasificación de los pacientes con diarrea asociada a *Clostridium difficile* según gravedad

Clasificación	Criterios
DACD leve-moderada	Sin criterios para DACD grave o grave complicada
DACD grave	<ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor de 65 años • Inmunosupresión • Leucocitosis $\geq 15.000/\text{mm}^3$ • Albuminemia $< 3 \text{ g/dL}$ • Creatininemia $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ aumento mayor de 50% sobre el basal
DACD grave complicada	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio del estado mental • Íleo • Megacolon • Shock • Aumento del lactato sérico $\geq 2.2 \text{ mmol/L}$ • Requiere hospitalización en UCI

DACD: Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la DACD en pacientes sometidos a tratamiento antibiótico actual o recientes. También se han visto casos gatillados con antineoplásicos y debe sospecharse en toda diarrea intrahospitalaria. El diagnóstico presuntivo se basa en el cuadro clínico previamente descrito y el contexto epidemiológico del paciente, aunque en algunos casos el diagnóstico se establece por el aspecto endoscópico de aquellos pacientes que son sometidos a colonoscopía y se observa una colitis con pseudomembranas. Dentro de los exámenes específicos, destacan el cultivo (difícil de realizar, con bajo valor predictivo, ya que existen portadores asintomáticos y cepas no toxigénicas), el ensayo de citotoxicidad de filtrado de deposiciones en cultivos celulares, que tiene alta especificidad, pero sensibilidad es subóptima, costo elevado y lento en su procesamiento.

Las técnicas de inmunoensayo enzimático para la detección de toxina A o de toxinas A y B de *C. difficile* en deposiciones son metodologías de bajo costo y poco laboriosas, por lo que constituyen una herramienta ampliamente utilizada en los laboratorios clínicos de países en desarrollo. Sin embargo, múltiples estudios clínicos y metaanálisis en la última década han demostrado un bajo rendimiento de

estos ensayos. La sensibilidad y especificidad de los inmunoensayos enzimáticos, cuando se compararon con test de citotoxicidad, variaron entre 31-99 y 65-100%, respectivamente. Cuando el estándar de referencia utilizado fue el cultivo anaerobio toxigénico, la sensibilidad se redujo a 32-79%, con una especificidad entre 84 y 100%. La Glutamato Deshidrogenasa (GDH) es una enzima producida por todas las cepas de *C. difficile*, toxigénicas y no toxigénicas. Dada esta condición, presenta una menor especificidad que los test de inmunoensayo para detección de toxinas y de amplificación de ácidos nucleicos, con cifras que varían entre 75 y 97%, según los estudios publicados, por lo que no es recomendado como herramienta única de diagnóstico para DACD (3). Dada su alta sensibilidad, este test posee un alto valor predictor negativo, descrito entre 96-100%, y debido a estas propiedades, el inmunoensayo enzimático para GDH podría ser utilizado como elemento de descarte en un algoritmo diagnóstico de DACD. Así, un resultado negativo permite descartar DACD; sin embargo, un resultado positivo debe ser confirmado con test más específicos, como ensayo molecular para la detección de genes de toxina o, en su defecto, inmunoensayo enzimático para detección de toxinas. La amplificación de ácidos nucleicos de

genes de toxina de *C. difficile* en deposiciones a través de la reacción de polimerasa en cadena (RPC) u otras técnicas, son herramientas altamente sensibles y rápidas para el diagnóstico; sin embargo, no es utilizado ampliamente en los laboratorios clínicos de países en desarrollo, principalmente por el alto costo asociado a su implementación y uso. En el metaanálisis de Deshpande y cols. (4), se observó una sensibilidad de 90% y especificidad de 96%. Algunos estudios han mostrado que en poblaciones de baja prevalencia de DACD –esto es menor a 10%– el valor predictor positivo (VPP) puede ser tan sólo de 71% (4). Por este motivo, para evitar falsos positivos, es importante realizar este test sólo en pacientes con expresión clínica de DACD, es decir, tres o más deposiciones líquidas en 24 horas en el contexto clínico adecuado, con excepción de pacientes graves con íleo o megacolon en quienes, si la sospecha es alta, podría ser utilizada en deposiciones sólidas o hisopado rectal.

A pesar de estas limitaciones, la amplificación de ácidos nucleicos de genes de toxina de *C. difficile* mediante técnica de RPC en deposiciones es el mejor test diagnóstico de DACD que existe en la actualidad, teniendo en consideración su buen rendimiento y rapidez en el diagnóstico.

TRATAMIENTO

La terapia incluye la suspensión o cambio del tratamiento antibiótico dependiendo de la condición clínica del paciente. El manejo general incluye el manejo dietético, hidratación enteral y/o parenteral, corrección de trastornos hidroelectrolíticos, manejo del dolor abdominal y fiebre. En casos leves y autolimitados, puede resolverse el caso con medidas generales sin la necesidad de un tratamiento antibiótico específico. A continuación, analizaremos el enfrentamiento de los cuadros de primer episodio de DACD leve, moderados, graves y graves complicados que se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Manejo del primer episodio y de las recurrencias de diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Primer episodio (leve)	Medidas generales, rehidratación, corrección de trastornos hidroelectrolíticos, medidas dietéticas y suspensión antibióticos
Primer episodio (leve-moderado)	La terapia específica recomendada es metronidazol 500 mg cada 8 horas durante 10 a 14 días por vía oral. Si no hay respuesta clínica a los 3 a 5 días, se recomienda cambiar a vancomicina 125 mg cada 6 horas por vía oral
Primer episodio (grave)	Se recomienda vancomicina 125 mg cada 6 horas por vía oral por 10 días. Si no hay respuesta clínica a los 3 a 5 días, se recomienda incrementar la dosis de vancomicina a 250 mg cada 6 horas por vía oral, pudiendo incluso llegar a 500 mg cada 6 horas
Primer episodio (grave-complicado)	Se recomienda iniciar con vancomicina oral 250 mg o 500 mg cada 6 horas asociado a metronidazol endovenoso 500 mg cada 8 horas. En caso necesario, vancomicina puede ser administrada por sonda enteral, ileostomías o colostomías. En caso de íleo, agregar vancomicina en enemas 500 mg en 100 cc de solución salina fisiológica cada 4 a 6 horas
Primera recurrencia	Tratamiento similar a la primera recurrencia de acuerdo con gravedad por 14 días
Segunda recurrencia	Vancomicina en dosis decreciente y en pulsos: vancomicina 125 mg cada 6 horas vía oral por 14 días; luego 125 mg cada 12 horas vía oral por 7 días; luego 125 mg por día vía oral por 7 días; luego 125 mg cada 2 días por 8 días (4 dosis) y finalmente 125 mg cada 3 días por 15 días (5 dosis)
Tercera recurrencia	Vancomicina 125 mg c/6 horas vía oral seguida de rifaximina 400 mg c/8 horas por 28 días vía oral Considerar el trasplante de microbiota fecal

La terapia específica recomendada para un primer episodio de DACD leve-moderado es metronidazol 500 mg cada 8 horas durante 10 a 14 días por vía oral. No se recomienda la prolongación de la terapia por plazos superiores a 14 días si hay respuesta clínica. Hay escasos de estudios que evalúan la efectividad de la terapia con metronidazol comparada con vancomicina en cuadros leves-moderados y no hay diferencias significativas en los casos leve-moderados en la mayoría de los estudios. En pacientes con patologías hemato-oncológicas se ha evaluado en forma retrospectiva la efectividad de metronidazol comparada con vancomicina, y en condiciones de enfermedad leve-moderada no se encontraron diferencias significativas, por lo que se sigue recomendando el uso de metronidazol como terapia de primera línea (5). Si no hay respuesta clínica a los 3 a 5 días, se recomienda cambiar a vancomicina 125 mg cada 6 horas por vía oral (6). En caso de una respuesta adecuada, la terapia con metronidazol no debería prolongarse más de 14 días, dado el riesgo de neuropatía periférica y que una vez resuelta la inflamación de la mucosa colónica, la concentración de este fármaco en el colon disminuye sustancialmente.

En relación con el manejo de cuadros graves de DACD, la mayoría de los estudios no ha mostrado diferencias significativas a favor de metronidazol versus vancomicina en pacientes graves. Sin embargo, en un estudio de Zar y cols., (7) se observó que vancomicina era significativamente superior a metronidazol en el escenario de pacientes con infección grave (efectividad de 97 vs. 76%, respectivamente). Por este motivo y dada la ominosa evolución que pueden tener los pacientes con DACD con criterios de gravedad, la recomendación es usar en estos pacientes vancomicina 125 mg cada 6 horas por vía oral por 10 días. Si no hay respuesta clínica a los 3 a 5 días, se recomienda incrementar la dosis de vancomicina a 250 mg cada 6 horas por vía oral, pudiendo incluso llegar a 500 mg cada 6 horas.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, con reactivación moderada a grave, que requiere hospitalización, no hay estudios prospectivos que evalúen esta terapia. Sin embargo, en un análisis retrospectivo se observó una menor tasa de colectomía en aquellos tratados con vancomicina vía oral versus metronidazol. Por esto, el umbral para tratar estos pacientes con vancomicina debe ser bajo.

El tratamiento antimicrobiano recomendado para la DACD grave complicada es vancomicina oral 250 mg o 500 mg cada 6 horas asociado a metronidazol endovenoso 500 mg cada 8 horas. En caso necesario, vancomicina puede ser administrada por sonda

enteral, ileostomías o colostomías. En caso de íleo, agregar vancomicina en enemas 500 mg en 100 cc de solución salina fisiológica cada 4 a 6 horas.

El tratamiento antimicrobiano óptimo de la DACD complicada no está bien definido debido a que existen pocos casos, son complejos y a menudo son excluidos de grandes estudios. El problema en estos pacientes es asegurar la llegada de vancomicina al colon, no su efectividad, ya que con frecuencia estos pacientes tienen náuseas, vómitos, íleo y/o megacolon. Además, la llegada de metronidazol al lumen colónico también es variable, aunque está demostrado que ésta es mayor cuando el colon está más inflamado. Estos argumentos sustentan la recomendación del uso de terapia asociada con vancomicina y metronidazol de manera de cubrir y superar las variables farmacocinéticas presentes en este grupo de pacientes. Un reciente estudio retrospectivo mostró una mortalidad de 15.9% con terapia biasociada versus 36.4% en monoterapia con vancomicina en pacientes críticamente enfermos. Para garantizar la llegada de vancomicina al lumen colónico en casos complicados, puede ser administrada por sonda naso-gástrica, naso-yejunal, ileostomías o colostomía. Si falla o la evolución es desfavorable, se debe evaluar rápidamente la necesidad de colectomía.

Respecto del manejo de las recurrencias de DACD, se resume el enfrentamiento secuencial del primero al tercer episodio en la Tabla 2. Para tratar la primera recurrencia de DACD se sugiere usar el mismo antimicrobiano utilizado en el episodio inicial, ajustado según la gravedad de la recurrencia. La recurrencia en DACD se define como la reaparición de la diarrea hasta 8 semanas después del episodio inicial, habiendo existido respuesta clínica y se presenta hasta en 20% de los casos. El diagnóstico debe ser corroborado por estudio microbiológico en deposiciones, como en el primer episodio. Las tasas de respuestas iniciales para tratar la primera recurrencia son altas para los diferentes esquemas antimicrobianos (metronidazol, vancomicina y fidaxomicina) (8). La tasa de respuesta al tratamiento con fidaxomicina y vancomicina es de 87% y 88.9%, respectivamente (9). En un estudio caso-control con 463 pacientes hospitalizados con una primera recurrencia, el análisis de subgrupos mostró que ni el tratamiento antimicrobiano del primer episodio (metronidazol o vancomicina) ni el tratamiento de la primera recurrencia estuvieron asociados a una mayor probabilidad de presentar una segunda recurrencia (10).

Similar al tratamiento de un primer episodio, en pacientes con una recurrencia grave, se debe usar

vancomicina, independiente del antimicrobiano usado inicialmente y se sugiere tratar la primera recurrencia de DACD por el mismo plazo que el primer episodio y en el caso de una segunda recurrencia se recomienda usar vancomicina por plazos prolongados en dosis decreciente o en pulsos como se describe en la Tabla 2.

En pacientes con tercera recurrencia de DACD se sugiere, como alternativa de tratamiento, un curso de vancomicina de 14 días seguido de rifaximaña por 4 semanas, 400 mg cada 8 horas vía oral (Tabla 2) (2).

En pacientes cursando tres o más recurrencias de DACD se sugiere, como opción de tratamiento, el trasplante de microbiota fecal (TMF). Esta alternativa podría plantearse incluso antes de la tercera recurrencia en casos seleccionados, moderados o graves sin respuesta clínica adecuada.

El uso de TMF ha adquirido gran relevancia en los últimos años, debido a que un estudio aleatorizado y prospectivo en pacientes con DACD recurrente demostró que 81% de los pacientes sometidos a TMF se curó después de la primera infusión comparados con 31% de los pacientes que recibieron vancomicina estándar y 23% de los pacientes que recibieron vancomicina asociada a lavado intestinal. Sólo se reportaron efectos menores inmediatos (diarrea y dolor abdominal cólico), no se reportaron casos fatales ni infecciones sistémicas (11). La administración por sonda naso-gástrica parece ser igual de efectiva que la administración por colonoscopía y una revisión sistemática de 317 casos de DACD recurrente reportó una curación de 92%; la mayoría de los TMF se realizó mediante colonoscopía (75%) (12). Se ha propuesto la TMF como principal indicación para el tratamiento de la enfermedad por *C. difficile*, el haber presentado tres episodios leves a moderados con falla a un tratamiento de retirada de 6-8 semanas con vancomicina u otro antimicrobiano alternativo, o dos episodios graves que requieran hospitalización o estén asociados a morbilidad significativa.

PREVENCIÓN

La prevención es fundamental en las DACD, y las medidas más efectivas incluyen el uso racional de antibióticos, enfatizar el lavado de manos en el personal de salud, aislamiento de contacto de los pacientes infectados (incluyendo el uso de guantes y delantal desechable), desinfección de los instrumentos y objetos contaminados por contacto con pacientes infectados. La educación del personal de salud en todos los aspectos previamente mencionados es crucial. Otros factores que generan mayor contro-

versia incluyen el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP), probióticos o prebióticos que analizaremos por separado. Respecto del uso de IBP, se sugiere utilizarlos con precaución, especialmente en pacientes hospitalizados con uso concomitante de antimicrobianos. El uso de IBP se asocia a un aumento leve, pero consistente de la incidencia y recurrencia de DACD, por lo que la indicación de estos fármacos debe ser racional y basada en la evidencia, ya que su uso ha sido asociado a efectos adversos, entre los que se cuenta la DACD (13). De esta forma, se concluye que, si bien los estudios muestran una asociación consistente entre el uso de IBP y mayor riesgo de un primer episodio de DACD, ésta sería clínicamente relevante en pacientes hospitalizados con uso concomitante de antimicrobianos.

En relación con los probióticos como prevención primaria de DACD en pacientes que usan tratamiento antimicrobiano de corto plazo, se recomienda su uso, y el beneficio es menos claro en pacientes sobre 65 años de edad y en la prevención secundaria (DACD recurrente). Por otro lado, se contraindica el uso preventivo de probióticos en pacientes inmunosuprimidos o gravemente debilitados. El uso de antimicrobianos causa cambios en la microbiota intestinal que pueden llevar a una disminución de la resistencia a la colonización por patógenos como *C. difficile*. Los probióticos se definen como microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren beneficios a la salud del hospedero a través del restablecimiento del balance de la microbiota gastrointestinal. Algunos potenciales mecanismos en la prevención de DACD de los probióticos son: exclusión competitiva de *C. difficile*, actividad metabólica antibacteriana, preservación de la función de la barrera epitelial intestinal y estimulación del sistema inmune innato y adaptativo.

En revisiones sistemáticas se ha evaluado el efecto de los probióticos en la prevención primaria de DACD en usuarios de antimicrobianos. Éstas han establecido una disminución del riesgo relativo entre 47 y 71% (14-15). Además, el uso de probióticos en pacientes usuarios de antimicrobianos demostró disminuir otros eventos adversos atribuidos a éstos, como dolor abdominal, fiebre, flatulencia y alteraciones del gusto, así como los episodios de diarrea asociada a antimicrobianos con estudio negativo para *C. difficile*. En prevención secundaria, definida como aquella que busca evitar un segundo o posteriores episodios de DACD, con o sin el uso concomitante de antimicrobianos, la evidencia es controversial. El estudio más emblemático es el de Mc Farland y cols. (16), quienes encontraron un efecto beneficioso so-

bre la recurrencia de DACD, sólo en el subgrupo en que se administró *Saccharomyces boulardii* y dosis altas de vancomicina. A pesar de la evidencia favorable para el uso de probióticos en la prevención primaria de DACD, es importante considerar que varios reportes de casos han alertado sobre potenciales efectos adversos graves como fungemia o bacteriemía secundaria al uso de probióticos, en especial en pacientes inmunosuprimidos o gravemente debilitados (17).

Respecto de la utilidad de los prebióticos en la prevención de la DACD, debemos decir que los prebióticos son ingredientes fermentados selectivamente, que permiten cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal. Respecto del efecto de la oligofructosa como prebiótico en DACD, se evaluó la eficacia en reducir los episodios de diarrea asociada a antimicrobianos, incluyendo DACD, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas al ser comparado con placebo (18). Otro estudio evaluó su eficacia en recurrencia de DACD, demostrando una reducción significativa en nuevos episodios en pacientes que utilizaron oligofructosa junto con el tratamiento estándar para DACD (19). Ambos estudios son aleatorizados, prospectivos y doble ciego, pero tienen un pequeño número de pacientes y presentan resultados controversiales, lo que impide recomendar este tipo de fármacos en la prevención de diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

El vehículo de transmisión de *C. difficile* son las esporas, las que tienen la capacidad de persistir en el ambiente intrahospitalario y producir su diseminación, en ocasiones a través del personal de salud. Aún así, la evidencia muestra que tanto el personal médico como no médico tiene un nivel de conocimiento y conductas heterogéneas en relación con las medidas de prevención de la DACD, incluyendo la higiene de manos.

En cuanto a las prácticas de limpieza y desinfección sobre tasas de esporulación en el ambiente hospitalario, la evidencia muestra que las habitaciones que habían sido limpiadas por el grupo de expertos que dominaban cada una de las prácticas de limpieza estudiadas obtuvieron el menor número de cultivos ambientales positivos post limpieza. En relación con el uso racional de antibióticos, en un estudio controlado se sometió a una cohorte prospectiva

de médicos, que prescribían inapropiadamente carbapenémicos, a actividades dirigidas de educación sobre el uso racional de antimicrobianos. Con posterioridad a dos años de intervención, observaron una reducción en la frecuencia de DACD de 0.47 a 0.11 casos/1 000 pacientes-días.

Son múltiples las intervenciones y estrategias que son necesarias para reducir la tasa de IAAS. Dado el mecanismo de transmisión de *C. difficile*, el aislamiento de contacto resulta una medida racional. Sin embargo, pocos estudios han evaluado la efectividad de esta intervención, lo cual se explica en parte por las limitantes éticas que existen para la realización de estudios intervencionales en el campo de la prevención de infecciones. La mayoría de los estudios evalúa la efectividad en la reducción de la tasa de infecciones antes y después de la intervención, considerando varias medidas aplicadas en conjunto, como son el lavado de manos, uso de guantes y delantal, el aislamiento de contacto y el uso de productos clorados en altas dosis o como alternativa el peróxido de hidrógeno, en el aseo de habitaciones e inodoros expuestos a *C. difficile*.

Algunos estudios han evaluado otras medidas en el contexto de brotes de DACD. Las medidas que han demostrado ser eficaces en la reducción de la tasa de DACD incluyen: aislamiento de contacto en pieza individual de pacientes con DACD si existe disponibilidad de éstas. En caso de no contar con habitación individual, se recomienda realizar aislamiento de cohorte proporcionando un inodoro exclusivo. En caso de brote o alcanzarse una tasa mayor de DACD, implementar aislamiento de cohorte. El lavado de manos con agua y jabón de los trabajadores de salud que atienden al paciente con DACD y visitantes, antes y después de tener contacto con el paciente o su unidad. El personal de salud debe usar delantal y guantes desechables. Sin embargo, la aplicación de esta última medida para visitantes es controversial.

El plazo necesario para mantener un aislamiento no es claro; sin embargo, la mayoría de los expertos concuerda en que debería prolongarse al menos hasta 48 horas después de que el paciente presente deposiciones formadas. Debe considerarse prolongar el aislamiento, incluso hasta el alta del paciente, en caso de que las medidas habituales de prevención no logren controlar un brote.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gerding DN, Muto CA, Owens RC, et al. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46 Suppl 1: S43-49.
2. Cristian Hernández-Rocha, Paola Pidal, M. Cristina Ajenjo, et al. Consenso chileno de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Rev Chilena Infectol 2016;33(1):98-118.
3. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009;15:1053-1066.
4. Deshpande A, Pasupuleti V, Rolston DD, et al. Diagnostic accuracy of real-time polymerase chain reaction in detection of *Clostridium difficile* in the stool samples of patients with suspected *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2011;53: e81-90.
5. Parmar SR, Bhatt V, Yang J, et al. A retrospective review of metronidazole and vancomycin in the management of *Clostridium difficile* infection in patients with hematologic malignancies. J Oncol Pharm Pract 2014;20:172-182.
6. Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, et al. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. Med J Aust 2011;194:353-358.
7. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007;45:302-307.
8. O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, et al. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. Infection 2014;42:43-59.
9. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011;364:422-431.
10. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, et al. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2006;42:758-764.
11. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2013;368:407-415.
12. Gough E, Shaikh H, Manges AR, et al. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2011;53:994-1002.
13. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. Best practice & research Clin Gastroenterol 2013;27:443-454.
14. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. The Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD006095.
15. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:878-888.
16. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA 1994;271:1913-1918.
17. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. J Clin Gastroenterol 2003;36:41-43.
18. Lewis S, Burmeister S, Cohen S, et al. Failure of dietary oligofructose to prevent antibiotic-associated diarrhoea. Alimentary Pharmacol Ther 2005;21:469-477.
19. Lewis S, Burmeister S, Brazier J, et al. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:442-448.

Panorama de la hepatitis E en México

¿Debemos preocuparnos?

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Hospital Ángeles Acoxpa
Ciudad de México, México

La hepatitis E es un tipo de hepatitis viral que suele manifestarse generalmente como una enfermedad autolimitada en jóvenes, adultos y mujeres embarazadas. Anteriormente llamada epidémica o de transmisión enteral no A no B, esta infección es causada por un pequeño virus de ARN monocatenario positivo con un periodo de incubación de 15-65 días (promedio 42). El Virus de la Hepatitis E (VHE) se caracteriza por su tamaño entre 27 y 34 nm y carecer de envoltura (1).

La forma más común de contraer la infección por VHE es a través de la ingesta de alimentos o agua contaminados con heces fecales que contengan el virus. Los países en vías de desarrollo presentan alta prevalencia de hepatitis E, asociada a deficientes medidas higiénico-dietéticas, fecalismo al aire libre y mal manejo de los desechos sanitarios con carencias en el sistema de drenaje y fosas sépticas inadecuadas. Es evidente que la falta de higiene asociada a condiciones de salubridad general deficiente acompañadas de pobreza representa un factor de riesgo para estas infecciones (2).

En casos esporádicos y principalmente en zonas endémicas se han observado otras vías de transmisión como son la ingestión de carne o productos cárnicos poco cocinados derivados de animales infectados, la transfusión de productos sanguíneos infectados, la transmisión vertical de una embarazada al feto y la ingestión de mariscos crudos o poco cocinados (3).

El VHE ha provocado epidemias en India, Pakistán, Nepal, Birmania, el norte de África y México. Se han identificado cuatro genotipos virales pertenecientes a cepas causantes de estas epidemias en el mundo. En las zonas de alta incidencia se localizan los genotipos 1, 2 y 4 siendo el genotipo 3 relacionado a las zonas no endémicas (2, 4).

Las condiciones socioeconómicas y geopolíticas actuales que han creado múltiples zonas de conflicto

o de emergencia humanitaria, tal como ocurre en las zonas en guerra y en los campos de refugiados o desplazados internos, se han convertido en un punto de alarma, toda vez que estas condiciones son propicias para el desarrollo de brotes epidémicos de hepatitis E relacionados con el deficiente saneamiento y suministro de agua salubre. Los casos esporádicos también parecen estar relacionados con la contaminación del agua o los alimentos, aunque a menor escala.

Existen informes en la literatura que permiten estimar que cada año ocurren en estas zonas de riesgo 20 millones de casos de infección por el VHE, con 3.3 millones de casos agudos y 56 600 defunciones. El análisis serológico establece que en estas zonas la mayoría de los casos es causada por virus del genotipo 1 y, con mucha menor frecuencia, del genotipo 2 (5-6).

Una situación particular representa la infección por VHE en las mujeres embarazadas de segundo y tercer trimestres. Existen evidencias de daño hepático fulminante en este grupo de pacientes con tasas de mortalidad que varían de acuerdo con la región geográfica estudiada de 20 a 25% en la India hasta 42% en Etiopía (7).

El VHE tiene potencial zoonótico y se encuentra diseminado en la población porcina mundial. De los 4 genotipos existentes, los tipos 1 y 2 sólo se han encontrado en el ser humano, mientras que el 3 y el 4 circulan en varios animales (entre ellos los cerdos, jabalíes y ciervos) sin causarles enfermedad, e infectan ocasionalmente al ser humano.

El Instituto de Salud Pública de México, en su informe sobre la epidemiología de las hepatitis víricas en nuestro país, informa de la detección del genotipo 3 del VHE en porcinos, y anticuerpos contra el VHE (IgG) en hasta 80% de las muestras analizadas en granjas. Es relevante comentar que este tipo de cepas comunes a humanos y porcinos se han

encontrado tanto en China como en nuestro país. Este antecedente, junto con el hecho de que se han reportado casos de hepatitis por VHE en humanos después de comer carne cruda de animales salvajes, alertan acerca de la necesidad de realizar estudios epidemiológicos tanto en humanos como en porcinos que serán determinantes en el control de una posible transmisión zoonótica (3-4, 8).

En pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en receptores de trasplantes y pacientes tratados con inmunosupresores, se han descrito casos de infección crónica por VHE de los genotipos 3 y 4 (9).

A partir de la epidemia de VHE documentada en la década de los ochenta, México forma parte del grupo de países de riesgo moderado a alto. Se han identificado varios genotipos, pero la investigación es escasa. Existen documentados sólo 2 brotes en Huitzililla y Telixtac, Morelos, en 1986 y 1987, siendo este el primer brote informado en América con afectación de 5% de la población de estas comunidades. El estudio de estas poblaciones permitió aislar la cepa tipo 2, considerada por mucho tiempo como única y típica de Mesoamérica. En forma reciente, este genotipo se ha aislado también en una población de Nigeria (10, 11).

La prevalencia de la enfermedad en población menor a 30 años de edad es de 10.5% (1.1% en niños y 14% en adolescentes y adultos jóvenes). Existen estudios aislados en poblaciones específicas, como la frontera México-Texas, el estado de Hidalgo o el más reciente en el estado de Durango. En el estudio realizado con muestras del estado de Hidalgo se encontró una prevalencia de 6.3%, con un claro predominio en hombres mayores de 50 años, mientras que en un estudio con un grupo de mujeres embarazadas ($n=557$) que se realizó en dos poblaciones del norte del país se encontraron prevalencias de 0.4 y 1.6 por ciento (12-14).

La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud informa que la tendencia de la infección por VHE en México durante los últimos 10 años es descendente con una incidencia de 2.3 por 100 000 habitantes; las entidades con mayor incidencia fueron: Distrito Federal con 5.8, le siguieron Jalisco con 5.7, Guerrero con 4.9, Campeche con 3.8 y Chiapas, Sinaloa y Nuevo León con 3.5 cada uno. El grupo de edad más afectado fue de 5 a 9 y el de 1 a 4. Esta tendencia decreciente y la ausencia de brotes epidémicos reducen la preocupación por este tipo de hepatitis en México (1).

La mayoría de los casos se resuelve en forma satisfactoria con mortalidad global de 0.5 a 4% asociada a factores de mal pronóstico como son edad

mayor a 40 años, bilirrubinas con elevaciones por arriba de 15 mg/dl y tiempo de protrombina mayor a 25 segundos. La muerte por hepatitis fulminante es secundaria al desarrollo de encefalopatía, ascitis, coagulación intravascular diseminada y sepsis (15).

El diagnóstico depende de la exclusión de otras etiologías de hepatitis, especialmente de la hepatitis A, lo cual se logra por medios serológicos. Clínicamente es muy difícil diferenciarlas y en muchas ocasiones se presenta como enfermedad anictérica.

Para el diagnóstico definitivo de la hepatitis E, se lleva a cabo la detección en sangre de anticuerpos IgM específicos contra este virus. En áreas geográficas donde la enfermedad es frecuente, la realización de esta prueba suele ser suficiente.

Las pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR), que detecta el ARN del virus de la hepatitis E en la sangre o las heces, es otra de las pruebas útiles en el diagnóstico y han permitido concluir que la frecuencia del VHE es mayor a lo informado y que la infección tiene un patrón epidemiológico diferente, asociándose al contacto con animales domésticos, especialmente el cerdo, como lo demuestra el estudio doctoral realizado por Cantú Martínez en cerdos de 13 municipios del estado de Nuevo León, México (16).

A pesar de requerir laboratorios especializados, esta prueba es especialmente necesaria en zonas donde la hepatitis E es infrecuente y en casos con infección crónica. También se ha desarrollado una prueba para detectar antígenos del virus en el suero y se está estudiando su utilidad en el diagnóstico de la hepatitis E (17).

En el diagnóstico diferencial con el HVA en la fase aguda de la enfermedad, la búsqueda de una partícula viral de 32 nm en heces, con un coeficiente de sedimentación de 183 S (comparada con 157 de HVA) puede ser de utilidad (1).

La Secretaría de Salud, a través del reporte semanal de casos nuevos de enfermedad, informa de 12 a 14% de hepatitis virales sin diagnóstico específico, y en virtud del número limitado de estudios epidemiológicos del VHE en el país y el antecedente de que la cirrosis hepática podría estar asociada al VHE, el Dr. Panduro realizó la determinación de anticuerpos contra el VHE en una población adulta (>18 años) del occidente del país. En este estudio piloto se detectó una prevalencia de anticuerpos contra el VHE de 10% en adultos controles y hasta de 26% en pacientes con cirrosis. En el análisis de las causas de la cirrosis hepática se observó que 33% de los casos en los cuales se documentó la presencia de VHE

correspondían a aquellos pacientes cuya etiología de la cirrosis era desconocida. A pesar del número limitado de casos analizados, esta información es de mucho interés e impulsa a seguir estudiando el impacto de otros virus diferentes al B y C ya conocidos, en la generación de daño hepático crónico en la población mexicana (18).

Al igual que en el tratamiento de la HVA, no existe ningún tratamiento específico que altere el curso en la fase aguda del HVE. Dada su historia natural benigna y autolimitada, no es necesario hospitalizar al paciente. En las mujeres embarazadas sintomáticas, así como en pacientes con hepatitis fulminante, la hospitalización debe considerarse si se observan signos de deterioro de la función hepática o gran afectación general. Se ha empleado la ribavirina en pacientes inmunodeprimidos con hepatitis E crónica y en algunas situaciones específicas también se ha utilizado con éxito el interferón (19).

La prevención es la medida más eficaz contra la enfermedad. En poblaciones de riesgo se puede reducir la transmisión del VHE y la hepatitis E con programas sociales que permitan suministrar y mantener con calidad sistemas públicos de suministro de agua y adecuados métodos de eliminación de las heces humanas.

A nivel individual, los esfuerzos están encaminados a fortalecer los programas de lavado de manos, sobre todo antes de manipular alimentos, evitar beber agua no purificada, así como hielo potencialmente

contaminado o de pureza desconocida y observar las prácticas recomendadas por la OMS para garantizar la inocuidad de los alimentos.

En 2011 se registró en China una vacuna recombinante de subunidades para prevenir la infección por el VHE, pero todavía no se ha aprobado en otros países. El Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico (SAGE) en materia de inmunización publicó en 2015 un documento de posición sobre la hepatitis E en el cual no recomienda que se introduzca la vacuna en programas nacionales para su administración sistemática en poblaciones donde son comunes los brotes epidémicos o los casos esporádicos de hepatitis E.

La OMS no recomienda la administración sistemática de la vacuna para el VHE en niños menores de 16 años, embarazadas, pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, pacientes en lista de espera para un trasplante y las personas que vayan a viajar debido a la falta de información suficiente y confiable sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna.

En mayo de 2016, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó la primera *Estrategia mundial* del sector de la salud contra las *hepatitis víricas*, 2016-2021, la cual pone como metas mundiales para 2030 la reducción de las nuevas infecciones por virus de la hepatitis en 90% y la reducción de su mortalidad en 65% (20).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008;48:494-503.
2. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1484-1493.
3. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003;362:371-373.
4. Cooper K, Huang FF, Batista L, et al. Identification of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) in serum and fecal samples from pigs in Thailand and Mexico, where genotype 1 and 2 HEV strains are prevalent in the respective human populations. *J Clin Microbiol* 2005;4:1684-1688.
5. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The Global Burden of Hepatitis E Virus Genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*, (55)4,2012:988-997.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380: 2095-2128.
7. Quintana-González Ariel. Virus de la hepatitis E. *Rev Biomed* 2003;14:165-189.
8. Huang FF, Haqshenas G, Guenette DK, Albur PG, Schommer SK, Pierson FW, et al. Detection by reverse transcription PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. *J Clin Microbiol* 2002;40:13-32.
9. Rodríguez-Frias F, Jardi R, Buti M. Hepatitis E: virología molecular, epidemiología y patogénesis. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2012;30:624-34- DOI: 10.1016/j.eimc.2012.01.014
10. Huang CC, Nguyen D, Fernandez J, et al. Molecular cloning and sequencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV). *Virology* 1992;191:550-558.
11. Velázquez O, Stetler HC, Ávila C, et al. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA* 1990; Jun 27;263(24):3281-5.
12. Bernal Reyes R, Licona Solís JE. Seroepidemiology of hepatitis E in the State of Hidalgo. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;3:233-238.
13. Alvarado-Esquível C, Sánchez-Anguiano LF, Hernández-Tinoco J. Hepatitis E virus exposure in pregnant women in rural Durango, Mexico. *Annals of Hepatology*. Sep-Oct. 2014; (13)5:510-517.
14. Redlinger T, O'Rourke K, Nickey L, Martinez G. Elevated hepatitis A and E seroprevalence rates in a Texas-Mexico border community. *Tex Med* 1998;5:68-71.
15. Alvarez-Muñoz MT, Torres J, Damasio L, Gomez A, Tapia-Conyer R, Muñoz O. Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in Mexican subjects 1 to 29 years of age. *Arch Med Res* 1999;3:251-254.
16. Cantú Martínez Marco. Detección molecular del VHE en hígados destinados para consumo humano y heces de cerdos, en el Estado de Nuevo León, México. Tesis Doctoral en Ciencias de los Alimentos. Universidad Autónoma de Barcelona 2016.
17. Reyes GR, Huang CC, Yarbough PO, Tam AW. Hepatitis E virus. Comparison of New and Old World isolates. *J Hepatol* 1991;13:S155-S161.
18. Panduro A, Escobedo-Meléndez G, MD, Fierro N, et al. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública Méx* 2011; 53(1):37-45.
19. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Yopung LM, Fry KE, et al. Isolation of cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non A, non B hepatitis. *Science* 1990;247:1335-1339.
20. World Health Organization. The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. WHO_IVB_10.14enf.PDF

Retos en el tratamiento de hepatitis C

Dra. María Sarai González Huezo,¹ Dr. Noe Ayala Haro,²

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila³

¹Profesor titular del curso de Especialización en Gastroenterología y profesor adjunto del curso de Alta Especialidad de Endoscopía Gastrointestinal, UNAM, Ciudad de México, México

Jefe de Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal; ²Residente de Gastroenterología, ^{1,2}Centro Médico Issemym, Metepec, Estado de México, México

³ Médico Adscrito, Departamento Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento de los agentes antivirales de acción directa (AAD), el pronóstico de los individuos infectados por el *virus de hepatitis C* (VHC) se ha modificado de manera radical. A diferencia de los esquemas previos, los esquemas actuales libres de interferón, tienen una duración de 2 a 6 meses logrando tasas de erradicación viral mayores a 90% y con mínimos eventos adversos, lo que permite tratar inclusivamente a pacientes con cirrosis en presencia de complicaciones. Indudablemente, el factor económico es un punto importante, sin embargo, con el aumento en las opciones disponibles, los costos tienden a disminuir; además, debido a políticas de salud pública enfocadas a concientizar sobre la importancia de erradicar la enfermedad a nivel global, la propuesta económica a las instituciones de salud es mucho más accesible que en el pasado reciente. A nivel nacional, existen excelentes opciones de tratamiento para los 3 genotipos más prevalentes, en pacientes vírgenes de tratamiento, con historia de falla a tratamiento previo, con y sin cirrosis y coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En este capítulo se revisarán algunas situaciones especiales que podemos observar en la práctica clínica y que ameritan una discusión más profunda:

- Cirrosis hepática descompensada
- VHC en el contexto de trasplante hepático
- Traducción clínica de polimorfismos y sustituciones asociadas a resistencia
- Fallas a tratamiento previo

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA

De acuerdo con un estudio de modelaje de la historia natural de la enfermedad se estima que hasta 45%

de los sujetos infectados por VHC será cirrótico para 2030; por otro lado, el porcentaje estimado de cirróticos descompensados para 2010 fue de 11.7% y se espera que aumente en las próximas décadas (1).

Tras del primer episodio de descompensación de la cirrosis, la supervivencia a 1 y 5 años es tan baja como de 82% y 51%, respectivamente (2), por lo que el manejo integral, incluyendo la terapia antiviral, es fundamental.

Los regímenes de tratamiento basados en interferón pegilado (Peg-IFN) están contraindicados en este grupo de pacientes debido a la alta frecuencia de eventos adversos (incluyendo deterioro de la función hepática), descontinuación de la terapia y una baja tasa de respuesta viral sostenida (RVS).

Se han evaluado diversos esquemas libres de interferón en pacientes con cirrosis descompensada, sin embargo, dado su perfil farmacológico/farmacocinético, no se recomiendan los regímenes que incluyen Simeprevir (aumento en las áreas bajo la curva de 2.5 y 5.2 veces en Child B y C, respectivamente), Paritaprevir/r (aumento del AUC de 10 veces en Child C) o Grazoprevir (incremento del AUC de 2 a 3 veces en Child B) (3).

En una revisión sistemática reciente, la tasa de respuesta viral sostenida (RVS: considerada en esta revisión como HCV-ARN indetectable a las doce semanas post tratamiento) con los AAD fue de 78 a 87% (4). La adición de Ribavirina (RBV) se asoció a un incremento en las tasas de RVS, pero también a un mayor número de eventos adversos por lo que, en caso de decidir emplearla, debe iniciarse con una dosis baja (600 mg/d) y aumentarla gradualmente de acuerdo con la tolerancia. La frecuencia de eventos adversos graves/serios y de suspensión del tratamiento con los AAD fue baja, menor a 10% de la población (4).

Al obtener la RVS se disminuye la inflamación hepática, el grado de fibrosis, la hipertensión portal y el riesgo de sangrado variceal (5). En algunos estudios se ha evaluado el efecto de la terapia antiviral con AAD en la función hepática de pacientes con cirrosis descompensada. En uno de ellos que incluyó a 108 pacientes con genotipo 1 y 4 se empleó la combinación de Sofosbuvir (SOF) + Ledipasvir (LDV) + RBV por 12 o 24 semanas observando una mejoría de al menos 2 puntos en la clasificación de Child-Pugh a la semana 4 post tratamiento al compararlo con el basal en 40% de los pacientes (6). El estudio ALLY 1 evaluó la combinación de SOF + Daclatasvir (DCV) + RBV por 12 semanas en 48 cirróticos descompensados. El porcentaje de pacientes con disminución en la escala de MELD de al menos tres puntos se observó en 20 y 21% (Child B y C, respectivamente) (7).

En los pacientes con cirrosis hepática descompensada se sugieren los siguientes esquemas contra el VHC:

Genotipos 1, 4, 5 y 6:

- SOF + LDV + RBV por 12 semanas o
- SOF + DCV + RBV por 12 semanas o
- SOF + Velpatasvir + RBV por 12 semanas

Genotipo 2:

- SOF + DCV + RBV por 12 semanas o
- SOF + Velpatasvir + RBV por 12 semanas

Genotipo 3:

- SOF + DCV + RBV por 24 semanas o
- SOF + Velpatasvir + RBV por 24 semanas

- La dosis inicial de la RBV puede ser de 600 mg/d e incrementar paulatinamente de acuerdo con tolerancia.
- En aquellos pacientes con contraindicación para el uso de RBV o con mala tolerancia a ella, el esquema antiviral debe extenderse a 24 semanas sin RBV (8, 9).

TRATAMIENTO DEL VHC EN EL CONTEXTO DE TRASPLANTE HEPÁTICO (THO)

En los pacientes en lista de espera para THO el tratamiento con esquemas basados en interferón representaba un gran reto, con mala tolerancia, alta frecuencia de eventos adversos potencialmente graves y una baja tasa de RVS. En la actualidad, con la expansión de los criterios de tratamiento en cirróticos avanzados con los AAD (véase apartado previo), y con una mejoría sustancial en la RVS, el tratamiento previo al trasplante es una excelente opción que

permite intentar evitar la reinfección del injerto. El principal objetivo para evitar la reinfección es lograr una carga viral negativa (ARN del VHC indetectable) al menos un mes antes del trasplante, y con esto, la posibilidad de recurrencia disminuye en 95%, aproximadamente (10). Además, se ha documentado una mejoría bioquímica y clínica significativa que permite inactivar o retirar de la lista de espera a 20% de los pacientes con RVS. Esta mejoría está determinada no sólo por disminución del puntaje de MELD, sino también por elevación de los niveles de albúmina meses después de haber documentado la RVS (11, 12).

Los pacientes con MELD <16 (típicamente Child-Pugh B) tienen una alta probabilidad (35%) de ser retirados de la lista de espera debido a la mejoría clínica, y por tanto, deben ser tratados. Mientras que para pacientes con MELD entre 16-20 (en su mayoría Child-Pugh C) la probabilidad se reduce a 12%. Aquellos enfermos que muestran una mejoría significativa (disminución de MELD >3 puntos y albúmina que aumenta >0.5 g/dl) después de 12 semanas de tratamiento, deben mantenerse en lista de espera, pero en posición inactiva y considerar su exclusión durante el seguimiento, de acuerdo con la evolución. Los pacientes sin mejoría a 12 semanas deben mantenerse en lista de espera. Los pacientes con MELD mayores (21-25 [típicamente Child-Pugh C avanzado]) se recomienda una evaluación multidisciplinaria e individualización de los casos. En casos con MELD >25 no se recomienda tratamiento médico, se prefiere tratamiento con AADs post trasplante (3).

En ocasiones, no es posible lograr la erradicación viral de manera previa al trasplante, y la reinfección es prácticamente universal. Los pacientes con recurrencia post trasplante tienen un curso de la enfermedad más acelerado y sin tratamiento, 20% progresará a cirrosis dentro de 5 años, ya que la progresión a fibrosis asociada con la recurrencia se acelera por la inmunosupresión después del trasplante. Una vez que los receptores de trasplante de hígado desarrollan cirrosis descompensada, el pronóstico es pobre con una supervivencia de alrededor de 41% a 1 año (13). En el contexto de tratamiento post trasplante, se requiere especial precaución ante la presencia de disfunción renal (posible en el periodo post trasplante inmediato) y una revisión exhaustiva de las potenciales interacciones farmacológicas con los medicamentos frecuentemente empleados, particularmente los inmunosupresores.

Se recomienda que el tratamiento post trasplante se inicie tempranamente, cuando el paciente se encuentre estable, ya que se ha demostrado que las tasas de RVS en esta fase son similares a las de pacientes no transplantados, alcanzando hasta 95% (6).

Los pacientes con hepatitis colestásica aguda y con fibrosis moderada a extensa o hipertensión portal un año posterior al trasplante, están en alto riesgo de pérdida del injerto y deben recibir terapia antiviral de manera urgente (3, 9).

La elección del régimen terapéutico para cada paciente se determina por aspectos virales y clínicos que incluyen: genotipo, presencia de sustituciones asociadas a resistencia (RAS) basales o adquiridas, esquema de inmunosupresión, recurrencia de la cirrosis e insuficiencia renal (14).

De los esquemas disponibles, cuatro han sido estudiados en pacientes en el contexto post trasplante. Éstos incluyen: SOF/LDV, SOF/DCV, SOF/simeprevir y paritaprevir/ritonavir, ombitasvir y dasabuvir (PrOD) (14).

Es importante conocer las potenciales interacciones farmacológicas que pueden tener los diferentes esquemas AAD con los inmunosupresores. Por ejemplo, el Simeprevir es un débil inhibidor de CYP1A2 y de CYP3A intestinal, pero no inhibe la CYP3A hepática. Sin embargo, es susceptible de interacciones con fármacos que tienen una inhibición potente de CYP3A como la ciclosporina, que aumenta hasta 6 veces los niveles séricos del simeprevir. Por otro lado, el Ritonavir (incluido en el esquema PrOD), puede aumentar hasta 4 veces los niveles de ciclosporina y 86 veces los niveles de tacrolimus, dado su intensa inhibición del sistema CYP3A.

Entre los diferentes esquemas estudiados en la recurrencia post trasplante, las guías de la EASL recomiendan como regímenes de primera línea: la combinación de SOF/LDV o SOF/DCV con RBV por 12 semanas en GENOTIPO 1, 4, 5 o 6, sin cirrosis (F0-F3), con cirrosis compensada o descompensada. Además, estas combinaciones se pueden administrar de forma segura, ya que no tienen interacciones significativas con la terapia inmunosupresora. La segunda combinación (SOF/DCV) es el esquema de tratamiento recomendado también para GENOTIPO 2. Los pacientes con recurrencia de GENOTIPO 3 deben tratarse con la combinación de SOF y DCV durante 24 semanas, independientemente del estadio de la enfermedad, con dosis diarias de RBV, sin necesidad de ajuste de inmunosupresores (3, 9).

Cualquier fármaco (antibiótico, antifúngico, cardiovasculares, hormonales, entre otros) administrado con AAD posterior al trasplante, debe ser minuciosamente revisado para detectar potenciales interacciones (9).

TRADUCCIÓN CLÍNICA DE POLIMORFISMOS Y SUSTITUCIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA (RAS)

A pesar de las altas tasas de RVS obtenidas con los AAD, la infección no puede ser eliminada en el 1 a 15% de los casos, dependiendo del régimen terapéutico y del grupo de pacientes. Los factores que pueden influir en la falla incluyen: el metabolismo de cada sujeto de los AAD, la presencia de fibrosis o de hepatopatía avanzada, la adherencia a la terapia y la resistencia a los AAD contra el virus de hepatitis C.

Los pacientes infectados por el VHC cuentan con una mezcla compleja de poblaciones virales genéticamente distintas, pero cercanamente relacionadas. Estas poblaciones difieren por polimorfismos aminoácidos que emergen por mutaciones durante la replicación y que son seleccionadas de acuerdo con su capacidad replicativa. Estas mutaciones pueden desarrollarse de manera natural y comprometer la eficacia de algunos AAD. Por otra parte, cuando se administra un AAD, pueden emergir por selección positiva variantes virales con una menor susceptibilidad al fármaco que define la resistencia viral, lo que se puede traducir en una pérdida de la respuesta (*breakthrough* por su término en inglés) o una recaída tras del tratamiento (15).

El término “variante asociada a resistencia” se emplea indiferentemente para describir las sustituciones aminoácidas que disminuyen la susceptibilidad de un virus a un fármaco o a una clase de fármacos, o alternativamente, las variantes virales que portan dichas sustituciones. En lugar de ello, las sustituciones en los aminoácidos que confieren resistencia deben ser llamadas “sustituciones asociadas a resistencia” (RAS), en tanto las variantes que portan las RAS deben ser llamadas “variantes asociadas a resistencia”.

Los inhibidores de análogos nucleótidos de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) o proteína NS5B cuentan con una alta barrera genética a la resistencia debido a que las variantes seleccionadas confieren una disminución modesta de la susceptibilidad al fármaco y cuentan con baja capacidad replicativa. En tanto que los inhibidores de la región NS5A, los inhibidores de la proteasa NS3-4 y los inhibidores no nucleósidos de la RdRp, cuentan con una baja barrera genética a la resistencia, aunque los agentes de segunda generación cuentan con una mayor barrera a la resistencia.

Si bien las RAS de la región NS3-4, especialmente la Q80K, revistió gran relevancia con el uso del inhibidor de segunda generación simeprevir, la aparición de nuevas combinaciones de AAD y el que este

agente ya no sea considerado en la mayoría de los escenarios como agente de primera línea terapéutica, han disminuido su importancia desde el aspecto clínico.

Situación diferente sucede con los agentes inhibidores de la región NS5A, cuyas nuevas generaciones ofrecen actividad pangenotípica y que forman parte de la mayoría de las combinaciones de primera línea. Se han descrito múltiples RAS de la región NS5A con prevalencia que oscilan para el genotipo 1a desde 7% en Asia hasta 16% en Oceanía, en tanto que para el genotipo 1b van de 16 a 20% (15).

De manera general, no se recomienda la determinación de pruebas de resistencia pre tratamiento debido a que no existen pruebas estandarizadas para los fármacos aprobados que estén disponibles como kits comerciales, no hay consenso en las técnicas o en la interpretación y reporte de estas pruebas y ya que el realizarlas en todos los casos generaría costos adicionales y prolongar el tiempo para que el sujeto tenga acceso al tratamiento (9), situación de por sí complicada en medios con restricciones económicas.

En la mayoría de los casos, la determinación de las RAS se realiza por técnicas caseras basadas en secuenciación por el método de Sanger o por ultrasecuenciación, lo que limita su realización a escasos centros de referencia que cuenten con la tecnología y experiencia suficiente.

En este momento y con los AAD disponibles, la única región que cuenta con implicación clínicamente relevante es la NS5A, y de las RAS descritas sólo aquellas que están presentes en más de 15% de las secuencias generadas. Las guías internacionales y los paneles de expertos sugieren que estas pruebas se realicen con secuenciación y el reporte sea como presente o ausente.

En cuanto a la región a analizar, la técnica debe ser capaz de determinar de manera confiable la secuencia de la región NS5A de los aminoácidos 24 al 93, ya que las RAS, que pueden influir en la susceptibilidad a los fármacos, incluyen (pero no se limitan) a los aminoácidos M28, Q30, L31, P32, H58 e Y93.

En caso de que el clínico tenga fácil acceso a pruebas de resistencia confiables puede usar el resultado para guiar las decisiones clínicas en los grupos relevantes como los cirróticos, cirróticos descompensados, post trasplantados y en especial en aquellos que además fallaron a un esquema con AAD.

Dado que en la mayoría de las regiones geográficas el acceso a las pruebas de resistencia será muy limitado, el tratamiento debe optimizarse para disminuir la posibilidad de fracaso terapéutico. Así, en los

pacientes cirróticos, se recomienda agregar RBV por 12 semanas en los esquemas de SOF/LDV o SOF/DCV, o bien, prolongar el tratamiento a 24 semanas. En caso de seleccionar el esquema 3D (PrOD), el agregar RBV por 12 semanas o el prolongar la terapia por 24 semanas (especialmente en cirróticos, genotipo 1a y con respuesta nula a un régimen con PegIFN+RBV) disminuye la tasa de falla terapéutica. En el particular caso de la combinación con grazoprevir/elbasvir, las guías americanas recomiendan la realización en todos los pacientes con genotipo 1a; sin embargo, en aquellos sujetos que fallaron a un esquema con PegIFN+RBV (respuesta parcial o nula), si no se cuenta con pruebas de resistencia, las guías europeas sugieren tratar por 16 semanas con RBV. Finalmente, en pacientes con genotipo 3, en particular en los hepatópatas avanzados, la mejor estrategia para disminuir las fallas a la terapia con AAD es prolongar el tiempo de tratamiento con SOF/velpatasvir (9, 15).

FALLAS A TRATAMIENTO PREVIO

De acuerdo con las guías de tratamiento europeas y americanas, los esquemas de terapia de rescate se dividen según el esquema previo recibido y en algunos casos con base en el grado de fibrosis hepática (8, 9):

En términos generales, los pacientes que fallaron a un esquema doble con interferón pegilado y RBV pueden ser tratados con los esquemas libres de interferón actualmente recomendados para cada genotipo sin afectar su eficacia (8, 9).

Falla a triple terapia con interferón pegilado, y un inhibidor de proteasa de primera o segunda generación (telaprevir/boceprevir/simeprevir), los esquemas recomendados incluyen: SOF acompañado de un inhibidor NS5A como LDV, DCV o velpatasvir. El SOF cuenta con una alta barrera a la resistencia, y ninguno de los anteriores presenta resistencia cruzada a los inhibidores de la región NS3-4 (proteasa) utilizados previamente. La duración recomendada en sujetos sin cirrosis es de 12 semanas, en tanto que en F3/F4 se recomienda prolongar el tiempo de administración a 24 semanas, o bien, agregar RBV a dosis calculada por peso al esquema de 12 semanas.

- Fallas a esquema de SOF en monoterapia, combinado con o con interferón pegilado más genotipos 1 y 4 (8, 9) pueden ser tratados con los siguientes regímenes:
 - SOF más un inhibidor de la región NS5A (LDV, DCV, velpatasvir) por 12 semanas con RBV en F0-F2 y por 24 semanas con RBV en F3-F4.

- PrOD para GENOTIPO1 o sin Dasabuvir (PrO en GENOTIPO 4) con RBV por 12 semanas en F0-F2 y por 24 semanas con RBV en F3-F4.
- SOF + Simeprevir con RBV por 12 semanas en F0-F2 y por 24 semanas con RBV para F3-F4.
- Grazoprevir/elbasvir por 12 semanas con RBV para aquellos sujetos F0-F2 y con HCV-RNA $\leq 800,000$ UI/mL (5.9 log) o por 24 semanas con RBV en F0-F2 y HCV-RNA $> 800,000$ UI/mL (5.9 log) y en F3-F4.
- Fallas a esquema de SOF en monoterapia, combinado con ribavirina o con interferón pegilado más genotipos 2 y 3:
 - SOF + DCV con RBV por 12 semanas en F0-F2 o por 24 semanas con RBV en F3-F4.
 - SOF + Velpatasvir con RBV por 12 semanas en F0-F2 o por 24 semanas con RBV en F3-F4.
- Falla a esquema con SOF y Simeprevir (GENOTIPO 1 y 4): se recomienda combinación de SOF con un inhibidor NS5A (ledasvir, DCV, velpatasvir) con RBV por 12 semanas en F0-F2 y por 24 semanas con RBV para F3-F4.
- Falla a un esquema basado en un inhibidor NS5A (LDV, velpatasvir, Omibitasvir, Elbasvir, DCV) GENOTIPO1a
 - SOF + PrOD + RBV por 24 semanas.
 - SOF + grazoprevir/elbasvir + RBV por 24 semanas.
 - SOF + DCV + Simeprevir + RBV por 24 semanas.
- Falla a un esquema basado en un inhibidor NS5A (LDV, velpatasvir, Omibitasvir, Elbasvir, DCV) GENOTIPO1b
 - SOF + PrOD + RBV por 12 semanas en F0-F2 o por 24 semanas con RBV para F3-F4.
 - SOF + grazoprevir/elbasvir + RBV por 12 semanas en F0-F2 o por 24 semanas con RBV para F3-F4.
 - SOF + DCV + Simeprevir + RBV por 12 semanas en F0-F2 o por 24 semanas con RBV para F3-F4.
- Falla a un esquema basado en un inhibidor NS5A (LDV, velpatasvir, Omibitasvir, Elbasvir, DCV) GENOTIPOS 2, 3, 5 y 6.
 - SOF + Velpatasvir + RBV por 24 semanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010; 138:513-521.
2. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004; 40:823-830.
3. Belli LS, Duvoux C, Berg T, Strazzabosco M, Fagioli S, Khoo S, et al. ELITA board members. ELITA consensus statements on use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. *J Hepatol*. 2017 Mar 18. pii: S0168-8278(17)30140-X. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.006.
4. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017 Mar 21. doi: 10.7326/M16-2575. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28319996.
5. Mücke MM, Mücke VT, Lange CM, Zeuzem S. Special populations: treating hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis and/or advanced renal impairment. *Liver Int*. 2017; 37 Suppl 1:19-25.
6. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, et al. SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649-59.
7. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016;63:1493-505.
8. www.hcvguidelines.org accesado marzo 29, 2017.
9. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
10. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open label study. *Gastroenterology* 2015;148(1):100-107.
11. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224-31.
12. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatology* 2016;65:524-531.
13. Francois Durand and Claire Francoz. The future of liver transplantation for viral hepatitis. *Liver Int* 2017;37(suppl1):130-135.
14. Taylor J, Paula Cox-North P, Landis CS. Management of Post-Liver Transplant Recurrence of Hepatitis C. *Drugs* 2017 DOI 10.1007/s40265-016-0658-0
15. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):70-86.

Estrategias en infecciones de hepatitis B y C en pacientes pre y post trasplante hepático

¹Dra. Graciela Elia Castro Narro, ²Dr. Mario René Pineda De Paz y ³Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

¹Médico Adscrito al Servicio de Hepatología y Trasplante,

²Médico Residente de 3^{er} año de Gastroenterología del Servicio de Hepatología y Trasplante,

^{1,2}Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México

³Clínica de Hígado Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, Jalisco, México

Los pacientes con virus de hepatitis B o C (VHB, VHC) pueden cursar con enfermedad hepática crónica y terminal, y por sus características, tienen implicaciones importantes en su manejo, por lo que es necesario mencionarlas y tenerlas en cuenta en pacientes que están en lista de espera para trasplante hepático y en aquellos que ya han recibido un injerto. A continuación abordaremos estos aspectos, primero en pacientes con infección por VHC y posteriormente los que tienen infección por virus de hepatitis B.

TRATAMIENTO DE VHC EN PACIENTES EN LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO**Introducción**

El virus de hepatitis C (VHC) es una de las principales etiologías que llevan a la indicación de trasplante hepático en el mundo actual. Sin un tratamiento adecuado puede asociarse a desenlaces negativos después del trasplante hepático, disminuyendo la supervivencia debido a recurrencia de la enfermedad. Las opciones terapéuticas están en constantes cambios en la búsqueda de obtener mejores tasas de respuesta y mejor respuesta viral sostenida después del tratamiento. Aquí abordaremos las estrategias de tratamiento de VHC y VHB en pacientes candidatos a trasplante hepático.

Nuevos antivirales directos

Existen tres grupos de nuevos antivirales directos (AAD): incluyen los inhibidores de proteasas NS3/4A; inhibidores de la polimerasa NS5B, y los inhibidores NS5A. Es necesario combinar al menos dos grupos para disminuir la resistencia y alcanzar respuesta viral sostenida de 90 a 95%. Para esto, actualmente se publican guías de las principales asociaciones de

hepatología, las cuales se actualizan periódicamente a corto plazo. La selección del tratamiento se basa principalmente en el genotipo del VHC; sin embargo, hay estrategias individuales según las comorbilidades o condiciones de los pacientes. Una de estas condiciones es su relación con el trasplante hepático; otras indudablemente son coinfeción con VIH, carcinoma hepatocelular (CHC) y el score de CHILD y MELD.

Tratamiento pretrasplante

Los agentes AAD desarrollados en años recientes han tenido gran impacto en el tratamiento del VHC y de esta forma han revolucionado las estrategias de abordaje de estos pacientes. Las graves consecuencias del VHC post trasplante en pacientes sin tratamiento previo específico llevan a recurrencia de la enfermedad y consecuentemente cirrosis, pérdida del injerto y muerte (1). Además, se ha demostrado que el tratamiento pretrasplante con AAD incrementa la expectativa y la calidad de vida comparado con el tratamiento post trasplante (2). A continuación se describirán los principales escenarios que se pueden presentar respecto del manejo de pacientes con VHC candidatos a trasplante hepático (THO); basándonos especialmente en las guías del “International Liver Transplant Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates”, recientemente aceptadas para su publicación (3).

Pacientes con CH descompensada sin CHC

Un gran número de pacientes que podemos encontrar en las listas de espera para THO son aquellos que presentan CH descompensada, es decir, CHILD

B o C; todos con diferentes tiempos desde que fueron enlistados. Otro factor importante es el MELD, que puede ser mayor reflejando la gravedad y riesgo de mortalidad en estos pacientes. Las guías hacen hincapié en que el principal objetivo en ellos es erradicar el VHC para mejorar la función de síntesis y disminuir las complicaciones por hipertensión portal (HTP). El segundo objetivo del tratamiento es prevenir la recurrencia post THO (3). Se recomienda tratamiento a los pacientes con cirrosis descompensada con MELD menor a 20 y se ha encontrado disminución de MELD y Child.

Punto de no retorno: sucede cuando luego de alcanzar la respuesta virológica sostenida (RVS) no se logra evitar la progresión de la enfermedad o la mortalidad hepática en los pacientes más enfermos. Esto sucede por una limitada regeneración relacionada a enfermedad hepática avanzada (insuficiencia hepática grave e hipertensión portal). Es importante la detección de este punto para elegir el mejor momento para dar tratamiento antes del trasplante hepático.

Beneficios del tratamiento: la erradicación del VHC puede mejorar el puntaje de MELD (mejoría global 54%, >2 puntos en 16%) y CHILD (mejoría global 47%, >1 punto en 14%); revirtiendo la descompensación, evidenciando la mejoría clínica y la función de síntesis hepática. La reducción del MELD correlaciona con menor mortalidad en la lista de espera, desenlistar, y potencialmente evitar el THO. La mejoría del MELD y CHILD son mayores para los que tienen MELD más alto, pero requieren un mayor delta MELD para encontrar el beneficio. La mejoría en la HTP es mayor en aquellos con un gradiente de presión venosa hepática <10 a <15mmHg (4-7).

Las tasas de RVS son ligeramente menores en pacientes con CHILD B o C (80-90% en CHILD B y 60-80% en CHILD C), mientras que en pacientes CHILD A son más altas (>90%) (4, 5).

Recomendaciones: las guías recomiendan que los pacientes con CHILD B y/o MELD <20 en lista de espera para THO, sin HTP refractaria deben recibir tratamiento antiviral (evidencia moderada). Los pacientes con CHILD C y MELD >30 o quienes recibirán un injerto dentro de 3 meses no deben recibir tratamiento antiviral (evidencia muy baja). Los pacientes con CHILD C y MELD intermedio o bajo (<30) con complicaciones de HTP refractaria en lista de espera podrían recibir tratamiento antiviral selectivamente (evidencia baja) (3).

Consideraciones: los inhibidores de proteasa (IP) están contraindicados en este grupo de pacientes (CHILD B o C). Según la eficacia, tolerabilidad y seguridad, la combinación de inhibidores NS5B (sofosbuvir) más inhibidores NS5A (daclatasvir, ledipasvir o velpatasvir) es recomendada en pacientes con CH descompensada. La ribavirina debe considerarse en el tratamiento de pacientes descompensados debido al beneficio de reducir el riesgo de recaída; excepto en pacientes con daño renal porque incrementa el riesgo de hemólisis (dosis recomendada 600mg/d ajustada a función renal; dosis máxima recomendada 1000mg/d si <75kg a 1200mg si >75kg). Usualmente son 12 semanas de tratamiento. Los pacientes con genotipo 3 y los inelegibles para ribavirina deben tratarse por 24 semanas; los pacientes con genotipos diferentes del 3 y con resistencia a antivirales o falla a tratamiento previo; edad avanzada; y trombocitopenia considerable; pueden tratarse por 24 semanas. No se recomienda sofosbuvir si CrCl es <30 ml/min debido a toxicidad.

Un MELD <20 con Δ >4 sobre el tratamiento y Δ albúmina >0.5 g/dL podrían predecir inactivación y retiro de la lista para THO, pero aún falta evidencia para recomendarlo. Por último, el punto de no retorno puede ser definido en cada centro; así como el tener en cuenta que el MELD puede disminuir con el tratamiento y con esto llevar a que un paciente salga de la lista postergando la decisión de trasplante (3).

Pacientes con CH descompensada y CHC

De forma general, en estos pacientes se toman las directrices similares a pacientes con CH descompensada sin CHC descritas arriba, pero con escasas excepciones. Una de ellas es que estos pacientes siempre requerirán THO debido a la condición de CHC, a pesar de la mejoría clínica con los agentes AAD. Al respecto, existe poca evidencia.

Beneficios del tratamiento: el beneficio principal en estos casos es la prevención de salida de la lista de espera por mayor descompensación. Por eso, cuando se decide tratar, debe ser posible 3-6 meses previo a la fecha probable del trasplante para que el tratamiento pueda completarse.

Recomendaciones: las guías recomiendan que los pacientes con cirrosis descompensada y CHC, quienes no recibirán un injerto dentro de 3-6 meses, pueden ser tratados con terapia antiviral (evidencia muy baja). Pero quienes van a trasplante dentro de 3-6 meses no deben tratarse con terapia antiviral previo al trasplante (evidencia muy baja) (3).

Consideraciones: los antivirales utilizados en estos pacientes son similares a los recomendados en los pacientes con CH descompensada sin CHC. Si acaso no terminaron la terapia debido al trasplante, ésta debe continuarse en el post trasplante. De lo contrario, sería mejor dar el tratamiento completo después del trasplante. Un estudio en fase 3, la combinación de daclatasvir/sofosbuvir/ribavirina por 12 semanas, los 6 pacientes con CHC tuvieron RVS 100% a las 12 semanas post tratamiento (3, 8).

Pacientes con CH compensada y CHC

La RVS con los nuevos agentes AAD en los pacientes sin cirrosis o con CH compensada (CHILD A) es >90% e incluso puede alcanzar 95-97% según algunos reportes recientes. El tratamiento pretrasplante se asocia con menor riesgo de recurrencia post trasplante (3, 9).

Beneficios del tratamiento: el beneficio principal del tratamiento pretrasplante en este grupo es prevenir la recurrencia post trasplante.

Recomendaciones: las guías sugieren que los pacientes en lista de espera con CH compensada y CHC sean tratados con terapia antiviral (evidencia baja) (3).

Consideraciones: la combinación de un NS5B (sofosbuvir) + ribavirina es una opción segura en pacientes enlistados con CHC sin insuficiencia renal pero esta combinación es considerada actualmente subóptima (10). Sofosbuvir no se recomienda si la CrCl <30 ml/min. Otras opciones en pacientes CHILD A son combinaciones que incluyan un IP. Si el injerto se recibe durante la terapia antiviral, ésta debe continuar durante y después del trasplante. Hasta el momento son necesarios estudios que evalúen la duración mínima del tratamiento, prevención de la descompensación en la lista de espera, progresión del CHC o si pudiera incrementar el riesgo de recurrencia (3).

Pacientes con infección recurrente de VHC post THO

La infección por VHC post trasplante se origina inmediatamente al tener el nuevo hígado si el receptor se trasplanta con VHC positivo, o bien, desde el donante, o ambos. Es necesario confirmarla con carga viral para VHC, y determinar su genotipo desde la segunda semana post trasplante para guiar la elección de la terapia antiviral. También es importante determinar si ha recibido tratamiento previo,

especialmente NS5A; potencial interacción entre medicamentos; función renal y tolerancia a ribavirina.

Recomendaciones: las guías recomiendan que los receptores de THO con anticuerpos VHC positivos post trasplante y viremia confirmada sean tratados con terapia antiviral temprana (3).

Consideraciones: las combinaciones pangénotípico de agentes AAD son útiles en este grupo. La terapia antiviral temprana consiste en iniciar semanas a pocos meses post trasplante con el objetivo de prevenir la progresión a fibrosis y cirrosis. Para esto, las condiciones del paciente deben ser favorables para no interrumpir el tratamiento. Los pacientes que reciben injertos de donadores VHC+ tienen desenlaces probablemente con recurrencia más agresiva del VHC o al grado de fibrosis presente en injerto (3). En resumen, la terapia antiviral puede evitar complicaciones al erradicar el VHC de forma temprana en el periodo post trasplante.

Recomendaciones específicas de esquemas de agentes AAD según genotipo, grado de descompensación hepática y relación con el periodo pre y post trasplante hepático, así como recurrencia y falla a previos esquemas, pueden consultarse en las guías del “International Liver Transplant Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates”; guías de la AASLD/IDSA/IAS-USA; y las guías europeas de la EASL (3, 11, 12). Estas guías ofrecen actualizaciones periódicas según la evidencia científica en constante evolución de los nuevos agentes antivirales directos.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INFECIÓN POR VHB EN RELACIÓN CON EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Existen unos 240 millones de personas infectadas por VHB en todo el mundo, pero la mayoría pertenece a Asia y África (13). Muchos de estos pacientes pueden desarrollar cirrosis con sus complicaciones incluyendo descompensación y CHC. Recientemente se publicaron las guías “Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update”, las cuales incluyen la nueva terminología, historia natural, diagnóstico, evaluación del estadio de enfermedad hepática; y las características relacionadas con el tratamiento en esos pacientes (14). Ahora abordaremos lo relacionado con el trasplante hepático.

Tratamiento

El tratamiento con los nuevos análogos de los nucleótidos (AN) que tienen bajas tasas de resistencia (entecavir o tenofovir) podrían suprimir la

replicación, mejorar la función hepática, y retrasar u obviar la necesidad de trasplante en algunos casos (14).

Prevención de la recurrencia

Enfermedad hepática terminal y CHC secundario a infección por VHB es una indicación actual de THO. Existe una relación directa entre la carga viral de VHB al momento del trasplante, especialmente $>10^5$ copias/mL y la tasa de recurrencia (15). Por tanto, los antivirales deben ser usados antes del trasplante hasta obtener niveles de ADN VHB indetectables para reducir el riesgo de recurrencia (14).

Otros factores que hay que tener en cuenta al evaluar el riesgo de recurrencia son los marcadores de niveles bajos de replicación viral: VHB fulminante, esta HBeAg negativo, y coinfección con VHD. También el estado de CHC, recurrencia de CHC, o la quimioterapia utilizada para HCC han sido asociados como factores independientes para incrementar el riesgo de recurrencia en estos pacientes (16).

Inmunoglobulina para VHB (IGHB): la IGHB administrada post trasplante disminuye en 70% la recurrencia del VHB (17). La combinación de IGHB con terapia antiviral (entecavir o tenofovir) es superior a la IGHB sola en disminuir el riesgo de recurrencia de VHB post trasplante (18). Se recomiendan dosis altas de IGHB ($>10,000$ UI/día) durante la fase anhepática y la primera semana post trasplante para neutralizar el HBsAg (18). El objetivo es mantener niveles de anti-HBs (IGHB) >500 UI/L durante 1-3 meses, >250 UI/L hasta 6-12 meses, y >100 UI/L en adelante (14). Sin embargo, este tratamiento no siempre está

disponible, es de uso parenteral, efecto imprevisto si hay mutaciones del HBsAg, frecuentes visitas de seguimiento, y sobre todo, costos muy elevados.

Estrategias de profilaxis libres de IGHB: dentro de éstas, como se mencionó con anterioridad al describir los medicamentos implicados en el tratamiento: entecavir o tenofovir, dados como monoterapia desde antes del trasplante, tienen tasas de respuesta (ADN VHB indetectable) que van de 78 a 98%, incluso a 8 años post trasplante (19, 20).

Recomendaciones: las guías indican que debe darse terapia antiviral con tenofovir o entecavir antes del trasplante hepático para mantener niveles indetectables de ADN VHB con el objetivo de reducir el riesgo de recurrencia de VHB post trasplante (nivel de evidencia A1). Mantener el tratamiento de profilaxis a largo plazo (nivel de evidencia A1). Los pacientes con bajo riesgo de recurrencia (ADN VHB indetectable en el trasplante) pueden recibir esquemas libres de IGHB, es decir, sólo entecavir o tenofovir de por vida (nivel de evidencia B1). Por último, los pacientes en alto riesgo de recurrencia (ADN VHB detectables en el trasplante, drogorresistencia, coinfección con VHD o VIH, CHC en el trasplante, o mala adherencia al tratamiento), además del esquema descrito con entecavir o tenofovir, deben recibir IGHB 10 000 UI/IV en la fase anhepática, seguido por 600-1000 UI IM/IV cada 24 horas por 7 días, luego cada semana por 3 semanas, y posteriormente cada mes para mantener niveles séricos >100 mUI/mL durante un año; luego podría ser discontinuada (14).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Verna EC, Brown RS Jr. Hepatitis C and liver transplantation: enhancing outcomes and should patients be retransplanted. Clin Liver Dis. 2008;12(3):637-659.
2. Chhatwal J, et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. Hepatology 2016:Abstract 254.
3. Terrault N, McCaughey G, Curry M, et al. International liver transplant society consensus statement on hepatitis C management in liver transplant candidates. Transplantation. Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/TP.0000000000001708. 2017. In press.
4. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol 2016;64:1224-1231.
5. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol 2016;65:741-747.
6. Afdhal N, Asselah T, Everson GT, et al. HCV eradication results in reduction of hepatic venous pressure gradient 48 weeks after end of treatment; final results of the study of sofosbuvir plus ribavirin in patients with cirrhosis and portal hypertension. EASL, 2016 Barcelona April 22-24 2016:LBP-518.
7. Afdhal N, Asselah T, Everson GT, et al. HCV eradication results in reduction of hepatic venous pressure gradient 48 weeks after end of treatment; final results of the study of sofosbuvir plus ribavirin in patients with cirrhosis and portal hypertension. EASL, 2016 Barcelona April 22-24 2016:LBP-518.
8. Poordad F, Schiff E, Vierling J, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. Hepatology 2016;63:1493-1505.
9. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 2013;57:1752-62.
10. Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. Gastroenterology 2015;148:100-107 e1.
11. AASLD/IDSA/IAS-USA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Volume 2016, 2016.
12. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015;63:199-236.
13. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30:2212-2219.
14. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016;10:1-98.
15. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. Liver Transpl 2005;11:402-409.
16. Roche B, Samuel D. Prevention of hepatitis B virus reinfection in liver transplant recipients. Intervirology 2014;57:196-201.
17. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Ben-hamou JP, Bismuth H. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1993;329:1842-1847.
18. Cholongitas E, Gouliis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl 2011;17:1176-1190.
19. Fung J, Cheung C, Chan SC, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. Gastroenterology 2011;141:1212-1219.
20. Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. Am J Gastroenterol 2013;108:942-948.

Papel de la microbiota en el síndrome de intestino irritable

Dr. Octavio Gómez Escudero

Clínica de Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal
Hospital Ángeles Puebla
Puebla, México

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo (TFD) caracterizado por dolor o malestar abdominal recurrente y cambios en el hábito intestinal en ausencia de anomalías orgánicas (1). Se han descrito múltiples mecanismos fisiopatológicos causantes de síntomas en el SII, que incluyen: a) factores genéticos, b) estilo de vida y dieta, c) trastornos de la función motora y sensorial digestiva, d) homeostasis de líquidos, e) infecciones, inflamación intestinal y activación del sistema inmune, f) microbiota gastrointestinal (GI) y disbiosis, g) interacción entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso entérico (SNE), y h) alteraciones psicológicas (2, 3). Microbiota es el término que hace referencia a una comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. Al conjunto formado por estos microorganismos, sus genes y sus metabolitos se les denomina microbioma (4). La microbiota desempeña un papel esencial en la salud y la enfermedad en humanos (5). El presente capítulo revisa la evidencia detrás de las alteraciones en la microbiota en el SII, y los efectos clínicos relacionados con la modificación de ésta.

MICROBIOTA INTESTINAL NORMAL

El tubo digestivo aloja más de 1 000 especies de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos, virus y protozoarios, con un peso aproximado de 2 kilogramos. La microbiota intestinal está compuesta por 17 familias, 50 géneros y más de 1 000 especies de bacterias, que representan un total de 10^{14} bacteria, diez veces más que el número total de células del cuerpo humano, con 150 veces más genes que el genoma humano. La densidad bacteriana aumenta en forma progresiva en el tubo digestivo distal hasta alcanzar 10^{11} cels/ml y entre 300-500 especies diferentes en el colon (6, 7). La nomenclatura de los

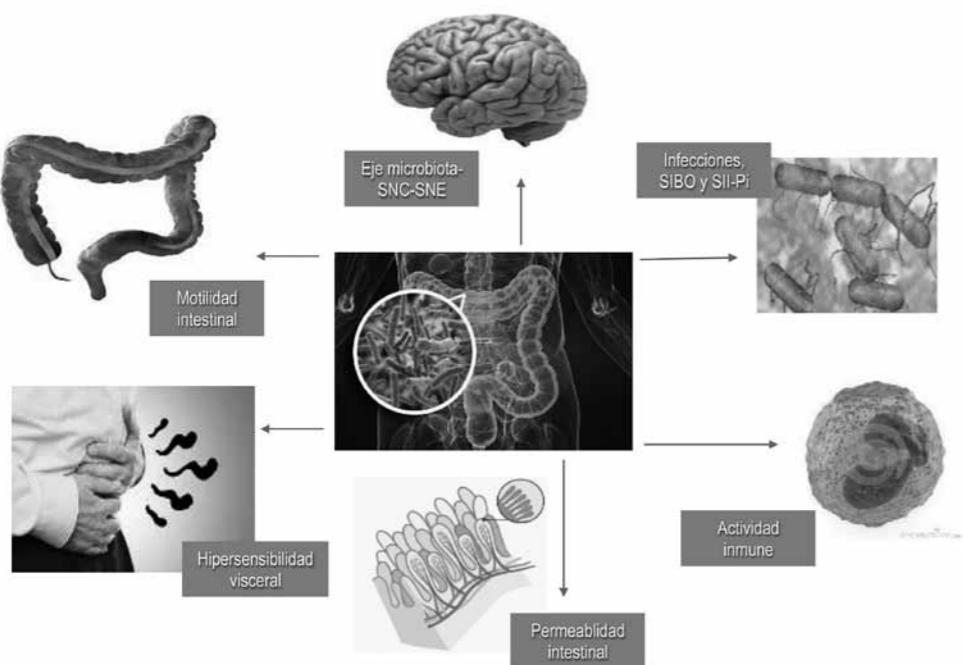
microorganismos que forman la microbiota parte de la base de un reino, posteriormente el filo, división o enterotipo, la clase, el orden, la familia, el género y la especie. Los principales filos o enterotipos de bacterias intestinales en humanos son: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias*, y *Actinobacterias* (7). Setenta y cinco por ciento de las especies bacterianas GI se encuentran en 50% de los individuos, lo que indica una microbiota central común a la mayor parte de la población. Existen dos poblaciones distintas de microbiota GI: luminal (ML) y mucosa (MM). La ML es variable en las diferentes porciones del tubo digestivo, y puede ser modificada por factores externos como dieta o medicamentos, edad y enfermedades concomitantes. La MM es más estable y ejerce un papel importante en la relación con los tejidos circunvecinos, donde interactúa con células enteroendocrinas e inmunes (8-10). La microbiota de una persona se establece después del nacimiento: los bebés nacen con el intestino estéril, pero se colonizan rápidamente a partir del contacto con la microbiota vaginal e intestinal, y va modificándose con la edad. Las bacterias anaerobias son las primeras en colonizar el intestino, el filo *Bacteroidetes* predomina en la juventud y disminuye en la edad adulta, mientras que con el filo *Firmicutes* ocurre lo contrario. Los ancianos muestran una alta prevalencia de *Clostridium spp.* y *Escherichia coli*, y menor número de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Esta evolución de la microbiota puede modificarse por el (los) sitio(s) de residencia del individuo, la dieta, medicamentos y otros factores intrínsecos o extrínsecos (11). La microbiota GI desempeña un papel fundamental para modular varias funciones GI como: motilidad, secreción, flujo sanguíneo, nutrición y balance energético permeabilidad intestinal, inmunidad de la mucosa, sensación visceral y comportamiento (4, 6, 7).

PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LA PATOGÉNESIS DEL SII

Existe evidencia proveniente tanto de estudios en humanos como en animales que apoyan el papel de la microbiota GI en el desarrollo y persistencia del SII. Las principales líneas de investigación son el SII post-infeccioso (SII-Pi), la activación de la

inmunidad mucosa del hospedero, sobre población bacteriana del intestino delgado (SIBO), alteración de la composición de la microbiota, la comunicación bidireccional entre el SNC-SNE con la barrera mucosa intestinal, el eje microbiota-cerebro-intestino y los efectos de éste sobre la motilidad y la sensibilidad visceral (11-13) (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de SII que involucran la microbiota intestinal



Síndrome de intestino irritable post-infeccioso (SII-Pi)

Cerca de 25% de los pacientes con gastroenteritis aguda desarrollan SII (SII-Pi), después de infecciones bacterianas (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* y *Escherichia coli*), virales o parasitarias (nematodos y protozoarios) (14-18). Entre 6-17% de los pacientes con SII tienen el antecedente de inicio de síntomas después de un episodio de gastroenteritis (14). Estudios de cohorte después de infecciones bacterianas en Canadá, y parasitarias en Noruega, demostraron una prevalencia mayor de SII en sujetos con infección previa, la cual disminuía con el tiempo, pero seguía siendo significativamente mayor hasta 8 años después de la infección (17, 18). Un metaanálisis reciente encontró que el riesgo global de desarrollar SII-Pi era 10% (IC 95% 9.4-85.6), con un riesgo al final de la infección de 5.86 (IC 95% 3.60-9.54). A 36 meses, el OR aún era cercano a 4 (19). Los factores

de riesgo para desarrollar SII-Pi son edad joven, fiebre prolongada y alteraciones psicológicas durante la infección. Se han propuesto factores genéticos que predisponen a estados inflamatorios, factores psicológicos como alto nivel de estrés y niveles de ansiedad, factores relacionados a la infección per se, incluyendo duración prolongada de la infección (RR 11.37 si ésta dura >21 días), respuesta inflamatoria intestinal aumentada relacionada con mastocitos, citocinas y receptores de serotonina, neuroplasticidad y alteración en el microbioma (14). Aunque muchos trabajos han evaluado la respuesta inflamatoria, pocos han estudiado cambios en la microbiota. La microbiota fecal en SII-Pi difiere de la de controles sanos, y se asemeja a la de pacientes con SII-D, con una diversidad bacteriana reducida de acuerdo con estudios que usaron reacción de polimerasa en cadena (PCR) y microarreglos filogenéticos (12, 20). Los mecanismos tras este proceso parecen

involucrar una alteración transitoria de la composición de la microbiota durante y después de la infección, y desarrollo de disbiosis en presencia de inflamación de bajo grado (véase adelante).

Activación de la inmunidad mucosa del hospedero

Existe evidencia de participación tanto del sistema inmune innato y adaptativo en el SII, particularmente el SII-Pi. Se ha sugerido activación de la inmunidad innata tras observar activación de mastocitos cercanos a los nervios entéricos en biopsias mucosas de pacientes con SII (21). Los mastocitos están involucrados en el llamado "sistema neural-inmune" que puede incrementar los niveles rectales de 5-HT, la cual, a su vez, es liberada al plasma después de ingerir alimentos, estimulando varios reflejos neuro-entéricos e iniciando cambios secretores y aumentando la motilidad GI. La recaptura de 5-HT ocurre por un transportador llamado SERT, el cual normalmente limita su acumulación. Los pacientes con trastornos funcionales digestivos en general tienen alteraciones en el mecanismo de SERT. Los mastocitos también están asociados con varios mecanismos de inmunidad innata mediante la secreción de mediadores inflamatorios que interactúan con inmunoglobulinas, especialmente IgE. Se ha documentado mediante biopsias rectales que los sujetos con SII-Pi tienen niveles elevados de todos estos marcadores de inflamación durante la presencia de síntomas, particularmente macrófagos, mastocitos, linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+), así como linfocitos intra-epiteliales, y en menor grado, eosinófilos. La segunda línea de evidencia consiste en que el sistema inmune innato reconoce, además, patrones moleculares asociados a patógenos vía receptores de reconocimiento llamados TLRs o "toll-like receptors", que es una familia cuyos miembros están involucrados en la regulación de inflamación tanto en estados fisiológicos como patológicos. Estudios en biopsias colónicas de pacientes con SII-Pi han encontrado niveles elevados de TLR4, TLR5, TLR2 y TLR2a, así como expresión alterada de éstas, con la consecuente producción aumentada de citocinas pro-inflamatorias como IL-1B, IL-6, IL-8 y TNF-alfa. Los TLR-4 y TLR-5 también se encuentran involucrados en el reconocimiento de lipopolisacáridos y flagelina de las bacterias Gram negativas. Otro factor involucrado recientemente son los anticuerpos séricos contra flagelina. Además, se ha reportado un aumento de citocinas pro-inflamatorias, como IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF), y algunos péptidos antimicrobianos secretados por las células colónicas en respuesta a la presencia de microorga-

nismos patógenos, como β-defensina 2, en pacientes con SII (12, 13, 22). Además de la activación de la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa parece ocupar un papel en la génesis sintomática en SII, con base en estudios que han reportado aumento en la frecuencia de células T que expresan marcadores de activación como CD69 y antígenos del grupo HLA-DR, aunque la información es aún limitada (13).

Sobre población bacteriana del intestino delgado (SIBO)

Un individuo sano contiene una menor densidad bacteriana en el intestino delgado que en el colon. Varios estudios han asociado sobre población bacteriana en el intestino delgado (SIBO) con síntomas en SII. Tradicionalmente, la prueba estándar de oro para el diagnóstico de SIBO es la presencia de $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC) en el cultivo yeyunal, aunque algunos expertos consideran que una menor concentración ($\geq 10^3$ UFC) es más representativa (12, 13). Sin embargo, la mayoría de los estudios de SIBO en SII ha usado la prueba de aliento como diagnóstico. Ésta se basa en la determinación de hidrógeno producido por las bacterias como parte de su metabolismo, y que puede ser detectado en el aliento después de la administración oral de algunos carbohidratos como glucosa o lactulosa, aunque el aumento en el hidrógeno exhalado también puede representar el tiempo de tránsito orocecal, de acuerdo con estudios combinados de pruebas de aliento con gammagrafía (12, 13, 23). Esto ha levantado polémica sobre la validez y falta de estandarización tanto en las pruebas como en los criterios diagnósticos de SIBO. Sin embargo, varios estudios han informado que hasta 80% de los pacientes con SII tiene SIBO, lo cual puede asociarse a anormalidades motoras incluyendo un número significativamente menor de complejos fase III del complejo motor migratorio (24-26). El estudio más completo para evaluar el papel de SIBO en SII consistió en la realización de prueba de aliento con lactulosa, manometría antro-duodenal, aspirado y cultivo duodenal en controles sanos y pacientes con SII. El estudio encontró prevalencias similares de SIBO en ambos grupos utilizando los criterios habituales, aunque al realizar un sub-análisis utilizando puntos de corte menores en el cultivo, la prevalencia de SIBO fue mayor en SII (26). Posteriormente, se han publicado varios metaanálisis que han confirmado que SIBO es más frecuente en sujetos con SII, pero la prevalencia y heterogeneidad de los estudios es muy variable, por lo que la influencia verdadera por la cual SIBO origina síntomas en SII no

es completamente clara (27, 28). Recientemente se ha publicado el primer consenso norteamericano sobre pruebas de aliento, proponiendo que un aumento de >20 partes por millón (ppm) a los 90 minutos tanto con la prueba de aliento con glucosa o con lactulosa, puede ser considerado positivo para SIBO (29).

Disbiosis y alteración en la composición de la microbiota GI

Se ha comentado previamente que existe una relación entre el hospedero y su microbiota, la cual se denomina simbiosis. Se le llama disbiosis a las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios. Se ha reportado que la microbiota intestinal de los pacientes con SII difiere considerablemente de la de controles sanos, y estos cambios ocurren tanto en la microbiota luminal como la asociada a mucosas. En general, los sujetos con SII tienen un incremento de 2 veces en la relación *Firmicutes / Bacteroidetes*, y menos especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* comparados con controles (8, 9). En la microbiota luminal se han reportado disminución de *Bifidobacteria*, *Bacteroidetes* y *F. Prausnitzii*, y aumento en *Firmicutes*. Otras alteraciones incluyen aumento en las concentraciones de *Ruminococcaceae spp.*, *Dorea spp.* y filotipos de *Clostridium*. En la microbiota asociada a mucosas se ha reportado disminución en formas de *Actinobacteriae* y *Bifidobacteria* (9, 12). Sin embargo, la microbiota varía todavía más de acuerdo con el subtipo de SII, quedando por determinar si esta diferencia es causa o consecuencia de alteraciones en la motilidad y secreción intestinal que caracterizan a cada subtipo. Dos trabajos provenientes de Europa han documentado la mayoría de estos cambios (30, 31). En el primero, se compararon 62 pacientes con SII y 46 controles sanos, y se determinó la microbiota usando un microarreglo filogenético en combinación con técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR). La microbiota en SII difirió significativamente ($p= 0.0005$) de la de controles, mostrando un incremento de al menos 2 veces en la relación de *Firmicutes* a *Bacteroidetes* ($p= 0.0002$), con aumento en especies de *Dorea*, *Ruminococcus* y *Clostridium* ($p<0.005$), *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* ($p<0.05$), y niveles 4 veces menores de metanógenos ($p= 0.003$) (30). En el segundo estudio, se determinó la composición de la microbiota por pirosecuenciación de 37 pacientes con SII, 15 con SII-D, 10 con SII-C, y 12 con SII-M, así como 20 controles sanos pareados por edad y género. Se encontraron dos grupos de pacientes, uno

de los cuales, conformado por 15 individuos, tenía una microbiota normal comparada con los controles sanos. El segundo grupo ($n=22$) mostró hallazgos similares al primer estudio, es decir, en forma global, un aumento en las cepas de *Firmicutes*, y deplección de las cepas de *Bacteroidetes*, y a su vez se subdividió en 2 ramas, una de las cuales tuvo una elevación de *Actinobacterias* y otra de *Proteobacterias*. Las especies más abundantes en el grupo con una relación alta *Firmicutes-Bacteroidetes* fueron: *Eubacteria hali*, *Clostridium innocuum*, *Sporobacter thermophilus*, *Eubacterium desmolans*, *Eubacterium eligens*, y *Eubacterium siraeum* (31). Varios trabajos han tratado de establecer una relación entre las concentraciones de algunas cepas y la presencia de síntomas en SII. Se ha reportado una relación negativa entre la concentración de *Bifidobacterium* luminal o mucosa, y de *Proteobacterias* y los puntajes de dolor, así como una asociación positiva entre el conteo de *Ruminococcus* y el grado de dolor, así como mayor frecuencia en las evacuaciones asociadas a disminución en el conteo de *Bifidobacterium* (9). También se ha reportado disbiosis asociada a ansiedad y depresión en SII, caracterizada por una relación baja entre *Firmicutes*: *Bacteroidetes* luminales, y mayor abundancia de *E. coli*. A pesar de estos hallazgos, la asociación entre disbiosis y síntomas en SII no es consistente entre estudios, posiblemente debido a diferentes subtipos de SII, variabilidad en las técnicas para detectar y cuantificar microbiota, y el grado de control sobre los factores ambientales (v. gr., antibióticos y dieta) antes de las mediciones. Sin embargo, un trabajo publicado este año analizó la microbiota fecal y mucosa mediante pirosecuenciación dirigida de ARN ribosomal 16S en 110 sujetos con SII y 39 controles sanos a los cuales se les realizó, además, prueba de aliento y análisis de severidad de síntomas mediante cuestionarios. Mediante análisis estadístico computacional se generó una "firma microbiana" consistente en 90 unidades taxonómicas operacionales, y logró asociar en forma negativa la severidad de síntomas con un conteo microbiano elevado, CH4 exhalado, presencia de metanógenos, y enterotipos con especies de *Clostridia* o *Prevotella*, cambios aparentemente no asociados a uso previo de medicamentos o dieta (32).

Comunicación bidireccional SNC-SNE-Barrera mucosa y Eje Microbiota-Cerebro-Intestino

EISNE consiste de dos partes: células endocrinas ubicadas entre las células epiteliales de la mucosa hacia la luz intestinal, y terminaciones nerviosas en la pared intestinal con receptores para péptidos, serotonina

y óxido nítrico. Este sistema regula varias funciones del tracto GI como motilidad, secreción, absorción, microcirculación y proliferación celular, e incluye varias aminas y péptidos, con al menos 14 poblaciones diferentes de células endocrinas o paracrinas. Las diferentes partes del sistema interactúan y se integran con otras mediante fibras nerviosas aferentes y eferentes, el SNA y el SNC. Se han descrito densidades alteradas de células inmunoactivas a diferentes hormonas como ghrelina, CCK y somatostatina, así como en las vías de transmisión de serotonina, los receptores, y el metabolismo de ésta (33, 34). Se ha descrito que la comunicación entre el cerebro y el tubo digestivo es bidireccional, mediante señales recíprocas que involucran mediadores neurales, metabólicos, endocrinos e inmunes que pueden afectar nutrientes, componentes de la microbiota, motilidad, sensibilidad visceral, e incluso el comportamiento (33). Recientemente se ha descrito un eje que incluye, además, a la microbiota, llamado "Eje microbiota-intestino-cerebro". La composición de la microbiota, aparte de moldear la inmunidad, modula varios aspectos de la función cerebral, incluyendo la respuesta a estrés mediada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, y algunos trastornos de la conducta. Este efecto parece iniciar desde la edad infantil, periodo en que la microbiota empieza a colonizar el tubo digestivo, y que coincide con la integración tanto de circuitos neuronales que preceden a la maduración funcional del SNE como de cambios volumétricos en el sistema límbico, los cuales se asocian a memoria, comportamiento y respuesta emocional (34).

Permeabilidad intestinal e hipersensibilidad visceral

En la década pasada se ha puesto un mayor énfasis en la posible conexión entre el aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y la hipersensibilidad visceral. En sujetos sanos, la barrera intestinal provee una pared entre el contenido luminal intestinal (alimento, antígenos, microflora y bacterias ingredidas) y el resto del cuerpo, regulando en forma selectiva lo que cruza a través del epitelio. Esta barrera está compuesta por varias capas: la luz, las bacterias huéspedes luminales, el microclima, el epitelio y la lámina propia (35). Existen varios grados de permeabilidad a través del tracto digestivo, con una mayor permeabilidad en el intestino delgado y una menor en el colon. Varias líneas de investigación apuntan hacia una confluencia entre permeabilidad intestinal, inflamación de bajo grado, e hipersensibilidad visceral en SII. Los pacientes con SII-D y

permeabilidad intestinal aumentada tienen síntomas más severos e hipersensibilidad tanto a estímulos somáticos y viscerales comparados con pacientes con SII-D sin permeabilidad intestinal aumentada. Se cree que la activación de ciertas vías de transmisión del SNE, probablemente por serotonina o mediada por mastocitos, pueden estar involucradas en el control de la permeabilidad intestinal mediante la regulación de la expresión de proteínas en las uniones intercelulares estrechas (35). Una densidad aumentada de células inmunes en la proximidad de las neuronas entéricas pareciera ser un pre-requisito para la activación de estas aferentes viscerales por los mediadores de inflamación, lo cual ocasionará sensibilización visceral y subsecuentemente dolor abdominal (36). Datos recientes han mostrado que la microbiota intestinal puede modular en forma directa varios de estos sistemas involucrados en hipersensibilidad visceral, incluyendo activación de las terminaciones sensoriales intestinales, y efectos sobre nervios entéricos, aferentes vagales, y señales nociceptivas (8, 37).

Dismotilidad intestinal y colónica

Se han descrito alteraciones motoras mediante estudios de manometría en algunos pacientes con SII, que van desde cambios mínimos hasta trastornos severos de la motilidad (38, 39). Estudios en animales han mostrado que la microbiota intestinal modula la motilidad GI, y ésta en forma inversa puede alterar la composición bacteriana intestinal. La influencia de la microbiota en la actividad mioeléctrica intestinal es dependiente de especies, y parece estar relacionada con interacciones con diferentes receptores epiteliales, TLR y receptores NOD (nucleotide oligomerization domain). Los productos secretados por las bacterias pasan hacia la submucosa sin necesidad de translocación bacteriana, e inducen cambios en la fisiología e inmunidad intestinal. Algunas bacterias específicas, por ejemplo, *E. Coli Nissle* 1917, aumentan la contractilidad colónica mediante estimulación directa de las células del músculo liso (40), y *Lactobacillus rhamnosus* GG disminuye la contracción mediada por acetil-colina (41).

LA MICROBIOTA COMO UN BLANCO TERAPÉUTICO EN SII

Las múltiples mecanismos fisiopatológicos que parece tener la microbiota intestinal y su relación con la génesis y persistencia de síntomas en el SII tienen implicaciones terapéuticas importantes, ya que al modificar ésta pueden modularse múltiples mecanismos, incluyendo vías inflamatorias, motoras y/o

sensoriales con un efecto benéfico sobre los síntomas. La microbiota puede modificarse mediante medidas dietéticas, el uso de probióticos, prebióticos, antibióticos intestinales o sistémicos, y mediante el transplante de microbiota fecal.

Uso de probióticos en SII

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas confieren un efecto benéfico en el huésped (42-45). Por mucho tiempo han sido empleados en forma empírica en varios trastornos GI, incluyendo el SII, sin embargo, hasta hace poco tiempo ha empezado a surgir evidencia científica que apoye su uso (42, 43). A pesar de que existen múltiples preparaciones en el mercado, el término probiótico implica una nomenclatura compleja con varias especies y sub-especies que pueden subdividirse en varios subtipos adicionales. Esta variedad de *lactobacilos* y *bifidobacterias* hace que los resultados obtenidos en estudios clínicos no puedan ser extrapolados entre especies o sub-especies. Otra limitación de la mayoría de los estudios en SII es que la evaluación del efecto es sobre mejoría sintomática global, y pocos evalúan efecto sobre síntomas específicos. Es consenso que la administración de probióticos específicos mejora la percepción global de síntomas en SII, según lo demuestran diversas revisiones sistémicas con metaanálisis (46-53). En el mayor de ellos, Ford y cols., incluyeron 35 estudios con 3 452 pacientes. La persistencia de síntomas fue investigada en 23 estudios controlados (EC) con resultados a favor de probióticos ($R=0.79$, IC 0.70-0.89, NNT=7). El uso de combinaciones de probióticos también fue superior a placebo ($R=0.82$, IC 95% 0.69-0.98, NNT=8). Algunas cepas específicas como *L. plantarum*, *S. faecium* y *Escherichia* mostraron mayor beneficio (46). Otros metaanálisis también han mostrado superioridad de los probióticos en mejoría de sintomatología global sobre placebo, con RR=1.22 (IC 95% 1.07-1.4, $p=0.0042$) (47), NNT=4 (48), OR 1.6, IC 95% 1.2-2.2, $p=0.0007$) (49), y mejoría en percepción global de síntomas, con un NNT=7.3 (50). Varias de estas revisiones evaluaron además el efecto de los probióticos sobre síntomas particulares, observando que algunas cepas específicas mejoran dolor, distensión abdominal y flatulencias en el SII (46-53). En el metaanálisis de Ford, los probióticos disminuyeron en forma significativa el dolor abdominal, particularmente los estudios con *Bifidobacterium* y las combinaciones de probióticos. El mismo estudio reportó superioridad de los probióticos en distensión abdominal y flatulencias (46). La revisión sistemática de

Tabla 1. Efecto sintomático de cepas o combinaciones en SII (estudios controlados)

Cepa (s)	Efecto sintomático en SII
<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101	Síntomas globales, dolor, malestar
<i>Escherichia coli</i> DSM17252	Síntomas globales, dolor
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. Rhamnosus</i> Lc705	Dolor, distensión, flatulencias
<i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i>	Severidad de distensión
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	Producción de gas, flatulencias, dolor
<i>Lactobacillus paracasei</i> F19	Mejoría global
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Mejoría global
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Dolor, malestar
<i>Bifidobacterium lactis</i> DN 173 010	Distensión, dolor, malestar
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Mejoría global
<i>L. Acidophilus</i> LHS	SII-D: síntomas globales
<i>L. Plantarum</i> LP1	SII-D: síntomas globales
<i>B. Longum</i> subsp. <i>infantis</i>	SII-D: satisfacción global, tránsito intestinal
<i>L. Acidophilus</i> y <i>paracasei</i>	SII-D: satisfacción global, tránsito intestinal
<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	SII-D: mejoría permeabilidad intestinal
<i>S. faecium</i>	Mejoría global
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Satisfacción con tratamiento
<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, GD86	Disminución movimientos intestinales
VSL#3	Flatulencia, percepción distensión
Medillac DS®	Dolor
<i>L. reuterii</i> ATCC 5573D	Ninguno
<i>L. salivarius</i> UCC-4331	Ninguno
Cultura®	Ninguno

Hungin y cols., (52) reportó efecto de varias cepas sobre síntomas específicos (Tabla 1). En la revisión de Clarke y cols., la mayor evidencia de mejoría sobre dolor y distensión abdominal asociados a SII (20 de 34 estudios) provino de los trabajos con *Bifidobacterium infantis* 35624, *Lactobacillus acidophilus-SDC* 2012,2013, *L. paracasei* B2106, y *L. plantarum* 299V. Doce de 24 estudios encontraron beneficios sobre

placebo en distensión/gas con *B. infantis* 35624, *B. bifidum* MIMBb75, *B. lactis* DN-173, y *L. rhamnosus* GG (53). Finalmente, un estudio reciente analizó la microbiota fecal de pacientes con SII cuyos síntomas mejoraron tras la administración de combinaciones de probióticos con múltiples especies (*Bifidobacterium longum*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* y *Streptococcus thermophilus*), y observaron incremento del conteo de cepas de *B. lactis*, *L. rhamnosus* y *S. Thermophilus* a la semana 4, sin cambios significativos entre grupos en las cepas de *B. longum*, *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *E. Coli*, *C. Perfringens* y *Bacteroides* (54). Al momento actual, la mayor evidencia de mejoría sintomática en SII es para *Bifidobacterium infantis* 35624, *Bifidobacterium lactis* DN173010, y *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (11, 42, 55-57), aunque aún quedan muchas preguntas por contestar, como la mejor vía de administración y liberación, cómo asegurar viabilidad y biodisponibilidad, la dosis y frecuencia óptimas de administración, y la utilidad de los diferentes subtipos de SII. El consenso mexicano sobre SII publicado recientemente recomienda el uso de algunos probióticos o sus combinaciones para mejoría de síntomas globales, así como en alivio de dolor o distensión, pero se desconoce cuáles especies o cepas son más efectivas en cada síntoma (58).

Uso de prebióticos y simbióticos en SII

Los prebióticos son compuestos no digeribles, fermentables, que resultan en la estimulación selectiva del crecimiento y actividad de un número de especies/géneros bacterianos de la microbiota que confieren beneficios para la salud del huésped (44). Los prebióticos más comunes son oligosacáridos indigeribles (fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos y oligosacáridos de cadena corta). Los simbióticos son productos que contienen combinaciones de probióticos con prebióticos. Aunque existen estudios experimentales y en humanos que han mostrado mejoría con la administración de prebióticos en diferentes entidades, la evidencia en SII es menor. Existen al menos 5 estudios controlados de prebióticos en adultos con SII, dos no mostraron mejoría tras la administración de oligofructosa o fructo-oligosacáridos, el tercero tuvo problemas metodológicos, el cuarto mostró mejoría y efecto benéfico sobre la microbiota, pero no contó con análisis de intención a tratar, y el quinto y más reciente demostró que la administración de galacto-oligosacáridos aumentó la concentración de *Bifidobacterias* fecales, mejoró la distensión, flatulencia, punteaje de síntomas y consistencia de las heces comparado con placebo

(59). La evidencia de utilidad de simbióticos en SII procede hasta este momento de estudios pequeños, abiertos o controlados, pero de corta duración (60). El consenso mexicano sobre SII reportó que no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de prebióticos y simbióticos en SII hasta este momento.

Uso de antibióticos y rifaximina en SII

La alteración en la composición de la microbiota intestinal ha cobrado mayor importancia como factor fisiopatológico en SII, independientemente de la presencia o no de SIBO. El tratamiento con antibióticos tiene el potencial de modular la composición bacteriana del tracto GI y alterar la historia natural de la enfermedad a corto plazo. Estudios preliminares con neomicina demostraron mejoría sintomática superior a placebo, al igual que otros antibióticos sistémicos como fluoroquinolonas, tetraciclinas, amoxicilina con clavulanato y metronidazol, sin embargo, su uso puede asociarse a efectos sistémicos, por lo que no se recomiendan en SII (61). Rifaximina es un antibiótico semi-sintético no absorbible y con riesgo bajo de resistencia bacteriana. Aunque los estudios iniciales que mostraron beneficio fueron en SIBO, varios trabajos subsecuentes han mostrado su utilidad en pacientes con SII sin SIBO. Los dos estudios pivotales fase 3, doble ciego y controlados con placebo, llamados TARGET 1 y TARGET 2, aleatorizaron un total de 1 260 pacientes con SII sin estreñimiento a rifaximina 550 mg o placebo tres veces por semana durante 2 semanas, y los siguieron por 10 semanas. Un número significativo mayor del grupo de rifaximina tuvo mejoría global de sus síntomas durante las primeras 4 semanas de tratamiento (40.8% vs. 31.2%, $p=0.01$ en TARGET 1, y 40.6% vs. 32.2%, $p=0.08$ en TARGET 2, 40.7% vs. 31.7%, $p<0.001$ en los dos estudios combinados). En forma similar, el grupo de rifaximina tuvo una mayor respuesta en la percepción de distensión (39.5% vs. 28.7%, $p=0.005$ en TARGET 1, 41.0% vs. 31.9%, $p=0.02$ en TARGET 2, 40.2% vs. 30.3% $p<0.001$ combinado). A su vez, también el grupo de rifaximina tuvo una mejoría en forma significativa comparado con placebo en síntomas diarios de SII, dolor abdominal y consistencia de las evacuaciones (62). Una revisión sistemática y metaanálisis posterior que evaluó 5 artículos, incluyendo el anterior, observó una eficacia mayor de rifaximina sobre placebo en mejoría sintomática global (OR=1.57, IC 95% 1.22-2.01, ganancia terapéutica 9.8%, NNT 10.2), con leve heterogeneidad entre estudios (Tabla 2). En el análisis para efecto sobre percepción de distensión subjetiva (*bloating*) en 4 artículos, la rifaximina también fue superior

Tabla 2. Principales efectos sintomáticos de rifaxima en SII (Meta-análisis)

Efecto	OR (IC 95%)	Ganancia terapéutica (%)	NNT
Mejoría sintomática global	1.57 (1.22-2.01)	9.8%	10.2
Distensión subjetiva	1.55 (1.23-1.96)	9.9%	10.1

Modificado de Menees et al.
(Ref 63)

(OR=1.55, IC 95% 1.23-1.96, ganancia terapéutica 9.9%, NNT 10.1), sin heterogeneidad significativa (63). Un tercer estudio (TARGET 3) demostró la seguridad y eficacia de cursos repetidos de rifaxima en pacientes con SII-D y recurrencia sintomática (64). Estos trabajos confirman que el modificar la microbiota con antibióticos puede ser útil en mejoría de algunos síntomas, aunque falta evaluar el efecto de la antibioticoterapia sobre cepas específicas de la microbiota intestinal y sus implicaciones clínicas.

Uso de mesalazina y otros antiinflamatorios en SII

La inflamación de bajo grado en la mucosa intestinal de pacientes con SII, caracterizada por un número elevado de linfocitos intra-epiteliales, macrófagos, mastocitos y células enterocromafines, además de niveles séricos elevados de varias citocinas pro-inflamatorias, han puesto la mira en agentes antiinflamatorios con efecto local sobre la mucosa intestinal y colónica que podrían ser efectivos en el tratamiento del SII, particularmente en SII-Pi. La mesalazina (mesalamina) es un salicilato tópico que modula la producción de citocinas inflamatorias, disminuye la actividad transcripcional del NF- κ B, inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos y disminuye la activación del TNF e IL-1. En un estudio piloto con 20 pacientes con SII (65), se encontró que el número de células inmunes colónicas disminuyó en forma significativa tras un curso de 8 semanas con mesalazina 800 mg TID comparado con placebo ($p=0.0082$). Este estudio encontró además que los pacientes tratados con mesalazina tuvieron mayor sensación de bienestar ($p=0.038$), pero sin cambios significativos sobre dolor abdominal ($p=0.084$) y percepción de distensión ($p=0.177$). Otro trabajo evaluó en forma prospectiva los efectos bacteriológicos y antiinflamatorios de la mesalazina 1.5 g BID por 4 semanas seguido de 4 semanas de fase de lavado en 12 mujeres con SII-D. La microbiota bacteriana disminuyó 46% con mesalazina ($p=0.014$), pero regresó a valores basales durante el periodo de lavado. Ocho de

12 pacientes (67%) mostraron mejoría en síntomas, con mejoría significativa en el número de días con malestar y satisfacción en movimientos intestinales. Se observó una proporción mayor de cepas de *Firmicutes* a la semana 4 en respondedores sintomáticos comparado con no respondedores ($p=0.088$) (66). No todos los trabajos subsecuentes han obtenido resultados consistentes. Un estudio más reciente no encontró mejoría sintomática tras 12 semanas de tratamiento en SII-D post-gastroenteritis (67). La evidencia de otros antiinflamatorios como prednisolona, ketotifeno o cromoglicato disódico es pobre (43). Sólo prednisolona se asoció a mejoría en el perfil de inflamación tisular, pero sin traducción clínica (68).

Transplante de microbiota fecal en SII

El transplante de microbiota fecal (TMF) es una estrategia propuesta para diferentes condiciones, que ha progresado en forma drástica en los últimos años, a la par de los conocimientos sobre microbiota GI. Actualmente, su principal indicación es para infección recurrente por *Clostridium difficile* (CD). Hasta la fecha, existe sólo evidencia anecdótica acerca de su eficacia en SII. La primera serie fue publicada en 1989, y demostró mejoría clínica en 50% de los casos, pero incluyó también pacientes con infección por CD y enfermedad inflamatoria intestinal (69). Un informe más reciente reportó 70% de resolución o mejoría sintomática en pacientes con SII "refractario" (70), pero dado que la evidencia es escasa, actualmente se encuentra restringido a protocolos de investigación.

CONCLUSIONES

- La microbiota intestinal desempeña un papel importante en la homeostasis. La simbiosis entre el individuo y su microbiota ejerce un papel muy importante en la homeostasis. La presencia de disbiosis aumenta el riesgo de desarrollar varias enfermedades, incluyendo el síndrome de intestino irritable.

- Existen claras diferencias en la microbiota de sujetos sanos y pacientes con SII. Parecen existir también diferencias entre los subtipos de síndrome de intestino irritable.
- El SII puede desarrollarse después de infecciones, y un subgrupo puede tener sobrepopulación bacteriana del intestino delgado (SIBO).
- Dentro de los múltiples mecanismos fisiopatológicos del SII, la microbiota intestinal parece tener participación en la mayoría de ellos, incluyendo efectos sobre la respuesta inmune del individuo, inflamación de bajo grado, sensibilidad visceral, permeabilidad y motilidad intestinal.
- Se han descrito diferentes estrategias para modificar la microbiota, que van desde modificaciones dietéticas, uso de probióticos, algunos antibióticos, mesalamina y trasplante de microbiota fecal.
- De las estrategias terapéuticas actuales que actúan sobre la microbiota en SII, la mayor evidencia apoya el uso de ciertos probióticos y antibióticos de acción local, como rifaxima. La evidencia con mesalamina es conflictiva, y con el TMF insuficiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
- El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5151-63.
- Gómez-Escudero O, Macías-Lara CC. Síndrome de intestino irritable: de la fisiopatología al tratamiento. En *Gastroenterología Translacional: La investigación básica al servicio de la práctica clínica*. Pernmayor Editores 2014:81-100.
- Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal: ¿qué es y cuál es su papel en la salud? En "Nuevos horizontes en trastornos funcionales digestivos", 2017 CLAVE Editorial:117-24.
- Amieva-Balmori M. La microbiota en las enfermedades intestinales. En "Nuevos horizontes en trastornos funcionales digestivos", 2017 CLAVE Editorial:125-30.
- Walter J, Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:411-29.
- The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
- Distrutti E, Monaldi L, Rizzi P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016;22:2219-41.
- Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc* 2016;75:306-18.
- Zhu Y, Zheng X, Cong Y, et al. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: The role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1516-25.
- Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159-76.
- Ahmad OF, Akbar A. Microbiome, antibiotics and irritable bowel syndrome. *Brit Med Bull* 2016;120:91-9.
- Bennet SMP, Ohman L, Simrén M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2015;9:318-31.
- Spiller R, Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:258-68.
- DuPont HL. Gastrointestinal infections and the development of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:503-6.
- Gómez-Escudero O, Schmulson-Wassermann MJ, Valdovinos-Díaz MA. Post-infectious irritable bowel syndrome: A review based on current evidence. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68:55-61.
- Schwille-Kiuntke J, Enck P, Zendler C, et al. Postinfectious irritable bowel syndrome: follow-up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with *Salmonella* or *Campylobacter*. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:e479-e488.

18. Marshall JK, Thabane M, Gang AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome following waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006;131:445-50.
19. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-44.
20. Jalanka-Tuovinen J, Salojarvi J, Salonen A, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014;63:1737-45.
21. Barbara G, Stanghellini V, DeGiorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.
22. Darkoh C, Comner L, Zewdie G, et al. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2014;9:e93144.
23. Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut* 2011;60:334-40.
24. Amieva-Balmori M, Remes-Troche JM. Disbiois y trastornos funcionales digestivos. En Microbiota, nutrición y obesidad, CLAVE editorial 2014:34-43.
25. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, et al. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2002;47:2639-43.
26. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:802-8.
27. Ford AC, Spiegel BMR, Talley NJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systemic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1279-86.
28. Shah ED, Basseri RJ, Chong K, et al. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2441-9.
29. 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; doi:10.1038/alg.2017.46
30. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HGHJ, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1792-1801.
31. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012;61:997-1006.
32. Tap J, Derrien M, Törnblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:111-23.
33. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5151-63.
34. Powell N, Walker MM, Talley NJ. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:143-50.
35. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G775-G785.
36. Matricona J, Meleine M, Gelot A, et al. Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:1009-31.
37. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015;28:203-9.
38. Kellow JE, Langeluddecke PM, Eckersley GM, et al. Effects of acute psychologic stress on small-intestinal motility in health and the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:53-8.
39. Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. *Gut* 1990;31:458-62.
40. Bär F, Von Koschitzky H, Roblick U, et al. Cell-free supernatants of *Escherichia coli* Nissle 1917 modulate human colonic motility: evidence from an in vitro organ bath study. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:559-66.
41. Guarino MP, Altomare A, Stasi E, et al. Effects of acute mucosal exposure to *Lactobacillus rhamnosus* GG on human colonic smooth muscle cells. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 (Suppl 3-2):S185-90.
42. FAO/WHO Working Group. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. <ftp://ftp.fao.org/es/esp/food/wgreport2.pdf>
43. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:207-22.
44. Sanders ME, Guarner F, Guerrant F, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013;62:787-96.
45. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2016 (Article in press), dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.08.004
46. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE. Efficacy of prebiotics, probiotics, and symbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-62.
47. Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1775-80.
48. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325-32.
49. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009;9:15.
50. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2650-1.
51. Ortiz-Lucas M, Tobias A, Saz P, et al. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: a bring up to date meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:19-36.
52. Hungin APS, Mulligan C, Pot B, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:864-86.
53. Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome – focus on lactic bacteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:403-13.
54. Sik Yoon J, Sohn W, Young Lee O, et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:52-9.
55. 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.
56. Guyonnet D, Chessany D, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN 173 010 on the health related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475-86.
57. Guglielmetti S, Mora D, Bachwender M, et al. Randomised clinical trial: *bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1123-32.
58. 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.
59. Silk DB, Davis A, Vulevic J, et al. Clinical trial: the effects of trans-galactooligosaccharide prebiotic on fecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:508-18.
60. Bittner AC, Croffut RM, Stranahan MC. Prescript-assist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: a methodologically oriented, 2-week, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. *Clin Ther* 2005;27:755-61.
61. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79:96-134.
62. 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.
63. Menees S, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:28-35.

64. Lembo A, Pimentel M, Rao SSC, et al. Efficacy and safety of repeat treatment with rifaximin for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS): results of the TARGET 3 study. Annual Scientific meeting of the American College of Gastroenterology 17-22 October, Philadelphia, PA, Abstract 45.
65. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:245-52.
66. Andrews CN, Griffihs TA, Kaufman J, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:374-83.
67. Tuteja AK, Fang JC, Al-Suqi M, et al. Double-blind placebo-controlled study of mesalamine in post-infective irritable bowel syndrome – a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1159-64.
68. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of prednisolone in postinfectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:77-84.
69. Borody TJ, George L, Andrews P, et al. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989;150:604.
70. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1831-2.

Enterocolitis eosinofílica: más allá del origen infeccioso

Dr. Francisco Martín Huerta Iga

Jefe del Servicio de Endoscopía y Fisiología Digestiva
Hospital Ángeles Torreón
Torreón, Coahuila, México

La presencia de eosinofilia periférica no explicada en cualquier persona orienta a considerar ya sea problemas alérgicos, o bien, infecciones parasitarias como posibles orígenes de ésta. Una historia clínica cuidadosa y detallada, en donde se investiguen los antecedentes familiares y personales, así como el país de origen de la persona o los países a los que recientemente se haya viajado, apoyados con exámenes básicos de laboratorio y exámenes seriados de heces fecales, suelen ser suficientes para orientar el diagnóstico. Sin embargo, esto no siempre es una tarea fácil, tal como se demuestra en un estudio muy grande de 14 298 viajeros caucásicos que habían estado en regiones tropicales, y en donde en aquellos con infecciones confirmadas por helmintos, menos de 50%, tuvieron eosinofilia periférica (1).

Al igual que en la eosinofilia periférica, la infestación de parásitos o helmintos en el duodeno suele asociarse con la presencia de eosinófilos a este nivel, al menos en el conocimiento general. Sin embargo, la evidencia científica presenta datos que van en contra de la supuesta alta frecuencia de esta asociación. En un estudio en el que se realizó biopsia duodenal a 1 000 pacientes consecutivos enviados a endoscopía, independientemente del motivo de envío, solamente se logró diagnosticar la presencia de giardiasis en 2 de estos pacientes (0.2%) (2). Aunque éste es un estudio realizado en Alemania, en donde la prevalencia de parasitosis intestinal es baja, es de los pocos que reportan la búsqueda de esta asociación. Infortunadamente, no contamos con reportes latinoamericanos o mexicanos sobre este tema.

Los parásitos más frecuentemente encontrados en el duodeno de pacientes con síntomas gastrointestinales, no todos asociados a la presencia de cuentas anormales de eosinófilos en sangre, son: *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Isospora belli* y *An-*

sakis simplex. A pesar de la falta de evidencia sólida sobre la conducta diagnóstica para lograr establecer una supuesta asociación entre eosinofilia duodenal y parásitos intestinales, se sigue recomendando en un buen número de guías y revisiones la realización de estudios en heces para descartar la presencia de estos últimos (3).

En lo que respecta a infecciones bacterianas, como la producida por *Helicobacter pylori*, es bien reconocida la asociación entre esta bacteria y la presencia de eosinofilia en el estómago, ya sea en el cardias ($p= 0.003$), en el cuerpo ($p= 0.009$) o en el antró ($p= 0.005$), pero no se asocia con eosinofilia duodenal (4).

MÁS ALLÁ DEL ORIGEN INFECCIOSO

El término Alteraciones Gastrointestinales Asociadas a Eosinófilos (Eosinophil-associated gastrointestinal disorders o EGID, por sus siglas en inglés) se utiliza para agrupar condiciones clínicas como la esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, enteritis eosinofílica y colitis eosinofílica, en donde existe un infiltrado anormal de estos glóbulos blancos en ausencia de una causa conocida de eosinofilia (5). Caso especial es la esofagitis eosinofílica, que generalmente afecta de manera exclusiva a este órgano sin afectar otros en el tubo digestivo. El infiltrado celular de la esofagitis eosinofílica se caracteriza por eosinófilos, células y mastocitos, mientras que en la gastroenteritis eosinofílica se observa mayor concentración de eosinófilos, linfocitos y menor cantidad de mastocitos.

Esta diferencia en el tipo de células que participan en ambos procesos inflamatorios permite inferir que la fisiopatología de estos padecimientos pudiera ser diferente. Al ser una entidad que se comporta de manera independiente, no será tratada en este capítulo.

La infiltración del tubo digestivo con eosinófilos fue descrita por primera vez en 1937 por Kaijser. Desde esa fecha y hasta 2013, se habían publicado menos de 300 casos en forma de reportes aislados o como pequeñas series de muy pocos casos. En 1970, Klein contribuyó con el concepto de que esta infiltración puede ocurrir en todas las capas del tubo digestivo. Desde 1990, Talley (6) propuso que la presencia de infiltración eosinofílica en las capas mucosa y muscular debe ser considerada como diagnóstico diferencial ante la presencia de síntomas gastrointestinales inexplicables incluso cuando en la sangre periférica se tengan cuentas normales de eosinófilos, lo que puede ocurrir hasta en 23% de los casos.

El número de eosinófilos duodenales considerado como normal fue estimado en un trabajo publicado en 1985; analizando cuatro campos microscópicos con objetivo seco fuerte, con un promedio de 5.75 ± 4 eosinófilos por campo (23 ± 16 tomando en cuenta los cuatro campos analizados) (7). Comparativamente con los eosinófilos, los linfocitos intraepiteliales considerados como normales en el duodeno por cada 100 células epiteliales se establece en 10.8 ± 2.6 al utilizar un análisis semi-cuantitativo con Hematoxilina y Eosina y 13.2 ± 3.8 al utilizar una tinción CD3. Las cifras que se manejan en la mayoría de los estudios establecen el límite superior normal de linfocitos intraepiteliales en 20 por cada 100 enterocitos, de 21 a 29 como cifra límitrofe y de 30 o más se considera como una situación patológica en el epitelio intestinal (8).

Los eosinófilos son leucocitos multifuncionales que participan en la patogénesis de varios procesos inflamatorios, por ejemplo, las respuestas alérgicas y las infecciones parasitarias, entre los más importantes. A partir de una agresión específica, los eosinófilos migran de la circulación sistémica al sitio donde está ocurriendo la inflamación y ahí organizan y modulan diversas respuestas inflamatorias. La activación de receptores para citocinas, inmunoglobulinas y complemento en la membrana de los eosinófilos, favorecen la secreción de citocinas pro-inflamatorias (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18 y factor de transformación del crecimiento α y β), quimiocinas (eotaxina-1) y mediadores de lípidos (factor activador de plaquetas y leucotrieno C⁴). Estas moléculas poseen actividad pro-inflamatoria en los sistemas de la circulación y adhesión celular, permeabilidad vascular, secreción de moco y contracción de músculo liso. Los eosinófilos también pueden iniciar respuestas inmunes antígeno-específicas actuando como células presentadoras de antígenos

y actuar también como células efectoras provocando daño celular directo con la liberación de proteínas granulares tóxicas y mediadores de lípidos (9).

Los gránulos tóxicos de los eosinófilos están formados por un núcleo cristaloide de proteína básica mayor tipo 1 (MBP-1) y una matriz compuesta de proteína catiónica eosinofílica (ECP), peroxidasa eosinofílica (EPO) y neurotoxina eosinofílica (EDN) capaces de provocar disfunción y daño tisular, particularmente en el corazón, cerebro y epitelio bronquial. Las ECP y EDN son ribonucleasas que poseen actividad antiviral mientras que la ECP crea poros tóxicos ion-selectivos en las membranas de las células blancas favoreciendo la entrada de otras sustancias que puedan destruir a dichas células. La MBP, por su parte, afecta directamente la respuesta de contracción del músculo liso a través de la desregulación vagal muscarínica de los receptores M₂ y M₃, además de inducir la liberación de los gránulos de mastocitos y basófilos (9).

Los eosinófilos forman parte de la celularidad normal del tubo digestivo. En condiciones normales se encuentran prácticamente a todo lo largo de tubo, excepto en el epitelio escamoso del esófago (4). Al analizar biopsias tomadas del bulbo duodenal en personas voluntarias sanas, se reporta en la lámina propia un total de 4 216 células/mm², 2 118 células plasmáticas/mm², 1 647 linfocitos/mm² y 83 eosinófilos/mm². Los resultados para la segunda porción del duodeno fueron similares. En cuanto a la presencia de células intraepiteliales se reportan cifras de 10 linfocitos por cada 100 células epiteliales en pacientes controles; en este trabajo no se describió la presencia de eosinófilos intraepiteliales (10).

Las funciones normales de los eosinófilos que se encuentran en el aparato digestivo son similares a las que ejercen en otros órganos: La defensa del huésped y la regulación inmunológica a través de la presentación de antígenos, liberación de citocinas, activación de mastocitos y tolerancia inmunológica. El neurotransmisor más importante del sistema nervioso entérico es la serotonina. La serotonina también es un fuerte quimiotáctico para los eosinófilos e inductor de la migración y adhesión de los mastocitos que, de hecho, también pueden secretar serotonina (11).

DUODENITIS EOSINOFÍLICA Y ALERGIA

Alrededor de 52% de los pacientes con gastroenteritis eosinofílica tienen antecedentes de atopia, asma, pólipos nasales o alergia a medicamentos (6). Se ha reportado un riesgo relativo para eosinofilia duodenal de 5.04 (2.12 – 11.95 IC 95%, p < 0.001)

en pacientes con historia de alergia (4). Aunque esta eosinofilia sea significativa, generalmente no está relacionada con síntomas gastrointestinales superiores (p= 0.3), excepto por aquellos pacientes que refieren dispepsia tipo dismotilidad postprandial y quienes tienen un riesgo relativo de 4.82 (1.6 – 14 IC 95%, p= 0.004) de presentar antecedentes de alergia. Por otra parte, en los pacientes con esofagitis eosinofílica se reporta que más de 30% de ellos tiene asma en forma concomitante. Sin embargo, a pesar de estos datos epidemiológicos y de evidencia que apoya la participación de hipersensibilidad en la fisiopatología (3), la asociación entre estas condiciones digestivas y las enfermedades con fondo alérgico no es del todo clara. Existen varios trabajos que tratan de encontrar alguna explicación.

Pires y cols., (12) investigaron la presencia de eosinófilos y células mononucleares en la mucosa duodenal endoscópicamente normal de 16 pacientes con asma y 13 pacientes con rinitis alérgica. Como grupo control utilizaron 12 pacientes con síndrome de intestino irritable (SII), pero sin atopias. Se tomaron biopsias del duodeno de todos los pacientes y se analizaron con inmunohistoquímica utilizando un panel de anticuerpos contra los clones 1 y 2 de la proteína catiónica de eosinófilo (EG1 y EG2), interleucina anti-humana 4 y 5 (anti-hIL 4 y anti-hIL 5), anti-CD4 y anti-CD68. En el duodeno de los pacientes con asma y rinitis alérgica, comparativamente con los controles, se encontró un aumento significativo de eosinófilos reactivos a EG1 y EG2 y de células mononucleares positivas a IL-4 e IL-5 y con expresión de CD4 (células T auxiliares) y CD68 (macrófagos). El acúmulo de eosinófilos en conjunto con células reactivas a IL-4 e IL-5 en una mucosa duodenal no inflamada refleja una respuesta inmune sistémica con predominio de células T auxiliares en los pacientes con asma y rinitis alérgica. Esta ausencia de inflamación duodenal, a pesar de la marcada presencia de células implicadas en la reacción alérgica, sugiere mecanismos locales que favorecen una ausencia de respuesta en el intestino de pacientes con asma y rinitis alérgica.

Otro aspecto a considerar en la fisiopatología de la duodenitis eosinofílica es la presencia de una potencial alergia alimentaria. Esta consideración se basa en la asociación con atopía y la respuesta clínica a las dietas de eliminación (13). En este subtipo alérgico de la enfermedad se propone que los alergenos alimentarios cruzan la mucosa intestinal y generan una respuesta inflamatoria que incluye la desgranulación de mastocitos y el reclutamiento de eosinófilos (3). De hecho, en el estudio de la alergia alimentaria en general, se proponen tres mecanismos inmunológicos:

los trastornos mediados por IgE, los trastornos no mediados por IgE, y los trastornos mixtos mediados y no mediados por IgE. La gastroenteritis eosinofílica (gastroenteritis eosinofílica) se incluye en este último subgrupo (14).

DUODENITIS EOSINOFÍLICA Y DISPEPSIA

Recientemente, la eosinofilia en el tubo digestivo y principalmente en el duodeno, se ha relacionado con la presencia de trastornos funcionales digestivos. En un estudio retrospectivo multicéntrico (4) realizado en hospitales de Inglaterra, Estados Unidos y Australia, se revisaron de nueva cuenta las biopsias duodenales consideradas como normales de 155 pacientes que reportaron síntomas abdominales diversos, en especial en la parte alta del abdomen. Los pacientes fueron divididos en cinco subgrupos: a) Síntomas esofágicos, b) Síntomas dispépticos (saciedad precoz y distensión postprandial), c) Náusea y vómitos, d) Dolor abdominal, y e) Grupo control sin síntomas digestivos superiores, pero con síntomas compatibles con síndrome de intestino irritable. La mayoría de los pacientes fue mujer (59%) con edad promedio de 55 años. El 45% de los pacientes tuvo cuentas de eosinófilos de >15 por campo seco fuerte, número que disminuyó a 27% si el punto de corte se situaba en >22. No hubo asociación significativa con la edad (p= 0.09), el sexo (p= 0.5) o la presencia de *Helicobacter pylori* (p= 0.6). También se revisó el uso de medicamentos en estos pacientes sin lograr identificar ninguna asociación significativa con el uso de cualquier medicamento (p= 0.1) o en forma particular con los antiinflamatorios no esteroideos (p= 0.23) o los inhibidores de la bomba de protones (p= 0.78). El único subgrupo de pacientes que mostró una asociación significativa entre la presencia de eosinofilia duodenal y el síntoma digestivo fue el de saciedad precoz y distensión postprandial.

En otro estudio semejante (15), realizado en un grupo de 1 001 pacientes suecos a quienes les fue realizada una endoscopía superior, se identificaron 51 casos de dispepsia no ulcerosa (Roma II) que se compararon con un grupo aleatorio de 48 controles sanos. Se analizaron las biopsias de cinco regiones anatómicas: cardias, cuerpo, antró, bulbo (D1) y segunda porción del duodeno (D2). Tomando en cuenta el corte de >22 eosinófilos por campo seco fuerte el riesgo relativo para dispepsia no ulcerosa en D1 fue de 11.7 (3.9-34.9, IC 95%) y para D2 fue de 7.3 (2.9-18.1, IC 95%). Utilizando inmunohistoquímica se logró demostrar desgranulación de eosinófilos en el duodeno en 7 de 15 pacientes con dispepsia (46.6%) comparativamente con 0 de 5 controles (p=

0.11). Los autores concluyen que la eosinofilia duodenal puede categorizar a pacientes en un subgrupo de dispepsia.

Finalmente, en un estudio más reciente (16) realizado con 55 sujetos (33 casos y 22 controles) con una proporción de 61.8% de mujeres con una edad promedio de 49.6 años, en los controles sin dispepsia funcional y sin dolor abdominal la cuenta de eosinófilos duodenales en D1 fue de 8 (3-74) y en D2 de 26 (7-55) con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.007$). En los pacientes con saciedad precoz la cuenta de eosinófilos en D2 fue de 49 comparativamente con los controles que fue de 35 ($p= 0.01$), esta diferencia significativa no se observó en las biopsias de D1. En los pacientes con plenitud postprandial la cuenta de eosinófilos en D2 fue de 53 comparativamente con los controles, que fue de 34 ($p= 0.002$). En los pacientes con dolor o malestar abdominal también se observó eosinofilia, aunque sin observar significancia estadística en las biopsias de D1 y D2.

En nuestro país, existen algunos centros que siguen líneas de investigación clínica dirigidas a las enteritis y colitis microscópicas. En la región centro-norte se reporta un grupo de 155 pacientes con dispepsia funcional por criterios de Roma III con síntomas refractarios a tratamiento. A estos pacientes les fueron tomadas biopsias en la segunda porción del duodeno encontrando en 29 de ellos (18.7%) la presencia de al menos 30 eosinófilos por campo seco fuerte, además de 61 (39.35%) de linfocitos intraepiteliales por campo seco fuerte. En este estudio también se comenta que el factor de riesgo más frecuente asociado a la aparición de los síntomas dispepticos, en 39% de los pacientes, fue el antecedente reciente de una infección intestinal de moderada a severa (17).

Los autores del trabajo lanzan la hipótesis en la que una infección enteral pudiera ser el primer evento que genere una serie de cambios en la homeostasis de la inmunidad intestinal que terminen con el establecimiento de una infección persistente de bajo grado, ya sea favorecida por linfocitos, eosinófilos o ambos y que sea la explicación de síntomas gastrointestinales de "difícil control". Como antecedente y apoyo a esta hipótesis, en un estudio en donde se tomaron biopsias rectales a pacientes que desarrollaron síndrome de intestino irritable post-infeccioso se demostró el incremento de células enterocromafines, así como de linfocitos T en la lámina propia comparado con controles sanos ($p= 0.006$). Los mastocitos y los linfocitos intraepiteliales no tuvieron diferencia significativa (18).

Tack y cols., (19) estudiaron a 400 pacientes dispepticos y encontraron que 17% de ellos fue de origen post-infeccioso. El Dr. Mearin (20) encontró un riesgo relativo de 5.2 para la aparición de dispepsia post-infecciosa comparativamente con sujetos controles. En otro estudio (21), se analiza la aparición de dispepsia funcional a partir de una gastroenteritis infecciosa aguda. A 12 pacientes con sospecha de inicio de dispepsia funcional post-infecciosa se les comparó con 12 pacientes con dispepsia funcional de inicio inespecífico. Se tomaron biopsias duodenales a todos los pacientes encontrando agregados focales de linfocitos T en 5 de 12 pacientes del grupo post-infeccioso contra 0 de 12 en el grupo control ($p= 0.02$) y agregados de células CD8+ en 5 de 9 pacientes del grupo post-infeccioso contra 0 de 11 en el grupo control ($p< 0.01$). En los pacientes con estos agregados se documentó un retraso en el vaciamiento gástrico de 189 ± 37 minutos contra 98 ± 11 minutos de los pacientes en el grupo control ($p= 0.002$). También se encontró una disminución de células CD4+ y un aumento de macrófagos rodeando a los agregados celulares.

En otro estudio japonés (22) estudiaron a 136 pacientes con dispepsia funcional basada en criterios de Roma III y 20 sujetos sanos como grupo control. Todos los pacientes fueron evaluados a través de un cuestionario de síntomas, endoscopía con tomas de biopsias a nivel del duodeno analizadas con inmunohistoquímica y anticuerpos CD3, CD68, CCR2 y serotonina, además de cuantificar el tiempo de vaciamiento gástrico. La duodenitis endoscópica se diagnosticó en 5.7% de los pacientes con dispepsia post-infecciosa, la duodenitis histológica fue confirmada en 17% para grado leve, 26% para grado moderado y 57% para grado severo. En los pacientes con dispepsia funcional se encontró un número aumentado de células positivas a CD68 y macrófagos positivos a CCR2. Los autores encontraron un número de eosinófilos significativamente mayor al encontrado en controles sanos y sugieren la realización de más estudios para encontrar el verdadero papel de los eosinófilos en este tipo de proceso inflamatorio.

COLITIS EOSINOFÍLICA

Es un padecimiento poco común y no hay datos exactos sobre su prevalencia. Tiene una presentación bimodal en neonatos y adultos jóvenes, aunque en algunos estudios se refiere como un problema que afecta más a mujeres de la tercera edad. Aunque el origen alérgico, sobre todo en neonatos, es el más considerado, los cambios en leche de vaca y materna no solucionan la mayoría de los casos, lo que supone

un origen multifactorial. La presentación clínica es variada, desde diarrea sanguinolenta en forma de estírias, pasando por anemia por deficiencia de hierro y enteropatía perdedora de proteína hasta cuadros francos de intususcepción, obstrucción intestinal e incluso perforación. Cuando la inflamación afecta la serosa puede incluso acompañarse de ascitis eosinofílica (23).

El diagnóstico suele ser por exclusión. Deben descartarse problemas parasitarios, medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos, enalapril, carbamazepina y rifampicina entre los más frecuentemente asociados, enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias como leucemia o enfermedad de Hodgkin y algunas enfermedades autoinmunes (23). Se debe realizar un estudio colonoscópico y tomar biopsias a pesar de la aparente normalidad del epitelio, especialmente en las zonas en donde haya engorjamiento y alteraciones en el patrón vascular. El tratamiento suele ser a base de esteroides de acción local o sistémica con aparente mejor respuesta y tolerancia a la Budesonida.

COMENTARIO

El término Alteraciones Gastrointestinales Asociadas a Eosinófilos (Eosinophil-associated gastrointestinal disorders o EGID, por sus siglas en inglés) agrupa a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la presencia aumentada de eosinófilos en el epitelio de diversos órganos digestivos. Tradicionalmente, se han asociado a enfermedades alérgicas e infecciones enterales, ya sean bacterianas o parasitarias. Sin embargo, la literatura científica sobre estos temas ha dejado en claro que aunque esta asociación con eosinofilia existe, no necesariamente significa una enfermedad independiente. De hecho, los estudios más recientes orientan a la presencia de un proceso inflamatorio persistente de bajo grado que pudiera iniciar con una infección enteral moderada o severa y que puede favorecer la aparición de síntomas dispepticos en algunos pacientes. La realización de estudios prospectivos y controlados, orientados a comprobar esta hipótesis, brindarán mayor información al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. A pooled analysis of infections, malignancy and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1051-1063.
2. Tischendorff JJ, Wopp K, Streetz KL, et al. The value of duodenal biopsy within routine upper endoscopy: a prospective study in 1000 patients. *Z Gastroenterol* 2008;46(8):771-5.
3. Ingle SB, Hinge CR (Ingle). Eosinophilic gastroenteritis: An unusual type of gastroenteritis. *World J Gastroenterol* 2013;19(31):5061-5066.
4. Walker MM, Salehian SS, Murray CE, et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy - an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(11):1229-36.
5. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):11-28.
6. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: A clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer and subserosal tissues. *Gut* 1990;31:54-58.
7. Jenkins D, Goodall A, Gillet FR, et al. Defining duodenitis: quantitative histological study of mucosal responses and their correlation. *J Clin Pathol* 1985;38:1119-1126.
8. Veress B, Franzén L, Bodin L et al. Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. *Scan J Gastroenterol* 2004;39(2):138-44.
9. Rothenberg ME, Hogan SP. The Eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006;24:147-74.
10. Hasan M, Hay F, Sircus W, et al. Nature of the inflammatory cell infiltrate in duodenitis. *J Clin Pathol* 1983;36:280-8.
11. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(7):765-73.
12. Pires GV, Souza HS, Elia CC, et al. Small bowel of patients with asthma and allergic rhinitis: absence of inflammation despite the presence of major cellular components of allergic inflammation. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:253-9.
13. Turnbull JL, Adams NH, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:3-25.
14. Bellanti JA, Sabra A, Zleigs BJ. Gastrointestinal immunopathology and food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(Suppl 3):S26-S32.
15. Talley NJ, Walker MM, Aro P, et al. Non-Ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: An adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1175-1183.
16. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LSE, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: Confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;29:474-479.
17. Huerta-Iga F, Murguía-Bañuelos ME, Huerta-de la Torre MF. Prevalencia de duodenitis microscópicas en pacientes con dispepsia funcional por criterios de Roma III que no responden al tratamiento médico. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79(Supl. 2):32.
18. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Relative importance of enterocromaffin cell hyperplasia, anxiety and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003;125:1651-1659.
19. Tack J, Demedts I, Dehondt G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738-47.
20. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:98-104.
21. Kindt S, Tertychnyy A, de Hertogh G, et al. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21(8):e832-e56.
22. Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, et al. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-doublé positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1835-42.
23. Samiullah N. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Prim Care Clin Office Pract* 2016;43:495-504.

Microbiota y cáncer de colon

Dr. 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, México

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha acumulado evidencia creciente acerca del papel que juegan los microorganismos en la carcinogénesis y se sospecha que los microbios están implicados en 20% de los cánceres (1), como es el caso del virus del papiloma humano, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8) y el *Helicobacter pylori*, reconocidos como la causa definitiva del cáncer cervicouterino, cáncer de hígado, sarcoma de Kaposi y cáncer gástrico / linfoma tipo MALT, respectivamente. Cada vez existe mayor evidencia acerca del papel que desempeña la microbiota intestinal humana en la etiología del cáncer colorrectal (CCR). El colon humano alberga una microbiota compleja y la densidad bacteriana en el colon humano está entre los índices más altos encontrados en la naturaleza, aproximándose a 1 012 bacterias/g de peso húmedo de heces. Dada la inmensidad de nuestra microbiota y numerosas variedades de especies, interacciones y metabolitos producidos; cada vez estamos más convencidos de que las bacterias son importantes protagonistas de varias enfermedades gastrointestinales incluyendo el CCR (2).

El CCR es un tumor maligno relacionado con la edad cuya incidencia aumenta a partir de los 50 años, es el tercer cáncer más común en todo el mundo y su incidencia muestra variaciones geográficas significativas en cuanto a la distribución mundial. Más de 1.2 millones de nuevos casos de CCR se diagnostican cada año, la mayoría de los cuales (~85%) ocurre esporádicamente como resultado de la mutaciones y modificaciones epigenéticas en varios genes.

La formación de tumores en el colon comienza con la transición de un epitelio normal a un estado de hiperplasia, en el que aumenta la proliferación celular. Cuando esto ocurre, la arquitectura epitelial pierde su forma y organización característica y

se vuelve displásica. Esta displasia tiene potencial para desarrollarse en un adenoma no maligno, que usualmente es un pólipos que crece a partir de esta región de epitelio hiperproliferativo y sobresale en la luz colónica. En respuesta a otros cambios en el microambiente genético e inmunológico tumoral, los adenomas pueden invadir la submucosa y convertirse en cancerosos. Con el crecimiento maligno continuo, estos tumores desarrollan el potencial para extenderse más allá del colon. Las comunidades microbianas en la luz del colon y en los tumores, pueden contribuir a la carcinogénesis o algunas de ellas pueden también bloquear el desarrollo del cáncer colorrectal.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado y la cuarta causa de muerte relacionada a cáncer en el mundo, y se espera que la incidencia incremente 60%, a más de 2.2 millones de casos nuevos y 1.1 millones de muertes por este cáncer para el año 2030, sobre todo en países con bajos y medianos ingresos, vinculados a los procesos sociales y al desarrollo económico. Se ha observado tendencia decreciente o estable en países altamente desarrollados, donde en la actualidad se encuentran las tasas de incidencia de CCR más altas del mundo (3).

El CCR ha demostrado ser una enfermedad difícil de tratar. La cirugía sigue siendo el tratamiento más común, con radioterapia y/o quimioterapia administrada a pacientes con tumores invasivos o enfermedad metastásica. Los recientes avances en inmunoterapias, tales como los inhibidores del bloqueo de control inmune, han proporcionado una nueva esperanza a los pacientes que no están respondiendo adecuadamente a la quimioterapia.

FACTORES DE RIESGO

En el CCR esporádico, la edad es un factor de riesgo establecido, ya que el 90% de los casos ocurre después de los 50 años. Los factores genéticos son un riesgo evidente en los síndromes hereditarios de CCR como la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP). La formación inicial de regiones de hiperplasia y pólipos puede ocurrir en respuesta a la pérdida de genes supresores de tumores como APC (poliposis adenomatosa coli), un componente de la vía Wnt/β-catenina que es importante para controlar la proliferación celular. Además, las mutaciones en los genes que codifican la maquinaria para la reparación del ADN, como hMSH2, también pueden contribuir a la tumorigénesis colorrectal. Estas alteraciones genéticas pueden ser hereditarias, como en la poliposis adenomatosa familiar o en el síndrome de Lynch, respectivamente. Además, el desarrollo de displasia y CCR está fuertemente influenciado por el estado inflamatorio del colon. En la PAF, el gen de la poliposis coli adenomatosa (APC, por sus siglas en inglés) localizado en el cromosoma 5, está mutado y representa menos de 1% de los CCR. El CCHNP representa 3-5% del total de los CCR y se caracteriza por la presencia de una mutación de la línea germinal en un alelo de un gen de reparación, con la inactivación del segundo alelo por la pérdida de heterocigosidad, la mutación somática o hipermethylación. Los CCR relacionados con el CCHNP se presentan con mutaciones del gen KRAS y no tienen mutaciones en el proto-oncogene serina / treonina quinasa B-Raf (BRAF). Otros factores de riesgo incluyen antecedentes personales o familiares de CCR o de pólipos adenomatosos del colon. La enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa (UC) y enfermedad de Crohn, también predisponen al desarrollo de CCR. El desarrollo del CCR a partir de epitelio colónico normal requiere una serie de factores genéticos e inflamatorios-inmunológicos para permitir y formar un medio tumorigénico. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la inflamación crónica del colon aumenta la probabilidad de desarrollar CCR (4). Por otra parte, la inflamación más sutil de los tejidos sanos del colon desempeña un papel importante en la conversión de un colon sano a un colon displásico. A medida que las criptas se vuelven displásicas, las barreras entre el epitelio que ayudan a separar la microbiota de las células inmunes en la lámina propia comienzan a descomponerse. La interrupción de la barrera facilita la translocación bacteriana y finalmente la exposición de las células epiteliales y de las células presentadoras de抗原os a compuestos microbianos inmunogénicos.

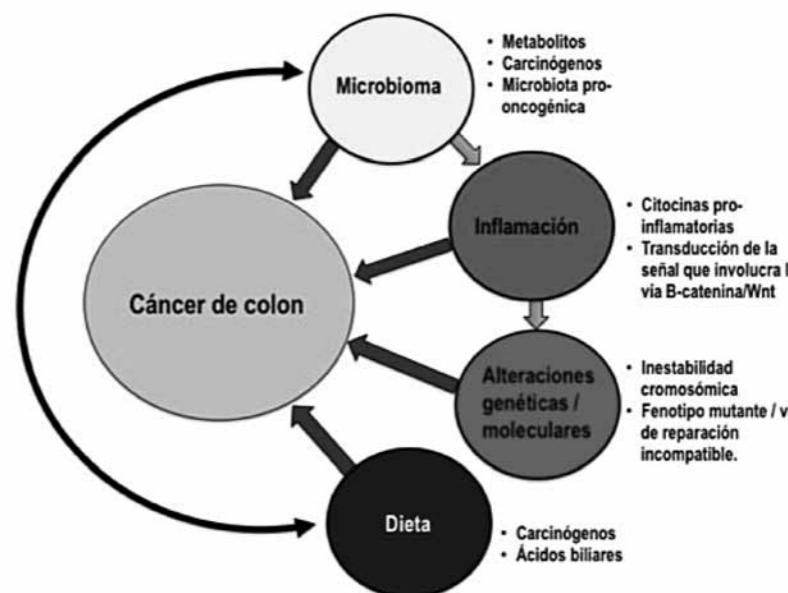
Además de los factores genéticos antes mencionados, existen también factores ambientales que predisponen al desarrollo del CCR. En particular, la dieta se ha vinculado al CCR. Algunos estudios han demostrado que la ingesta alta de carnes procesadas, granos altamente refinados y almidones, azúcares, grasas y alcohol están asociados con un mayor riesgo de CCR. Los patrones en el hábito dietético no solamente incrementan el riesgo a desarrollar cáncer, sino que también influyen alterando la composición de la microbiota intestinal.

MICROBIOTA Y CARCINOGÉNESIS EN EL COLON

La etiología del cáncer colorrectal es multifactorial, con factores de riesgo genéticos, moleculares, inflamatorios y ambientales. Recientemente, la microbiota del intestino ha sido reconocida como un nuevo contribuyente ambiental al CCR. Una interacción adicional del microbioma intestinal con la inflamación también es evidente en los estudios que han demostrado que la inflamación sola o la presencia de bacterias/metabolitos bacterianos por sí solos, no son suficiente para promover la carcinogénesis. Más bien, las interrelaciones complejas con el microbioma intestinal, la inflamación, la genética y otros factores ambientales son evidentes para la progresión del cáncer colorrectal.

Las diferentes regiones del tracto gastrointestinal varían ampliamente en términos de tiempo de tránsito, pH, exposición al oxígeno, disponibilidad de nutrientes, secreciones del huésped (como la bilis y enzimas digestivas), superficies mucosas e interacciones con el sistema inmunológico, todas ellas afectan la colonización microbiana. El intestino grueso contiene la comunidad microbiana más densa y metabólicamente activa ($>10^{11}$ células por g de contenido) en adultos sanos, que está dominado por bacterias anaerobias que pertenecen a dos filas: los Firmicutes y los Bacteroidetes, además de Actinobacterias, Proteobacterias y Verrucomicrobia. Las alteraciones en el microbioma causadas por cambios ambientales (por ejemplo, infección, dieta y/o estilo de vida) pueden alterar esta relación simbiótica y promover la enfermedad, como es el caso del cáncer del colon. Muchos cambios en la composición bacteriana de la microbiota intestinal han sido reportados en el cáncer colorrectal, lo que sugiere un papel importante de la disbiosis en la carcinogénesis de este tumor maligno. La microbiota intestinal constituye una barrera defensiva natural contra la infección. Además, la microbiota está implicada en numerosas funciones protectoras, estructurales y metabólicas en el epitelio intestinal y

Figura 1. Interacciones entre el microbioma intestinal, inflamación, factores genéticos y la dieta en la carcinogénesis del cáncer colorrectal



ejerce un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis intestinal (5).

La microbiota intestinal es particularmente adecuada para influir en el cáncer, ya que ha evolucionado para sobrevivir y prosperar en el medio intestinal. La microbiota intestinal, ya sea como microbios individuales o como comunidad microbiana que ejerce un efecto colectivo, puede potenciar o mitigar el riesgo de cáncer colorrectal. La alta densidad bacteriana en el colon y la observación de que bacteremias con ciertos microbios como *Streptococcus gallolyticus* pueden ser indicadores clínicos de adenomas de colon ocultos (tumores precancerosos) y de CCR, subrayan la importancia de estudiar el papel que desempeña la microbiota intestinal en el cáncer colorrectal.

Los mecanismos por los cuales los microbios influyen en la carcinogénesis en el intestino, un ambiente particularmente rico en microbios e inmunológicamente complejo dentro del cuerpo humano, aún no se han esclarecido. Además de las funciones inmunes, estructurales y metabólicas, la microbiota comensal inhibe la colonización intestinal de patógenos y asegura la "resistencia a la colonización" o "interferencia microbiana" (6). Los mecanismos implicados de estos efectos siguen siendo poco claros, pero probablemente implican competencia con los receptores de adhesión, la estabilización de la barrera mucosa intestinal, la competencia por los

nutrientes y la producción de sustancias antimicrobianas (7). De hecho, las alteraciones en la resistencia a la colonización debidas, por ejemplo, a patógenos o tratamiento con antibióticos, probablemente aumentan el riesgo de afecciones gastrointestinales.

La primera observación que vincula a la microbiota intestinal con la CCR se informó en 1975 en ratas desprovistas de gérmenes que desarrollaron con menor frecuencia CCR inducido químicamente que las ratas convencionales (8).

Contrariamente a lo que sucede con la carcinogénesis gástrica, que parece resultar de un solo patógeno (*Helicobacter pylori*), las siguientes dos hipótesis han surgido para explicar la contribución de las bacterias en el desarrollo del CCR: a) una comunidad microbiana disbiótica con características procarcinogénicas es capaz de remodelar el microbioma en su conjunto, para impulsar respuestas pro inflamatorias, así como la transformación de las células epiteliales, conduciendo al cáncer; y b) la teoría "conductor-pasajero", en la que las bacterias intestinales, denominadas "bacterias conductoras", inician el CCR induciendo daño al ADN epitelial y carcinogénesis, promoviendo a su vez la proliferación de "bacterias pasajeras" que poseen ventaja de crecimiento en el microambiente tumoral (9).

Estudios en modelos de ratones con inmunidad y respuesta inflamatoria alterada, sugieren que la disbiosis podría ser suficiente para promover el cáncer

(10, 11). Sin embargo, los mecanismos que contribuyen a la disbiosis y a las alteraciones en la riqueza microbiana aún no son bien conocidos, y tampoco se sabe si la disbiosis es una causa o una consecuencia del CCR. La disbiosis en el CCR podría ser el resultado de la selección en la composición de la microbiota a través de un microambiente asociado al tumor, con la aparición subsecuente de "patógenos clave" que tienen fuertes efectos en la composición bacteriana y posteriormente amplifican la disbiosis (12). Algunas especies bacterianas han sido identificadas y se sospecha que ejercen un papel en la carcinogénesis del CCR. Estas especies incluyen principalmente (13):

- *Streptococcus bovis*
- *Helicobacter pylori*
- *Bacteroides fragilis*
- *Enterococcus faecalis*
- *Clostridium septicum*
- *Fusobacterium spp.*
- *Escherichia coli*

La modulación del ambiente inmunitario y la promoción de los mecanismos pro neoplásicos de daño al ADN son mecanismos pro neoplásicos de los microorganismos mejor estudiados, incluidos *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* enterotoxigenico y *E. coli* productora de colibactina.

Tabla 1. Microbios posiblemente asociados al cáncer colorrectal (CCR)

Organismo	Reservorio natural	Evidencia de asociación con el CCR				
		Epidemiología	Enriquecimiento bacteriano	Respuestas inmunes	Mecanismos identificados en modelos animales	Efectores
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Tracto GI	+	-	+	Desconocido	Desconocido
<i>Enterococcus faecalis</i>	Tracto GI	-	-	-	Daño ADN mediado por especies reactivas de oxígeno	Desconocido
<i>Escherichia coli</i> productora de colibactina	Tracto GI	+	+	-	Daño al ADN mediado por toxinas	Colibactina (Pks)
<i>Bacteroides fragilis</i> enterotoxigenico	Tracto GI	+	+	-	Inflamación e infiltrado de células inmunes	Toxina Bft
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Cavidad oral	+	+	-	Inflamación e infiltrado de células inmunes, disruptión de la inmunidad antitumoral	FadA, Fap2

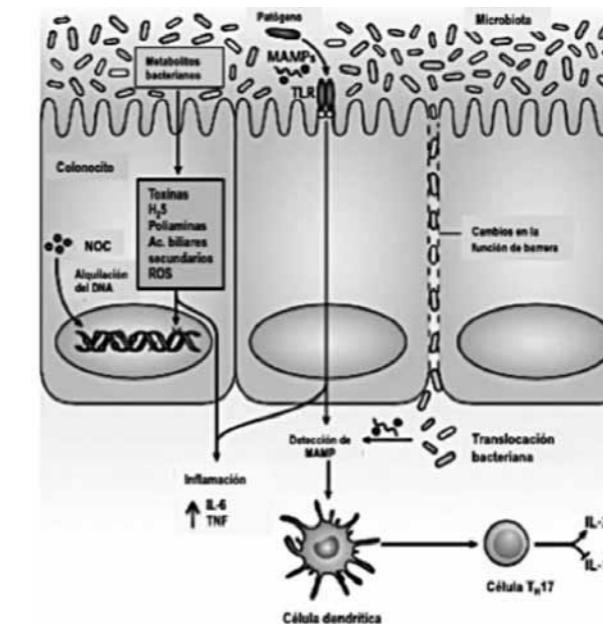
Modificado de: Caitlin A. Brennan y Wendy S. Garrett en Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer. Annu. Rev. Microbiol. 2016;70:395-411 (referencia 15).

Se han descrito muchos mecanismos involucrados en la carcinogénesis del CCR, algunos de ellos compartidos por diferentes especies bacterianas. Estos mecanismos incluyen genotoxinas derivadas de bacterias, metabolismo microbiano, modulación de las defensas del huésped y en las vías de la inflamación, inducción del estrés oxidativo y la regulación de la defensa antioxidant (14, 15). La microbiota y sus constituyentes y/o funciones específicas son factores importantes de la respuesta inmune. En los modelos animales de carcinogénesis intestinal, los ratones desprovistos de gérmenes muestran cargas tumorales reducidas en comparación con los ratones criados bajo condiciones convencionales (16). Los análisis metagenómicos recientes proporcionaron evidencia sólida no sólo de que las comunidades microbianas en los tejidos con CCR difieren de la microbiota de los tejidos sanos del huésped, sino

también de que miembros específicos de la microbiota pueden contribuir al desarrollo de un medio pro inflamatorio y cáncer colorrectal.

Varios metabolitos bacterianos, incluyendo sulfuro de hidrógeno, ácidos biliares secundarios, poliaminas y especies reactivas de oxígeno (ROS) tienen el potencial de causar daño directo al ADN o provocar inflamación (a través de la producción de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF), lo que favorece la carcinogénesis. Los compuestos N-nitroso (NOC) pueden promover el cáncer generando mutaciones debidas a la alquilación del ADN. Las bacterias patógenas, en particular, también ejercen efectos pro inflamatorios a través del reconocimiento de los patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMP) por los receptores Toll-like (TLR), lo que conduce a la detección de células dendríticas y la activación de T helper 17 ($T_{H}17$). Las células $T_{H}17$

Figura 2. Efectos proinflamatorios y de daño al ADN de las bacterias y sus metabolitos que contribuyen en la carcinogénesis colorrectal



Modificado de: Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. Nat Rev Microbiol. 2014;12:661-672 (referencia 2).

promueven la expresión del mediador pro inflamatorio IL-23 y bloquean la expresión del mediador antiinflamatorio IL-10. La pérdida de la función de barrera asociada con el tumor, que está mediada por MAMP, también puede dar lugar a una mayor translocación bacteriana, y esto conduce además a las vías pro inflamatorias, aumentando así la carcinogénesis (2).

La inflamación, la dieta y la genética del huésped, entre otras consideraciones, complican aún más esta interpretación, ya que estos factores pueden influir en la composición y función de la microbiota. En lugar de que un organismo independiente sea el agente causal, se ha propuesto que productos metabólicos de la microbiota y las señales inflamatorias que éstos provocan, son los principales contribuyentes para el desarrollo del CCR, y por tanto, deben ser más investigados para así mejorar nuestro entendimiento acerca de esta enfermedad.

EFFECTO PROBIÓTICO EN LA CARCINOGÉNESIS

El uso de la dieta para alterar la microbiota intestinal puede verse reflejado en el ejemplo de los probióticos. Los probióticos se definen como microorganismos vivos que confieren un beneficio al huésped para la salud, cuando se administran en cantidades adecuadas. Las especies que han mostrado beneficio

incluyen *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, y *Lactobacillus acidophilus*. Se ha demostrado también que otras cepas bacterianas como *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum* inhiben la carcinogénesis (17).

Los mecanismos probióticos incluyen la modulación inmunológica, la provisión de metabolitos bioactivos, los mutágenos de unión, la inhibición de las enzimas bacterianas intestinales, la competencia por nutrientes limitados, la inhibición de la adherencia dañina de la mucosa bacteriana y la inhibición de la invasión de células epiteliales. Los mecanismos moleculares implican la activación de los macrófagos, el bloqueo del citocromo P450, la reducción de la generación de carcinógenos, la disminución de la expresión de Ras-p21, la promoción de la diferenciación celular, inhibición de la sobre-regulación de la COX-2, inhibición de la sintetasa del óxido nítrico, aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta y reducción del pH intestinal (17, 18).

Cada vez hay más evidencia que afirma que las dietas bajas en fibra y altas en grasa y azúcar dan como resultado una microbiota intestinal menos diversa, la cual, junto con los efectos perjudiciales de estas dietas que son mediadas por componentes dietéticos y metabolitos microbianos, son capaces de incrementar el riesgo de CCR. La metabolómica

está proporcionando nueva información acerca de los perfiles de metabólicos microbianos y de la respuesta asociada a manipulaciones dietéticas controladas en grupos de pacientes que muestran diferentes riesgos de CCR. Sin embargo, es fundamental tener un mejor entendimiento y una mayor capacidad para predecir los efectos de la dieta en el metaboloma microbiano de los individuos.

Por otra parte, las investigaciones recientes no solamente han sido dirigidas en la detección de microorganismos patógenos involucrados en la carcinogénesis del CCR, sino que también se han descrito algunos microorganismos con potencial benéfico en la prevención del CCR, que teóricamente pueden ser tratados como probióticos. Recientemente, ha sido descrito que *Faecalibacterium prausnitzii*, miembro del grupo de *Clostridium leptum*, podría representar una bacteria comensal beneficiosa. La investigación clínica ha observado que la bacteria se encuentra en bajas proporciones en los pacientes con colitis ulcerosa (19). Sin embargo, la capacidad potencial de este mecanismo en términos de prevención antiinflamatoria y de colitis, puede depender de la capacidad para inducir la secreción de IL-10 y la modulación de células T reguladoras (Treg). Los resultados de un estudio revelan que *Faecalibacterium prausnitzii* podría aumentar la proliferación de células T específicas de ovoalbúmina, y reducir el número de células T+IFN-γ para producir efectos anti-inflamatorios (20). Recientemente, los investigadores han identificado una proteína antiinflamatoria de 15 kDa llamada Molécula Antiinflamatoria Microbiana (MAM), la cual en experimentos *in vivo* e *in vitro*, han mostrado poseer una función significativa en la disminución de la vía NF-KB, así como en el alivio de la colitis inducida por químicos en los modelos murinos (21). *Faecalibacterium prausnitzii* ha demostrado una propiedad probiótica muy prometedora como un integrante de las bacterias comensales beneficiosas del intestino,

presente en las enfermedades inflamatorias y en los tumores de colon (22). Esta bacteria comensal productora de butirato merece, definitivamente, una mayor atención en el campo de la investigación.

CONCLUSIONES

El desarrollo del CCR es un proceso cuidadoso con múltiples periodos en los que la inflamación y la microbiota tienen papeles importantes que son difíciles de desenredar debido a su íntima y entrelazada relación. Los componentes de la microbiota intestinal son ideales para influir en la carcinogénesis del CCR, ya que las herramientas utilizadas por estos microorganismos para sobrevivir, proliferar y evitar la detección inmune en la mucosa del colon, son capaces de convertirse en armas promotoras de tumores en un entorno precanceroso displásico.

Como se mencionó anteriormente, la microbiota intestinal probablemente desempeña un papel importante en la promoción y progresión de la carcinogénesis del CCR a través de varios mecanismos, incluyendo la inflamación, el metabolismo y la genotoxicidad. Por tanto, existen muchas maneras posibles de manejar a la microbiota en términos de estrategias de prevención del CCR. De hecho, el uso de probióticos, de bacterias modificadas genéticamente o de protocolos de trasplante de microbiota fecal, podrían combatir la disbiosis asociada al CCR y restablecer así la eubiosis en enfermedades crónicas, ayudando a reducir la genotoxicidad inducida por la microbiota y la activación de vías inflamatorias, proliferativas y carcinógenas. Sin embargo, este abordaje terapéutico dirigido a la microbiota no ha sido bien estudiado en el cáncer colorrectal.

En resumen, el papel de la microbiota en el CCR es cada vez más evidente y tal vez representa un nuevo enfoque hacia el mejor manejo terapéutico de los pacientes portadores de esta neoplasia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Collins D, Hogan AM, Winter DC. Microbial and viral pathogens in colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:504-512.
- Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:661-672.
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M y cols. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2016;0:1-9.
- Beaugerie L, Itzkowitz SH. 2015. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 372(15):1441-52.
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136:65-80.
- Stecher B, Hardt WD. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol* 2008;16:107-114.
- Boleij A, Tjalsma H. Gut bacteria in health and disease: a survey on the interface between intestinal microbiology and colorectal cancer. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2012;87:701-730.
- Weisburger JH, Reddy BS, Narisawa T, Wynder EL. Germ-free status and colon tumor induction by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;148:1119-1121.
- Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:575-582.
- Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, y cols. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest* 2013;123:700-711.
- Hu B, Elinav E, Huber S, Strowig T y cols. Microbiota-induced activation of epithelial IL-6 signaling links in ammasome-driven inflammation with transmissible cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:9862-9867.
- Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:717-725.
- Gagnière J, Raisch J, Veziant J y cols. Gut Microbiota Imbalance and Colorectal Cancer. *World J Gastroenterol* 2016 January 14;22(2):501-518.
- Zhu Q, Gao R, Wu W, Qin H. The role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. *Tumor Biol.* 2013;34(3):1285-1300.
- Caitlin A. Brennan y Wendy S. Garrett. Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer. *Annu. Rev. Microbiol.* 2016;70:395-411.
- Vannucci L,Stepankova R, Kozakova H y cols. Colo-rectal carcinogenesis in germ-free and conventionally reared rats: different intestinal environments affect the systemic immunity. *Int. J. Oncol.* 2008;32(3):609-17.
- McIntosh GH, Royle PJ, Playne MJ. A probiotic strain of *L. acidophilus* reduces DMH-induced large intestinal tumors in male Sprague-Dawley rats. *Nutr Cancer*. 1999;35(2):153-9.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, y cols. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174-80.
- Machiels K, Joossens M, Sabino J y cols. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014;63(8):1275-1283.
- Rossi O, van Berkel LA, Chain F y cols. *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses. *Scientific Rep* 2016;6:18507.
- Quevrain E, Maubert MA, Michon C y cols. Identification of an anti-bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016;65(3):415-425.
- Hornef MW and Pabst O. Real friends: *Faecalibacterium prausnitzii* supports mucosal immune homeostasis. *Gut* 2016;65(3):365-367.



Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, Ciudad de México. Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en mayo de 2017
en los talleres de Editorial Color, S.A. de C.V.
Naranjo No. 96 Bis, Colonia Santa María la Ribera,
Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06400, Ciudad de México.
Tiraje: 500 ejemplares.

