



Controversias en gastroenterología

XVI Gastro trilogía

2 0 1 8

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez
Dr. Raúl Bernal Reyes
Dra. Marlene Alejandra Ruiz Castillo



XV GASTROTRILOGÍA

Controversias en gastroenterología

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez

Dr. Raúl Bernal Reyes

Dra. Marlene Alejandra Ruiz Castillo

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

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez
Dr. Raúl Bernal Reyes
Dra. Marlène Alejandra Ruiz Castillo

XV Gastrotrilogía: Controversias en gastroenterología
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
Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.
Impreso en México. El tiraje consta de 400 ejemplares

1^a edición
© 2018, Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN: 978-607-437-460-5

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

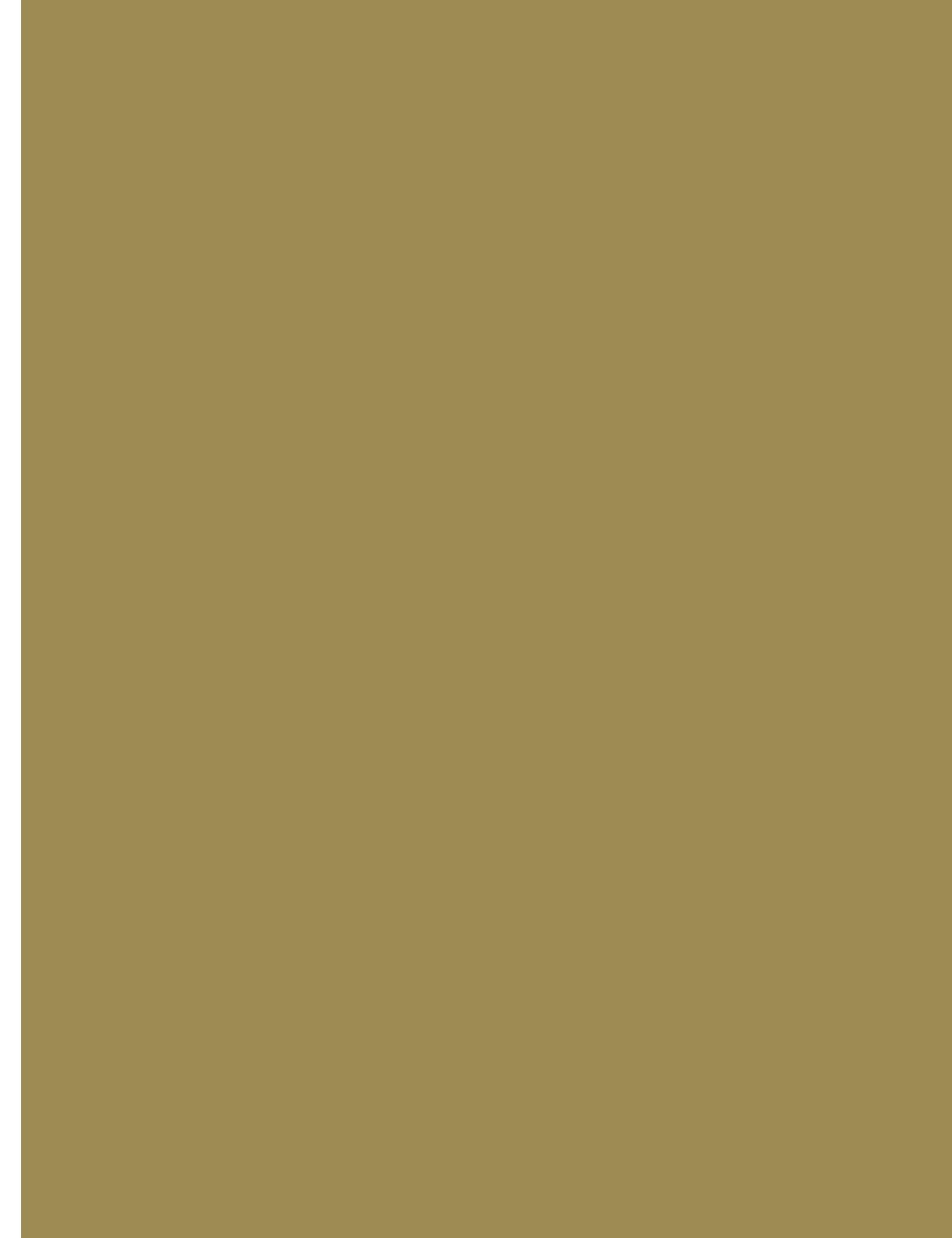
PRODUCCIÓN
Laura Mijares Castellá

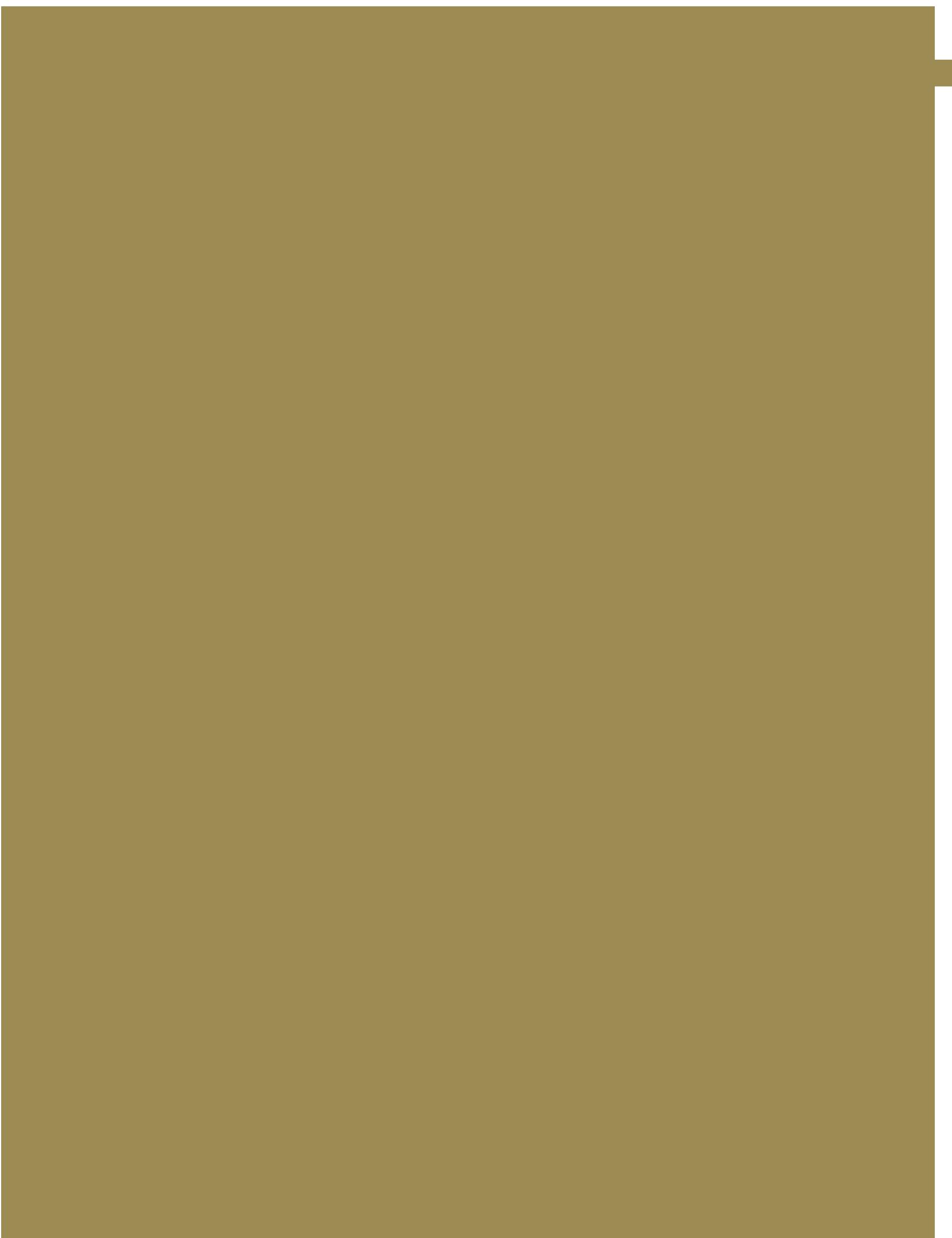
ARTE
Armando Cervantes Moreno
Paulina Cordero Mote
Laura Isabel Soler Navarro
Vanessa Alejandra Vázquez Fuentes

CORRECCIÓN DE ESTILO
Adriana Cárdenas Ocampo

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





PRÓLOGO

En el desarrollo y la evolución de la ciencia surgen constantemente opiniones contrapuestas que, al discutirse, fortalecen el conocimiento con el surgimiento de nuevas ideas. Esas confrontaciones de pensamientos se conocen como controversias. La gastroenterología es una disciplina en la que existen múltiples controversias dignas de analizar. Los cambios en la epidemiología de los padecimientos digestivos y los factores de riesgo asociados, los métodos diagnósticos disponibles y la mejor forma de aplicarlos, así como las diferentes opciones terapéuticas, han sido objeto de múltiples controversias.

El libro que tienen ante ustedes ha sido preparado con las aportaciones multidisciplinarias de muchos miembros y amigos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, con el fin de ampliar nuestros conocimientos en la especialidad teniendo como base la discusión de temas controversiales. Aquí se abordan algunas controversias en enfermedades funcionales, en la hepatología, en la enfermedad inflamatoria intestinal y en la pancreatología, pero también en la gastroenterología pediátrica y la nutrición. Se recopilan además, las ponencias presentadas en el curso de actualización denominado Gastrotrilogía XV, que se llevó a cabo en la ciudad de Pachuca, Hidalgo en septiembre del 2018. Pero este año, los libros elaborados por la AMG no sólo contienen las ponencias de los cursos regionales (Gastrotrilogías), sino que integran temas adicionales que darán mayores conocimientos al lector. Los editores de esta obra queremos agradecer a todos los que tomaron parte del proceso editorial. Esperamos que los lectores la disfruten y encuentren en este libro un instrumento útil en su práctica cotidiana.

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez
Dr. Raúl Bernal Reyes
Dra. Marlene Alejandra Ruiz Castillo

DIRECTORES DE CURSO

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez

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

Dra. Marlene Alejandra Ruiz Castillo

Hospital del Niño DIF-Pachuca Hidalgo, México

Dr. Raúl Bernal Reyes

Sociedad Española de Beneficencia, Pachuca, Hidalgo

LISTA DE AUTORES

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

Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava

Dirección de Nutrición
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México

Dr. Carlos Agustín Arnaud Carreño

Departamento de Cirugía, Hospital General
“Dr. Aurelio Valdivieso”
Secretaría de Salud del Estado de Oaxaca
Oaxaca, Oaxaca

Dr. Dante Vladimir Bacarreza Nogales

Hospital Infantil de las Californias
Tijuana, Baja California

EM Marcela Isabel Banegas Lagos

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

Dr. Jorge Alberto Blanco Figueroa

Hospital General del ISSSTE, Pachuca, Hidalgo

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez

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

Dra. Josefina Monserrat Cázares Méndez

Servicio de Gastroenterología y Nutrición
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Dr. José Antonio Chávez Barrera

Servicio de Gastroenterología pediátrica UMAE
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS
Ciudad de México, México

Dr. Antonio de la Torre Bravo

Hospital Ángeles Metropolitano
Ciudad de México, México

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui

Hospital General “Dr. Miguel Silva”
Secretaría de Salud de Michoacán
Morelia, Michoacán

Dr. Sergio Javier Fernández Ortiz

Instituto de Pediatría del Hospital Zambrano-Hellion
TecSalud del Tecnológico de Monterrey
San Pedro Garza García, Nuevo León

Dra. Erika Franco Flores

Hospital General de Zona y Medicina Familiar
Número 1. IMSS Pachuca, Hidalgo

Dr. Juan Fernando Gallegos Orozco

Departamento de Gastroenterología y Hepatología
Escuela de Medicina, Universidad de Utah
Estados Unidos de América

Dr. Francisco García Ramírez

Servicio de Cirugía. Hospital General de Salubridad
Pachuca, Hidalgo

Dr. Octavio Gómez Escudero

Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y
Motilidad Gastrointestinal
Endoneuro Gastro S.C. Hospital Ángeles Puebla
Puebla, Puebla

Dra. Adriana Guillén Chávez

Hospital de Gineco-Obstetricia No.7 IMSS
Tijuana, Baja California

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo y
Clínica de Alergia Pediátrica, Pachuca, Hidalgo

Dr. Francisco Huerta Iga

Hospital Ángeles, Torreón, Coahuila

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México

Dr. Nain Macías Huerta

División de Cirugía del Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. José Armando Madrazo de la Garza

Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México, México

Dr. Andrés Márquez Acosta

Sociedad Española de Beneficencia, A.C.
Pachuca de Soto, Hidalgo

Dr. Andrés Márquez González

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Pachuca, Hidalgo

Dra. Martha Cecilia Martínez Soto Holguín

Servicio de Gastroenterología y Nutrición
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Dr. Armando Medina González

Unidad de Endoscopía Gastrointestinal
Hospital Regional Valle del Mezquital
Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo
Ixmiquilpan, Hidalgo

Dr. Miguel Ángel Mercado

División de Cirugía del Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dra. María del Pilar Milke García N.C.

Dirección de Nutrición
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán” Ciudad de México, México

Dr. Miguel Morales Arámbula

^{AGAF}
Servicio de Gastroenterología y Endoscopía
Hospital Country 2000, Guadalajara, Jalisco

Dr. Everardo Muñoz Anaya

Departamento de Endoscopía Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México

Dra. Alejandra Noble Lugo

Hospital Español, Ciudad de México, México

Dra. Sara Elisa Ortega Alonso

Instituto de Pediatría del Hospital Zambrano Hellion
TecSalud del Tecnológico de Monterrey
San Pedro Garza García, Nuevo León

Dr. José Antonio Ortega Martell

Instituto de Ciencias para la Salud
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Pachuca, Hidalgo

Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera

Servicio de Gastroenterología
UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional SIGLO XXI, IMSS
Ciudad de México, México

Dra. Georgina Osorno Díaz

Servicio de Gastroenterología y Nutrición
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Dr. Mario César Peláez Luna

División de Investigación, Facultad de Medicina
UNAM Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México

Dr. Ricardo Humberto Raña Garibay

Hospital Español, Ciudad de México, México

Dra. Marlene Alejandra Ruiz Castillo

Hospital del Niño DIF - Pachuca, Hidalgo

Dra. Andrea Soriano Ríos

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

Dr. Félix Ignacio Téllez Ávila

Departamento de Endoscopía Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México

Dr. Arsenio Torres Delgado

Hospital General de Tulancingo SSA

IMSS Hospital General de Zona #6, Tepeji del Río

Dra. Elba Torres Flores

Coordinadora Auxiliar Médica de Educación
en Salud, Jefatura de Servicios Médicos de la
Delegación del IMSS, Pachuca, Hidalgo

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

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

Dr. Alberto Unzueta Santos

Departamento de Gastroenterología y Trasplante
Hepático, Centro Médico Geisinger
Geisinger Commonwealth School of Medicine

Dr. Rodrigo Vázquez Frias

Departamento de Gastroenterología y Nutrición
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

ÍNDICE DE CONTENIDO

- 15 Alergia a la proteína de leche de vaca**
Dr. José Armando Madrazo de la Garza
- 21 Diagnóstico de alergia a alimentos**
Dr. José Antonio Ortega Martell
Dra. Rosa Elena Huerta Hernández
- 27 ¿Qué debemos evitar en el tratamiento de la alergia alimentaria?**
Dr. José Antonio Chávez Barrera
- 33 Uso apropiado de probióticos en gastroenterología**
Dr. Rodrigo Vázquez Frias
- 39 Manejo de la ingesta de cáusticos en niños**
Dra. Josefina Monserrat Cázares Méndez
Dra. Georgina Osorno Díaz
Dra. Martha Cecilia Martínez Soto Holguín
- 45 Esofagitis eosinofílica en la infancia**
Dr. Dante Vladimir Bacarreza Nogales
Dra. Adriana Guillén Chávez
Dra. Marlene Alejandra Ruiz Castillo
- 55 Esofagitis eosinofílica en la infancia**
EM Marcela Isabel Banegas Lagos
Dr. Sergio Javier Fernández Ortiz
Dra. Sara Elisa Ortega Alonzo
- 61 Enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria ¿problema orgánico o funcional?**
Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera
- 67 Esófago de Barrett ¿son realmente útiles los programas de escrutinio y seguimiento?**
Dr. Francisco Martín Huerta Iga
- 75 Mitos y realidades sobre los efectos indeseables de los inhibidores de bomba de protones**
Dra. Alejandra Noble Lugo
- 85 ¿Cuál es el verdadero papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la dispepsia?**
Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
- 89 ¿Cuál es el mejor esquema de erradicación de *Helicobacter pylori*?**
Dra. Elba Torres Flores
- 93 Cáncer gástrico incipiente ¿debemos buscarnos intencionalmente en México?**
Dr. Antonio de la Torre Bravo
- 99 ¿El SII es realmente funcional? A propósito de la disbiosis, la inflamación, las intolerancias, las alergias y la genética**
Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez
- 105 Sobreposición de trastornos funcionales digestivos: Prevalencia, abordaje e implicaciones terapéuticas**
Dr. Armando Medina González
- 111 ¿Se justifica la búsqueda de enfermedad celiaca en pacientes con enfermedades funcionales?**
Dr. Octavio Gómez Escudero
- 121 Intolerancia al gluten no celiaca ¿mito o realidad?**
Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
- 127 Estreñimiento por opioides y el síndrome de intestino irritable narcotizado ¿realmente son trastornos funcionales?**
Dr. Miguel Morales Arámbula AGAF
- 135 Optimizando el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: a favor de iniciar con biológicos**
Dr. Ricardo Humberto Raña Garibay

| | | | |
|------------|--|------------|--|
| 141 | Enfermedad inflamatoria intestinal: A favor de iniciar con terapia convencional Dr. Armando Medina González | 203 | Antibióticos profilácticos en pancreatitis aguda Aspectos generales Dr. Carlos Agustín Arnaud Carreño |
| 151 | Optimizando el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México ¿iniciar con biológicos o iniciar con terapia convencional? el balance Dr. Octavio Gómez Escudero | 207 | Antibióticos profilácticos en pancreatitis aguda ¿sí o no?, ¿por qué? Dr. Everardo Muñoz Anaya Dr. Félix Ignacio Téllez Ávila |
| 165 | La colitis microscópica ¿es una entidad subdiagnosticada? Dr. Jorge Alberto Blanco Figueroa Dr. Francisco García Ramírez | 213 | ¿Podemos obviar la biopsia hepática en el diagnóstico de HGNA? Dr. Alberto Unzueta Santos Dr. Juan Fernando Gallegos Orozco |
| 171 | Escrutinio de cáncer colorrectal: estratificación del riesgo, modalidades de escrutinio y recomendaciones Dr. Francisco García Ramírez Dr. Jorge Alberto Blanco Figueroa Dra. Elba Torres Flores | 221 | ¿Existe algún tratamiento farmacológico realmente útil para la esteatohepatitis no alcohólica? Dr. Juan Fernando Gallegos Orozco |
| 179 | Isquemia mesentérica aguda y crónica Dr. Andrés Márquez Acosta Dr. Andrés Márquez González Dr. Arsenio Torres Delgado | 229 | Hepatitis alcohólica Dra. Erika Franco Flores Dr. Armando Medina González Dra. Elba Torres Flores |
| 187 | Pancreatitis aguda: marcadores, pronósticos y tratamiento Dra. Andrea Soriano Ríos Dr. Mario César Peláez Luna | 237 | Uso de los antivirales de acción directa en hepatitis C ¿es costo-beneficio en México? Dr. David Kershenobich Stalnikowitz |
| 193 | Manejo del dolor en pancreatitis aguda ¿cuál es la mejor alternativa? Dr. Francisco Esquivel Ayanegui | 241 | Controversias en trasplante hepático de donador vivo Dr. Miguel Ángel Mercado Dr. Nain Macías Huerta |
| 197 | Alimentación del paciente con pancreatitis aguda grave ¿cuándo y cómo? Dra. María del Pilar Milke García N.C. Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava | | |





Alergia a la proteína de leche de vaca

Dr. José Armando Madrazo de la Garza

Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- Las alergias alimentarias afectan al ser humano a cualquier edad y cualquier proteína de la dieta tiene la posibilidad de actuar como antígeno y desencadenar una reacción alérgica en un individuo susceptible.
- Más de 25 proteínas componen la leche, pero la caseína, la β -lactoglobulina y la α -lactoalbúmina son las principales por su concentración, peso molecular y capacidad alergénica.
- Los factores ambientales han modificado la respuesta inmune global y sin duda explican el incremento en la prevalencia de la enfermedad.
- No hay pruebas diagnósticas patognomónicas para alergia alimentaria. El estándar de oro para alergias continúa siendo la prueba de reto, doble ciego, controlada, en un ambiente hospitalario.
- El único tratamiento efectivo de la AA es excluir totalmente el alérgeno de la dieta. En el caso de alimentación con fórmula láctea o mixta, se debe cambiar la fórmula a una hidrolizada extensa o a base de aminoácidos, además de la dieta hipoaллерgénica a la madre.

En México la lactancia materna exclusiva es menor al 30% (1). Los lactantes mexicanos reciben lactancia mixta o a base de fórmulas infantiles desde los primeros meses de vida, como resultado de múltiples factores que conforman estos pobres indicadores. La legislación en el área laboral obliga a las madres a regresar a sus trabajos de manera temprana después del parto o cesárea. Por ende, y ante el alto número de nacimientos que ocurren en el país, el consumo de fórmulas infantiles a base de leche de vaca en México es uno de los más altos en el planeta. La industria que fabrica fórmulas infantiles se ha multiplicado, hay diferentes marcas con gran variedad de formulaciones que han inundado el mercado nacional. Tenemos opciones de manufactura

doméstica e internacional para alimentar al lactante sano y al que sufre de patologías que impiden consumir fórmulas regulares o bien que por su situación mórbida se benefician con el cambio. Las fórmulas sin lactosa y las fórmulas a base de proteína aislada de soya son históricamente las de mayor uso por el médico de primer contacto sin una base científica racional. Esto se explica por la inercia que inicia en los años 50 ante la falta de alternativas en situaciones patológicas como las diarreas, la desnutrición y las alergias a la proteína de leche de vaca; situaciones de alta prevalencia que obligaron al médico a buscar opciones además de las dietas artesanales. Posteriormente en los años 70 se genera el concepto de la hidrólisis de las proteínas para facilitar la digestión y absorción de nutrientes en niños con diarreas y desnutrición. Concepto que con el tiempo tuvo mayor impacto en el área de las alergias alimentarias ante la transición epidemiológica que observó la disminución real en las diarreas persistentes y desnutrición secundaria.

Las alergias alimentarias (AA) afectan al ser humano a cualquier edad, cualquier proteína de la dieta tiene la posibilidad de actuar como antígeno y desencadenar una reacción alérgica en un individuo susceptible. En los primeros años de vida las proteínas de la leche de vaca, del huevo de gallina y del pescado son los alérgenos más frecuentes, estadística que aplica prácticamente a los 5 continentes. En las siguientes secciones trataremos conceptos actuales sobre epidemiología, diagnóstico y tendencias terapéuticas de las alergias alimentarias, en particular a la proteína de la leche de vaca que es la causa número uno en esta etapa de la vida.

El ser humano consume leche de vaca desde hace 9 mil años, los antiguos griegos y romanos aprendieron a elaborar quesos y la primera descripción clínica sobre alergia a la leche fue hecha por

Hipócrates antes del año 370 a.C. Hipócrates describió la presencia de alteraciones en la piel y tubo digestivo en algunos pacientes después de consumir lácteos (2). Fue hasta el siglo XX en que se identificaron las más de 25 proteínas que componen la leche; la caseína, la β -lactoglobulina y la α -lactoalbúmina son las principales por su concentración, peso molecular y capacidad alergénica (3). La leche de vaca es uno de los primeros alimentos ingeridos por el lactante y la causa número uno de alergias por alimentos en el primer año de vida. La epidemiología revela diferentes cifras, si se considera a los diferentes tipos de alergias, los estudios de percepción por el paciente son de hasta el 17% de prevalencia (4), sin embargo, analizando las cifras de los estudios mediante pruebas cutáneas, éstas son de alrededor de 7-8%. Las pruebas cutáneas exploran respuestas IgE dependientes, con alto valor predictivo negativo (VPN), pero un pobre valor predictivo positivo (VPP). Existen muy pocos estudios epidemiológicos controlados realizados con pruebas de reto doble ciegos. Estos solo detectan 2-3% de prevalencia a alergias a la proteína de la leche de vaca (APLV). La APLV se considera que ha incrementado debido al mayor uso de fórmulas infantiles y menor lactancia materna exclusiva. El factor hereditario es el principal riesgo, también la exposición temprana a la proteína de la leche de vaca, y recientemente se ha identificado como riesgo una microbiota afectada o disbiosis (5). La mayoría de los individuos con APLV resuelve al año de edad, es raro llegar a la edad adulta con APLV. Se considera que el 85-90% de los niños a los 3 años de edad lo superan.

En los últimos años se han reportado avances significativos en la investigación de los mecanismos fisiopatológicos de la AA. La predisposición genética de los individuos aún se considera clave en la adquisición de AA. Los factores ambientales han modificado la respuesta inmune global y sin duda explican el incremento en la prevalencia de la enfermedad.

La generación de las reacciones alérgicas se entiende por predominio de linfocitos del sistema Th2 productores de IL-4, IL-5 e IL-13, que estimulan IgE y eosinófilos. Los mecanismos que explican la AA pueden agruparse en aquellos que alteran el fenómeno de tolerancia, los que describen la respuesta alérgica y aquellos que detallan la acción de la proteína alergénica. La respuesta inmune, como se mencionó, se clasifica en dependiente de IgE; en no dependiente de IgE o en un mecanismo mixto. Dicha clasificación apoya al clínico a relacionar la enfermedad con el cuadro clínico, con las comorbilidades y, por tanto, para diseñar la estrategia terapéutica.

La tolerancia oral depende de la integridad física y funcional del epitelio gastrointestinal, y del sistema inmunológico local activo. El sistema inmunológico gastrointestinal es complejo, es una parte de las barreras de defensa conformadas por el epitelio intestinal con uniones estrechas entre sus células, la barrera de la capa mucosa viscosa, las enzimas pancreáticas y del borde en cepillo, las sales biliares, los cambios de pH entre el estómago y el duodeno, así como los componentes propios de la cascada inflamatoria, como los macrófagos, linfocitos T asesinos, polimorfonucleares, receptores toll-like, linfocitos intraepiteliales, placas de Peyer, IgA secretoria y citocinas.

La tolerancia oral se ve afectada con la digestión de las proteínas y generación de péptidos con nuevas conformaciones moleculares y exposición a epitópes. También al contacto de proteínas con la piel o con la vía respiratoria (6). Se ha identificado en modelos animales sensibilización hacia proteínas por el contacto con la piel o la vía respiratoria; en seres humanos la aplicación de cremas con extracto de cacahuate ha resultado en alergia al cacahuate ingerido (7, 8). La integridad de la microbiota también se ha relacionado con tolerancia oral, se ha visto en estudios con ratones en medio estéril o posterior a tratarlos con antibióticos la generación mayor de alergias a alimentos (9).

La propiedad de un alérgeno oral de ocasionar una reacción inflamatoria localizada a un segmento del tubo digestivo, o a la piel, se explica mediante la presencia de receptores específicos segmentarios en el hospedero. Se han identificado algunos receptores que explican este fenómeno de ubicación (10-15).

En México como en el resto del planeta, mediante encuestas con marcadores serológicos se ha reportado a la leche de vaca, el huevo, el pescado y los mariscos como los principales alergénos (16). La variedad regional se explica por las culturas culinarias, por la carga genética y por factores ambientales aún no bien identificados. Las características comunes de la mayoría de las proteínas alergénicas son glucoproteínas hidrosolubles, entre 10 y 70 kDa, estables al calor, al ácido y a la degradación por proteasas.

En Suecia se reportó recientemente un incremento significativo del riesgo alérgico alimentario y al eczema ante la exposición al humo del tabaco durante el embarazo o por tabaquismo secundario (17).

La inflamación crónica del epitelio del tubo digestivo es la manifestación histopatológica más común. La densidad incrementada de los eosinófilos se asocia estrechamente a la patología alérgica

específicamente al fenotipo no IgE dependiente. La correlación del cuadro clínico con los hallazgos histopatológicos es mayor con la diarrea y con el sangrado rectal (18).

Los signos y síntomas gastrointestinales se deben a inflamación, a trastornos de la motilidad o a la combinación de ambos. La aparición clínica de una reacción alérgica a los alimentos depende de factores como edad, alimentación al pecho, ubicación geográfica, edad de la ablactación, introducción de alérgenos en la alimentación complementaria del lactante, dieta de la madre durante la lactancia, ambiente y sanidad, y otros factores que influyen claramente en la sintomatología de estos pacientes. Existe relación entre el cuadro clínico y el mecanismo fisiopatológico que lo genera. Los signos y síntomas de las alergias alimentarias no son específicos y pueden afectar cualquier segmento del tubo digestivo, además de la piel o el tracto respiratorio. En la boca es posible encontrar glositis y edema de los labios; en el esófago regurgitaciones, vómitos, disfagia, dolor retroesternal; en estómago dispepsia, anorexia, pirosis, saciedad temprana, dolor; en intestino delgado dolor abdominal, malabsorción intestinal, diarrea, distensión abdominal, enteropatía perdedora de proteínas; en colon rectorragia, constipación, cólicos y anomalías perirectales (19). Existen también manifestaciones sistémicas como anafilaxia, falla para crecer y desnutrición.

La anafilaxia no es frecuente como reacción a los alimentos en México, sin embargo, en países como Portugal se reporta prevalencia de 1.8% en una clínica de pacientes alérgicos; de éstas el 84% fueron desencadenadas por alimentos (20). En piel la manifestación más frecuente es dermatitis atópica que ocurre hasta en 50% de los casos de (APLV).

No hay pruebas diagnósticas patognomónicas para alergia alimentaria. Sin el estudio apropiado de los pacientes con sospecha de AA, se corre el riesgo de subdiagnóstico o sobrediagnóstico. Tradicionalmente la historia clínica y la respuesta a la dieta de eliminación de un alérgeno han sido las pruebas más utilizadas por el clínico. Desafortunadamente, en base a esos resultados existe la probabilidad de error hasta en un 50%. Las pruebas cutáneas (Prick) han sido ampliamente estudiadas, miden la respuesta inmediata IgE dependiente, que explican alrededor de 60% de las reacciones alérgicas a los alimentos en EUA. En México se desconoce la frecuencia de las AA IgE dependientes; estas pruebas cutáneas tienen un pobre VPP y un muy buen VPN

(>95%). Son de uso frecuente en la clínica diaria del alergólogo.

Las pruebas que miden la concentración sérica de IgE específica reportada en kUa/L (RAST, InmunoCAP) tienen la ventaja de que sólo requieren una punción para extracción de sangre, a diferencia de las múltiples punciones utilizadas por las pruebas cutáneas. Estas pruebas de RAST miden los anticuerpos para cada alérgeno individual y se reportan como concentraciones séricas. Los resultados tampoco son satisfactorios, a semejanza de las pruebas cutáneas, con un pobre VPP.

El estándar de oro para alergias IgE dependientes continúa siendo la prueba de reto, doble ciego, controlada, en un ambiente hospitalario. Tiene sensibilidades y especificidades arriba de 95%, sin embargo, no es utilizada en la práctica clínica diaria por ser tardada, costosa y poco práctica para el médico, el paciente y sus familiares. Se ha propuesto la prueba de reto simple a nivel del consultorio como válida, sin embargo, ésta requiere de re-exposición con el alérgeno en el paciente que ya remitió su cuadro clínico. Propuesta que los padres no aceptan fácilmente.

Recientemente se han propuesto pruebas de activación de basófilos para alergias mixtas, pruebas de provocación por endoscopía, y pruebas con microarreglos para epítopes del alérgeno. Se encuentran en fase de experimentación con grandes posibilidades para aplicación clínica (21).

Ante la dificultad actual para llegar a un diagnóstico de precisión, Sampson y colaboradores publicaron una estrategia para mejorar el rendimiento de las pruebas de RAST de acuerdo con los niveles séricos de alérgenos específicos en una población en EUA. Se encontró que se alcanzó un 95% de valor predictivo positivo cuando los niveles de RAST para leche resultaron >15, huevo >7 y cacahuate > 14 kUa/L. Mientras que para soya > 30, pescado > 3 y trigo > 26 apenas se alcanzó un VPP entre 50 y 75 (22). Lo mismo se intentó con la prueba de Prick, que al medir el tamaño de la pápula y de acuerdo al alérgeno se estableció la probabilidad (23, 24).

La prueba del parche para APLV se ha propuesto para medir ambas hipersensibilidades, la inmediata y la tardía (IgE y no IgE), sin embargo, en la actualidad no hay elementos de estandarización para recomendarla (25). La IgG y subclases de IgG tampoco han demostrado resultados confiables para el diagnóstico (26).

Las AA no IgE dependientes a menudo se presentan como trastornos gastrointestinales exclusivos

sin asociar manifestaciones en piel o en tracto respiratorio. En situaciones de signos y síntomas gástricos sin etiología clara, falla para crecer o anemia ferropénica, se justifica realizar endoscopías con toma de biopsias. La presencia de inflamación crónica, hiperplasia nodular linfoide, incremento en la densidad de los eosinófilos o atrofia de la mucosa no hace el diagnóstico de AA; sin embargo, son datos que asociados con un cuadro sugestivo y con respuesta a la dieta de eliminación del alérgeno, apoyan con fuerza la posibilidad diagnóstica y el tratamiento apropiado. La prueba de dieta de eliminación con sospecha de APLV es utilizada con gran frecuencia, si no hay respuesta en las primeras dos semanas la posibilidad diagnóstica es muy baja (20).

El único tratamiento efectivo de la AA es excluir totalmente el alérgeno de la dieta. La proteína de leche de vaca es, por mucho, la causa más común de AA, y la edad de presentación más común es la lactancia. En los primeros seis meses de vida el paciente depende de la leche materna, ésta no debe suspenderse aun cuando el cuadro sea evidente. La madre debe intentar una dieta hipoalergénica con base en los alérgenos más comunes de la población en que habitan. En México se ha encontrado a la leche de vaca, el huevo y el pescado como los alérgenos más comunes, seguidos de soya, mariscos, frutos secos, trigo, fresas y chocolate. En EUA y Europa el cacahuate es de los más frecuentes.

En el caso de alimentación con fórmula láctea o mixta, se debe cambiar la fórmula a una hidrolizada extensa o a base de aminoácidos, además de la dieta hipoalergénica a la madre. Las fórmulas extensamente hidrolizadas a base de caseína o de proteínas del suero se consideran de primera línea en la dieta del lactante con AA en los primeros seis meses de vida. Aportan 100% de los requerimientos nutricios a esta edad; entre 80 y 90% de los pacientes las toleran. El mal sabor y el alto costo se consideran las principales desventajas. Las fórmulas a base de aminoácidos son más eficaces al ser toleradas por 99% de los pacientes. También son nutricionalmente completas y tienen similar sabor que las hidrolizadas, aunque el costo es mayor. La leche materna se suspende sólo en casos graves de rectorragia en que no hay respuesta a la dieta hipoalergénica de la madre, transitoriamente la madre se extrae la

leche con instrumentos externos mientras hace efecto la dieta más estricta. En estos casos, el lactante debe alimentarse con una fórmula a base de aminoácidos. En casos graves como anafilaxia, sangrado, detención del crecimiento, anemia e hipoproteinemia, la fórmula de aminoácidos es de primera línea. Las fórmulas hipoalergénicas se deben mantener por lo menos seis meses o hasta cumplir los nueve meses de edad antes de retar con otra fórmula de proteína íntegra. En caso de alergia a otros alimentos, éstos se eliminan de la dieta durante al menos seis meses. La fórmula de soya sólo se considera en lactantes mayores de seis meses que no aceptan el sabor amargo de las fórmulas hidrolizadas. Las leches de otros mamíferos como la de cabra o de yegua no están indicadas por la alta probabilidad de reacciones cruzadas.

En pacientes mayores de un año de edad con persistencia de la AA, se debe adecuar la dieta asegurando un aporte de calcio, proteínas y vitamina A y D para evitar deficiencias y promover un crecimiento normal. La desensibilización con vacunas epicutáneas, orales o sublinguales de proteínas recombinantes modificadas para disminuir la respuesta IgE con *E. coli* inactivada por calor para aumentar la respuesta inflamatoria, ha arrojado en forma experimental resultados promisorios. La ingesta de proteína de leche de vaca y de huevo en productos cocinados, como pasteles secos y galletas, ha tenido un efecto desensibilizante positivo en algunos pacientes (31, 32).

Especial interés se ha concentrado en el estudio de los prebióticos, probióticos y los oligosacáridos de la leche humana como potencial recurso preventivo y también en la adquisición de tolerancia en pacientes alérgicos (33). Los metanálisis disponibles han demostrado efectos preventivos de los probióticos solo para eczema y no para otros tipos de alergias. La Asociación Mundial de Alergias recomienda el uso preventivo de probióticos en mujeres embarazadas y durante la lactancia; en los lactantes cuando hay historia familiar de alergias. El mismo organismo basado en evidencia más débil, solo recomienda el uso de prebióticos en lactantes que no reciben lactancia materna exclusiva. Ambas recomendaciones están basadas en evidencia de bajo grado (34).

REFERENCIAS

1. <http://www.eluniversal.com.mx/articulo/nacion/sociedad/2016/08/1/lactancia-materna-se-duplico-en-mexico-destaca-la-ssa>
2. H. McGee, Milk and dairy products, in: On Food and Cooking: The Science and Lore of the Kitchen, second ed., Scribner, New York, 2004, 7–67.
3. Hamburger RN (Ed.), Food Intolerance in Infancy, Raven Press, New York, 1989. 1–6.
4. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J* 2010; 3:57–161.
5. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6471.
6. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe: how allergens sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:481-88.
7. Navaluri L, Parvataneni S, Hassan H, et al. Allergic and anaphylactic response to sesame seeds in mice: identification of Ses I 3 and basic subinot of 11s globulins as allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140:270-76.
8. Strid J, Thomson M, Hourihane J. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology* 2004; 113:293-303.
9. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. The requirement of intestinal bacteria flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739-45.
10. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
11. Knight AK, Blazquez AB, Zhang S, et al. CD4 T cells activated in the mesenteric lymph node mediate gastrointestinal food allergy in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1234-43.
12. Eigenmann PA, Tropia L, Hauser C. The mucosal adhesion receptor alpha4beta7 integrin is selectively increased in lymphocytes stimulated with beta-lactoglobulin in children allergic to cow's milk. *J Allerg Clin Immunol* 1999; 103 (5 Pt 1): 931-36.
13. Benlounes N, Candalh C, Matarazzo P, et al. The time-course of milk antigen-induced TNF-alpha secretion differs according to the clinical symptoms in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 863-69.
14. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, et al. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 150-54.
15. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-63.
16. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills EN. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1399-405.
17. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy* 2016; 71: 239-48.
18. Shah N, Foong RX, Borrelli O, et al. Histological findings in infants with Gastrointestinal food allergy are associated with specific gastrointestinal symptoms; retrospective review from a tertiary centre. *BMC Clin Pathol* 2015; 15: 12.
19. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cows-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221-9.
20. Gaspar A, Santos N, Pidade S, y cols. One-year survey of paediatric anaphylaxis in an allergy department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 47: 197-205.
21. Sampson HA. Food Allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy* 1999; 103: 981-99.
22. Sampson H. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allerg Clin Immunol* 2001; 107: 891-6.
23. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:2 68-73.

24. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1220-6.
25. Boyce JA, Assad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: reports of the NIAID sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 51-58.
26. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI task force report. *Allergy* 2008; 63: 793-6.
27. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, et al. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999; 134: 27-32.
28. Jarvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 251-8.
29. Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, et al. Dietary treatment of cows milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Br J Nutr* 2012; 107: 325-38.
30. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulae. *Pediatrics* 2008; 121:183-91.
31. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy and Clin Immunol* 2011; 127: 558-73.
32. Sicherer S, Sampson H. Food allergy: Recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60: 261-77.
33. Vernocchi P, Del Chierico F, Fiocchi AG, et al. Understanding probiotic's role in allergic children: the clue of gut microbiota profiling. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15: 495-503.
34. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ* 2016; 9: 10

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los métodos diagnósticos se considera el estándar de oro para alergias alimentarias?
 - a) Reto simple
 - b) RAST en suero
 - c) Pruebas cutáneas (Prick)
 - d) Reto controlado doble ciego
 - e) IgE total
2. El principal factor de riesgo para alergias alimentarias es el siguiente:
 - a) Atopia en familiares de 1er grado
 - b) Disbiosis
 - c) Nacimiento por cesárea
 - d) Madre mayor de 30 años en el nacimiento
 - e) Alimentación artificial desde el nacimiento
3. La anafilaxia, la urticaria y el síndrome alérgico-oral son ejemplo de
 - a) Alergia no IgE dependiente
 - b) Alergia IgE dependiente
 - c) Mixta
 - d) Hipersensibilidad tipo IV exclusiva
 - e) Reacción adversa tóxica
4. ¿Qué fórmulas se pueden considerar útiles en alergia a la proteína de leche de vaca para prevención y manejo nutricional?
 - a) Fórmula a base de aminoácidos
 - b) Hidrolizados extensos a base de caseína
 - c) Hidrolizados extensos a base de suero de leche de vaca
 - d) Hidrolizados extensos de arroz
 - e) Todas las anteriores

Diagnóstico de alergia a alimentos

Dr. José Antonio Ortega Martell¹

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández²

¹Instituto de Ciencias para la Salud

²Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo y
Clínica de Alergia Pediátrica, Pachuca, Hidalgo

PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico de la alergia a un alimento inicia con una definición adecuada y el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que la ocasionan.
- La alergia a alimentos puede ser causada por mecanismos mediados por IgE, o por mecanismos no mediados por IgE, o por ambos.
- El estudio de los mecanismos naturales de tolerancia hacia los alimentos es clave para entender la fisiopatología.
- Actualmente los métodos diagnósticos aprobados son la historia clínica, la determinación de IgE específica y la prueba de reto oral.
- Existen otros métodos en investigación que pueden ayudar a un diagnóstico más oportuno y efectivo de la enfermedad.

DEFINICIÓN

La alergia a un alimento es una reacción adversa que ocurre por un mecanismo inmunológico específico hacia un antígeno de ese alimento (1). El mecanismo inmunológico más frecuente es mediado por anticuerpos IgE específicos que activan una respuesta rápida en la primera hora después de la exposición a ese alimento. Sin embargo, también hay formas de alergia a alimentos que no ocurren por mecanismos mediados por IgE sino por células inmunológicas (linfocitos) con receptores específicos hacia un antígeno de ese alimento y que ocurren en forma más tardía. En algunas formas de alergia a alimentos también se pueden encontrar evidencias de ambos mecanismos por lo que se han considerado como formas mixtas. En la tabla 1 se resumen estos tipos de alergia a alimentos y se enlistan algunos ejemplos de cada uno de ellos.

INTRODUCCIÓN

La alergia a alimentos es un problema de salud mundial que se ha incrementado importantemente en los últimos 30 años y que parece ir de la mano con los cambios en el estilo de vida y la forma de alimentación de los seres humanos en diferentes comunidades, tanto urbanas como rurales. Para poder hacer un diagnóstico adecuado de alergia a alimentos es necesario establecer la definición y conocer la fisiopatología de la enfermedad, ya que solo así se podrá tener un lenguaje común y una guía que dirija las acciones no solo para el diagnóstico sino también para el tratamiento y para la prevención. El objetivo de este capítulo es resumir el conocimiento actual que se tiene sobre la alergia alimentaria y en especial sobre la forma correcta de hacer el diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe gran variación en la incidencia y prevalencia de alergia a alimentos en los estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo en diferentes países y esta diferencia se debe en gran medida a la variabilidad en la definición de alergia alimentaria que se establece en cada estudio, así como en los métodos para confirmarla. Actualmente varios estudios con metodología similar han encontrado una frecuencia de pacientes con cuadro clínico compatible con alergia alimentaria de hasta 10% en la población general, aunque al confirmarse con pruebas de IgE específica (sérica o pruebas cutáneas) y con reto oral controlado, la frecuencia puede disminuir hasta llegar a solo 1-2%. En las últimas 3 décadas el incremento en la aparición de alergia alimentaria se ha presentado predominantemente en países más industrializados, más en niños que en adultos

Tabla 1. Definición y formas clínico-patológicas descritas en alergia a alimentos

| Alergia a alimentos | | |
|--|--|--|
| Reacción mediada por un mecanismo inmunológico específico hacia un antígeno alimentario | | |
| Mediada por IgE | Mixta | No mediada por IgE |
| Inicio < 1 hora, agudo | Inicio > 1 hora, crónico | Inicio > 1 hora, crónico |
| Anafilaxia Urticaria y angioedema S. de alergia oral S. G-I inmediato Rinitis, Asma Anafilaxia por a-Gal Anafilaxia inducida por ejercicio-alimentos | Dermatitis atópica Gastroenteropatías eosinofílicas: Esofagitis Gastritis Enteritis Colitis | Enterocolitis inducida por proteínas (FPIES) Proctocolitis inducida por proteínas (FPIAP) Síndrome de Heiner Dermatitis alérgica por contacto |

y los alimentos que más frecuentemente se reportan como causantes son: leche, huevo, cacahuetes, nueces, trigo, pescado, mariscos y soya (1, 2).

FISIOPATOLOGÍA

Existen varias hipótesis que intentan explicar las causas de este incremento reciente en la aparición de alergias alimentarias en la población, sin embargo, ninguna ha demostrado ser la única que pueda explicar irrefutablemente este incremento. Es muy probable que la explicación se encuentre en una combinación de varias, o tal vez de todas, estas hi-

pótesis. En la tabla 2 se describen algunas de las hipótesis que actualmente presentan mayor evidencia científica sólida.

El mecanismo fisiopatológico común entre las formas de alergia a alimentos mediadas por IgE y no mediadas por IgE, se encuentra en la falla de la tolerancia clínica e inmunológica hacia ese alimento (3). Tanto la inducción como el mantenimiento de esta tolerancia inmunológica depende de la generación activa de células T reguladoras específicas para antígenos alimentarios. Este proceso está influenciado por factores genéticos (por ejemplo, los genes FOXP3) y también por factores epigenéticos condi-

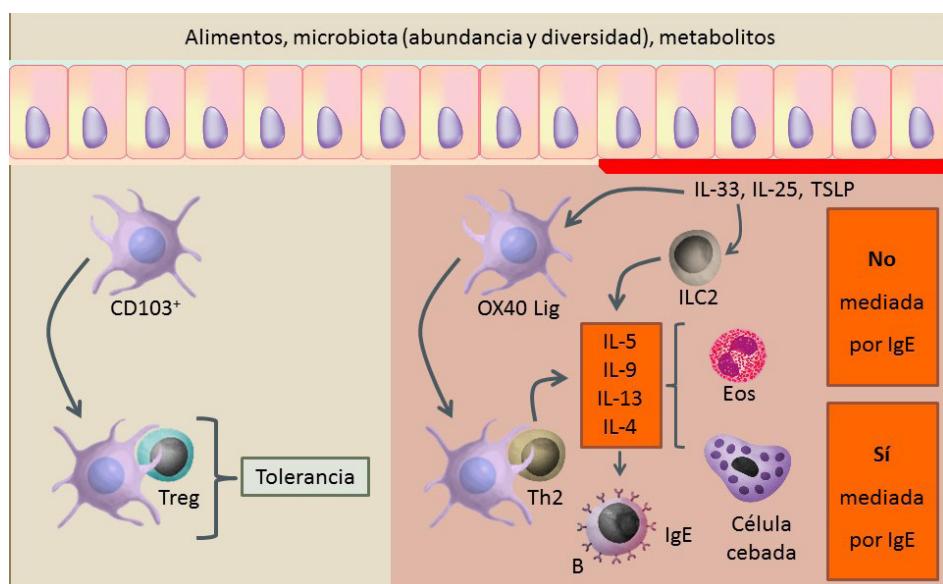
Tabla 2. Hipótesis y comentarios acerca de los factores de riesgos para el desarrollo de alergia a alimentos

| Hipótesis | Descripción | Comentarios |
|--|---|---|
| Exposición microbiana (Higiene) | Exposición reducida afecta regulación inmunológica | Evidencia limitada en: cambios microbiota, uso de pre/probióticos, cesárea, antibióticos, mascotas |
| Exposición alimentaria (Retraso en introducción) | Exposición temprana reduce o favorece alergia | Evidencia limitada en: dieta materna durante embarazo o lactancia, fórmulas hipoalergénicas (pH o eH) |
| Exposición dual (vía cutánea vs vía oral) | Exposición cutánea evita tolerancia oral al alimento | Fuerte evidencia con cacahuate en niños de alto riesgo, evidencia limitada en otros alimentos |
| Inmunomodulación nutricional | Factores reguladores en alimentos | Evidencia limitada con: vitamina D, omega 3, folatos y antioxidantes |
| Otros factores (obesidad, aditivos, modificación genética) | Obesidad = inflamación, aditivos = tóxicos, genética = nuevos alergenos | Datos muy limitados y solo especulativos sobre los efectos en la regulación inmunológica y en los posibles cambios epigenéticos |

cionados por el medio ambiente (por ejemplo, dieta, microbiota y sus productos). La sensibilización hacia un antígeno alimentario puede ocurrir por la exposición al mismo tanto por la vía digestiva, como por la vía cutánea o inclusive la vía respiratoria, en especial cuando existe una falla en los mecanismos de protección al estar inflamadas y dañadas estas barreras. Las células dendríticas CD103+ en las mucosas y CD11b+ en la piel normalmente son las encargadas de atrapar, procesar y presentar estos antígenos alimentarios a los linfocitos T en las zonas linfoideas favoreciendo su diferenciación hacia células T reguladoras específicas para estos antígenos. Se ha demostrado que la producción

de citocinas de alarma como la IL-33, IL-25 y la TSLP por el epitelio dañado, activa la expresión de OX40 ligando en las células dendríticas y así puede favorecer la diferenciación de linfocitos T hacia linfocitos Th2 en vez de T reguladores, cambiando la respuesta de tolerancia hacia una respuesta inflamatoria mediada por Th2, eosinófilos, células cebadas y linfocitos B productores de IgE específica para ese antígeno alimentario (alergeno). La IL-33 también puede activar a las células innatas linfoideas tipo 2 (ILC2) las cuales pueden producir citocinas similares al patrón Th2: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-4 favorece la síntesis de IgE e inhibe la diferenciación de células T reguladoras, la IL-5 atrae

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos en alergia a alimentos



y activa a los eosinófilos, la IL-9 activa a las células cebadas y la IL-13 favorece la producción de moco y el remodelado tisular. En las formas de alergia a alimentos no mediada por IgE se ha demostrado la participación de linfocitos Th2 y tal vez de células ILC2, pero ambas con baja producción de IL-4 y mayor producción de IL-5, IL-9 e IL-13, probablemente en respuesta a diferentes citocinas y mediadores producidos por el epitelio, favoreciendo una reacción inflamatoria sin la participación de anticuerpos IgE (Figura 1).

DIAGNÓSTICO

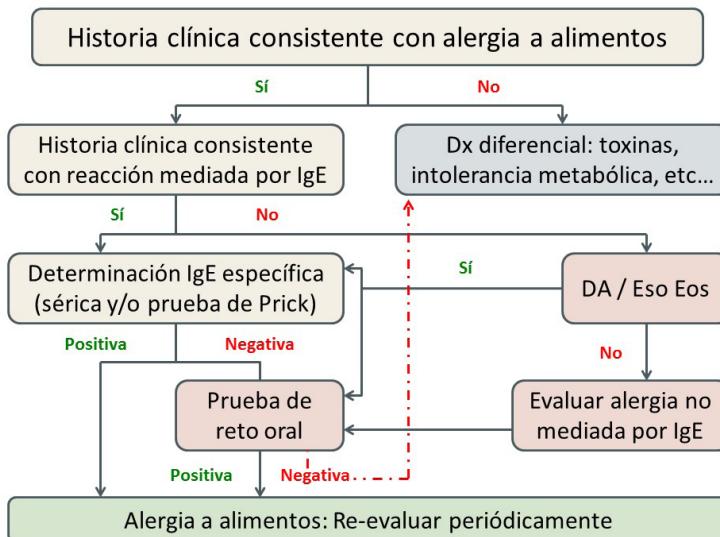
Habiendo definido la alergia a alimentos y entendido los mecanismos que la originan, podemos

utilizar mejor los métodos más útiles para el diagnóstico. En esta sección describiremos cuáles son actualmente los métodos diagnósticos aprobados, así como los métodos no aprobados y los métodos que se encuentran en investigación.

Métodos diagnósticos aprobados

Estos son: a) Historia clínica, b) Determinación de IgE específica, c) Prueba de reto oral. La Historia clínica detallada y bien dirigida sigue siendo la “prueba” que mejor orienta al clínico hacia el diagnóstico de alergia a alimentos (2). Interrogar los antecedentes familiares de atopía, buscar antecedentes personales de otras enfermedades alérgicas en el paciente, conocer los detalles de cómo ocurrió la reacción después de la ingesta del alimento y qué otros factores pueden estar asociados, el tipo

Figura 2.



de signos y síntomas que se presentan, la intensidad y duración de los síntomas, la respuesta al tratamiento y la recurrencia en la presentación del cuadro, puede ser suficiente para descartar una alergia a alimentos o para justificar las pruebas que confirmen el diagnóstico (Figura 2). Si la historia clínica no revela datos consistentes con alergia a alimentos, se deben investigar otros mecanismos que hayan ocasionado esa reacción, como la contaminación del alimento con toxinas o inclusive histamina o precursores de ella, o una intolerancia metabólica como la intolerancia a la lactosa, por ejemplo, o algunas otras reacciones no dependientes de mecanismos inmunológicos específicos. En cambio, si la historia clínica es consistente con una respuesta de alergia a alimentos, se debe ahora investigar con más detalle sobre la velocidad y el tipo de la reacción para conocer si hay o no datos relacionados con un mecanismo inmunológico mediado por anticuerpos IgE (ver la Tabla 1). Si la historia clínica sugiere un mecanismo mediado por IgE entonces se deben hacer pruebas que confirmen la presencia de IgE específica hacia el alergeno sospechoso. Esta investigación se puede hacer *in vivo* mediante las pruebas cutáneas por el método de Prick o se puede hacer *in vitro* buscando IgE sérica específica hacia el alergeno sospechoso por métodos de quimioluminiscencia. En general ambas pruebas son útiles, demostrando en las investiga-

ciones mayor sensibilidad que especificidad hacia los diferentes alergenos alimentarios, sin embargo, la interpretación adecuada de los resultados en ambos casos depende de la experiencia del especialista que las solicita y evalúa. Los resultados positivos de ambas pruebas son útiles siempre y cuando haya una correlación clínica con los síntomas del paciente cuando se expone al alimento. Si hay una prueba que demuestre la presencia de IgE específica hacia el alimento, pero sin correlación clínica al consumirlo, solo se puede concluir que existe sensibilización, pero no una respuesta alérgica. Esto ocurre frecuentemente cuando los niveles de IgE sérica específica se encuentran en rangos bajos o la positividad en la prueba cutánea no es muy intensa comparada con los controles positivo y negativo.

Si la búsqueda de IgE específica para el alergeno es negativa entonces debe realizarse una prueba de reto oral controlado con el alimento sospechoso. Esta prueba de reto oral debe hacerse bajo supervisión estrecha del médico y con todos los medicamentos y recursos necesarios para tratar una reacción que pudiera presentarse durante el reto. La prueba de reto oral puede ser positiva tanto en mecanismos mediados por IgE, como en mecanismos no mediados por IgE, ya que se trata de una exposición directa del sistema inmunológico gastrointestinal al alimento, por lo que para dife-

renciales se requiere la evaluación previa descrita también en el algoritmo de la figura 2.

Cuando no hay datos sugestivos de un mecanismo mediado por IgE, es útil saber si la manifestación primaria del paciente es una forma clínica sugestiva de un mecanismo mixto (por ejemplo, dermatitis atópica o esofagitis eosinofílica) ya que en este caso se pueden hacer tanto las pruebas de búsqueda de IgE específica hacia el alergeno como la prueba de reto oral. En las formas clínicas con mecanismos mixtos, la prueba de reto oral frecuentemente es la que determina el diagnóstico y especialmente en la esofagitis eosinofílica el número de eosinófilos que se encuentren en una biopsia esofágica también puede ser clave para el diagnóstico. Si no hay dermatitis atópica ni esofagitis eosinofílica o alguna otra forma mixta, entonces se trata de una manifestación clínica no mediada por IgE (como FPIES, por ejemplo) y la prueba de eliminación del alimento (con mejoría de los síntomas en los siguientes días) seguida de la prueba de reto oral controlado puede confirmar el diagnóstico (4).

Después de confirmarse el diagnóstico de alergia al alimento sospechoso, es importante hacer re-evaluaciones periódicas para saber la evolución del padecimiento, incluyendo la resolución de la alergia. El tiempo para reevaluar al paciente dependerá de su edad, el tipo de alimento alergénico y la forma clínico-patológica que presenta.

Métodos diagnósticos no aprobados

Existe una serie de exámenes que no han demostrado ser útiles para el diagnóstico de alergia a alimentos y que por lo tanto no deben realizarse en forma rutinaria en los pacientes con sospecha de alergia a alimentos. En esta serie se encuentran las pruebas cutáneas intradérmicas, la medición de IgE sérica total, las pruebas de parche, la medición de proteínas catiónicas eosinofílicas y las pruebas de activación de basófilos. También hay otra serie de estudios no estandarizados que definitivamente no se recomiendan para el diagnóstico de alergia a alimentos, como la quinesiología aplicada, la medición de IgG4 o IgG contra antígenos alimentarios, las pruebas electrodérmicas y el análisis de minerales en el cabello (2).

Métodos diagnósticos en investigación

Además de medir IgE específica dirigida contra el extracto alergénico completo, se pueden buscar anticuerpos IgE específicos contra diferentes componentes alergénicos (epitopos) de esa proteína. Esta medición de IgE específica contra componentes alergénicos es más específica y permite diferenciar

entre epitopos de reactividad cruzada entre varios alergenos con poca importancia clínica y los principales epitopos que sí correlacionen con la gravedad de los síntomas. Aunque actualmente ya se pueden hacer estas pruebas, aún se siguen investigando cuáles los epitopos más importantes en cada alergeno y qué variaciones puede haber entre diferentes grupos de pacientes para poder hacer un mejor diagnóstico por componentes alergénicos en un futuro cercano. Otros estudios que se encuentran en investigación son los relacionados con la forma en la que se reacciona hacia el alergeno y las moléculas, células y genes que pueden estar involucrados. Estas pruebas incluyen estudios del genoma, el epigenoma, el transcriptoma, el proteoma, el metaboloma, el microbioma y el exposoma (5).

TRATAMIENTO

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico, actualmente el tratamiento para la mayoría de los casos de alergia a alimentos consiste en tratar los síntomas de la reacción que se presente y evitar la ingesta y exposición a ese alimento. Para evitar la exposición accidental nuevamente a ese alimento, el paciente y sus familiares deben recibir una orientación adecuada por expertos en nutrición sobre cuáles son los alimentos que pueden contener inclusive trazas de la proteína alergénica y cómo substituir su ausencia con una dieta bien equilibrada. En los casos graves de alergia a alimentos como la anafilaxia, el paciente y su familia deben saber cómo reconocer tempranamente los síntomas y cómo usar la epinefrina intramuscular de manera oportuna para evitar que avance la reacción. Actualmente se están investigando diferentes protocolos de inmunoterapia oral para desensibilizar al paciente con este tratamiento y así evitar una reacción grave al exponerse accidentalmente al alimento. Los avances en estos protocolos han demostrado que se puede lograr en forma efectiva la desensibilización, pero aún no se ha podido alcanzar una tolerancia duradera después de terminar el tratamiento (3).

PREVENCIÓN

La alimentación del niño menor de 2 años con leche humana y en forma exclusiva durante los primeros 6 meses, ha demostrado ser útil para retrasar la aparición de síntomas de alergia en niños de alto riesgo de padecerla, sin embargo, los estudios no han logrado encontrar aún un efecto preventivo

contundente. Esto puede estar relacionado con la variabilidad en los estudios y la dificultad de estandarizar los protocolos de lactancia materna (exclusiva o no, tiempo, factores nutricionales individuales, etc.). También se ha investigado si la introducción temprana o tardía de alimentos en la dieta complementaria en el primer año de vida tiene efectos sobre la prevención de alergia alimentaria y se ha encontrado que el retraso en la ingesta (después de los 6 meses) puede favorecer la sen-

sibilización para la mayoría de los alimentos y en cambio la introducción temprana (entre los 4 y 6 meses) puede ayudar a la tolerancia inmunológica hacia el alimento. Se discute aún si las fórmulas infantiles hidrolizadas en forma parcial (pH) o extensa (eH), asociadas o no a prebióticos y probióticos, pueden tener algún efecto importante en la prevención de la alergia alimentaria y otras enfermedades alérgicas, pero aún faltan más estudios bien controlados para demostrarlo (2, 6).

REFERENCIAS

1. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. Allergology International 2017;66: 248-264.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol 2018; 141:41-58.
3. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, et al. Mechanisms of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2018; 141:11-9.
4. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2017; 139:1111-26.
5. Dhondalay GK, Rael E, Acharya S, Zhang W, et al. Food allergy and omics. J Allergy Clin Immunol 2018; 141:20-9.
6. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, et al. Food allergy: Update on prevention and tolerance. J Allergy Clin Immunol 2018; 141:30-40.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes formas clínicas de alergia a alimentos es ocasionada por un mecanismo inmunológico dependiente de IgE?
 - a) Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas (FPIES)
 - b) Síndrome de proctocolitis alérgica inducida por proteínas
 - c) Síndrome de Heiner
 - d) Síndrome de alergia oral
 - e) Enfermedad celiaca
2. ¿Cuál de las siguientes formas clínicas de alergia a alimentos es ocasionada por un mecanismo inmunológico NO dependiente de IgE?
 - a) Anafilaxia
 - b) Urticaria y angioedema
 - c) Síndrome de alergia oral
 - d) Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas (FPIES)
 - e) Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata
3. ¿Cuál de las siguientes formas clínicas de alergia a alimentos es ocasionada por un mecanismo inmunológico mixto?
 - a) Anafilaxia
 - b) Anafilaxia inducida por ejercicio y alimentos
 - c) Proctocolitis alérgica inducida por proteínas
 - d) Esofagitis eosinofílica
 - e) Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata

¿Qué debemos evitar en el tratamiento de la alergia alimentaria?

Dr. José Antonio Chávez Barrera

Servicio de Gastroenterología pediátrica UMAE Hospital General
“Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- Las alergias alimentarias representan un importante problema de salud en la población general afectando del 1 al 8% de la población infantil.
- El manejo de las alergias alimentarias se centra en la dieta de restricción, sin embargo, se han reportado repercusiones nutricionales de forma frecuente en los niños que las padecen.
- Aplicación de suplementos inadecuados, restricción de grupos completos de alimentos y una demanda energética incrementada se han relacionado a los problemas nutricionales de los pacientes alérgicos.
- El manejo multidisciplinario que incluya un especialista en nutrición resulta fundamental en las alergias alimentarias, principalmente cuando reaccionan a múltiples proteínas.
- Orientar a los familiares para la detección de alérgenos ocultos y sitios de alto riesgo de exposición accidental resultará en un mejor control de la enfermedad, evitando a su vez la repercusión nutricional.

Se determina que cerca de una cuarta parte de la población presentará en algún momento de su vida, una reacción adversa a un alimento; especialmente durante la infancia (1). Estas reacciones adversas son catalogadas como intolerancia a los alimentos, envenenamiento o intoxicación por alimentos o alergia alimentaria, la cual afecta del 1 a 2% de la población general y hasta a un 8% de la población infantil (2). Las guías publicadas establecen que el tratamiento de las alergias alimentarias se basa en evitar el alimento o alimentos que causan los síntomas, aplicable para las reacciones mediadas por IgE, no mediadas por IgE y a las mixtas (3).

REPERCUSIÓN NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON ALERGIAS ALIMENTARIAS: ¿POR QUÉ?

Si bien es cierto que las restricciones alimentarias pueden ser suplidas por otros recursos de nutrientes, un plan de asesoría nutricional con indicaciones precisas debe de considerarse en todo paciente en que se restringe uno o más alimentos. De igual forma, realizar el seguimiento periódico, la supervisión del apego a la dieta y la vigilancia de posibles datos clínicos o bioquímicos de repercusión nutricional, deberán ser rutinas establecidas para el manejo de este grupo de pacientes.

En diversos estudios se ha logrado determinar que los niños con alergia alimentaria, muestran repercusión nutricional al ser comparados con niños sanos, mostrando una clara correlación con dos factores principales: Número de alimentos excluidos y tiempo de duración de la dieta (4-6).

La falla de crecimiento comúnmente se hace evidente durante el primer año de vida, sin considerar el tipo de dieta y aún con aportes calóricos que no varían considerablemente a los lactantes sanos (7). En una revisión sistemática del año 2013, al analizar 6 estudios de alta calidad metodológica, en 3 se encontró que los niños con múltiples alergias medidas por inmunoglobulina E, presentan talla más baja que aquellos que reaccionan a un solo alérgeno de la dieta. Los autores encontraron que los pacientes que no reciben valoración nutricional, cuentan con mayor frecuencia ingestas inadecuadas de calcio y vitamina D (8).

Los mecanismos fisiopatológicos que pudieran explicar el déficit nutricional en pacientes con alergia alimentaria no siempre se encuentran del todo claros, sin embargo, varias hipótesis se han formulado al respecto: Se ha considerado que el estado in-

flamatorio que caracteriza a la enfermedad alérgica puede resultar en la disminución de la biodisponibilidad de diferentes nutrientes o bien generadas por la falla de absorción, ante afectación de la permeabilidad intestinal. Condiciones como la falta de apego a la dieta y alergias no diagnosticadas pudieran encontrarse relacionadas (9, 10). Los pacientes con alergia alimentaria muestran necesidades calóricas incrementadas muy frecuentemente relacionadas a la recuperación anatómica y funcional del tracto digestivo (11). Algunas condiciones relacionadas comúnmente a alergias como la gastroenteropatía eosinofílica se ha relacionado a pérdida frecuente del apetito, saciedad temprana y disfagia, condicionantes de aportes dietéticos reducidos (12). En ocasiones, malas interpretaciones y creencias sobre aspectos de salud por parte de padres y familiares pueden impactar en el estado nutricional de los pacientes con alergias alimentarias, siendo muy común en nuestro medio que se le dé un valor fundamental al aporte de leche, generando resistencia por parte de los familiares para el desarrollo de apego a la dieta. En otros casos por el contrario se ha observado poca ganancia ponderostatural en niños con alergia a alimentos dado que recibían un porcentaje de calorías menor a sus requerimientos por la restricción excesiva aplicada por los padres (13).

El indicar dietas de restricción en los pacientes con alergias alimentarias genera un gran impacto tanto al paciente como a la familia entera. Las dietas de restricción han demostrado afectar la calidad de vida de ambos y se relaciona al desarrollo de ansiedad (14). Una intervención nutricional planeada y con monitoreo regular ha demostrado la recuperación nutricional de los pacientes con alergia alimentaria y a su vez, generando un efecto positivo en su salud futura (15).

RESTRICCIÓN ALIMENTARIA Y DEFICIENCIA DE MACRONUTRIENTES

Diversos sustitutos de fórmulas lácteas y de leche entera se han utilizado a lo largo del tiempo en pacientes con alergia a la proteína de la leche, tales como fórmula de soya, fórmulas extensamente hidrolizadas, fórmulas de aminoácidos, así como leche de otros mamíferos. También bebidas elaboradas a base de avena, arroz, amaranto, avellana y coco (16).

En el caso de los niños menores de un año con alimentación basada en el seno materno y sospecha

de alergia a la proteína de la leche de vaca, está indicado que se continúe la lactancia materna bajo dieta de eliminación de proteína de leche de vaca en la dieta materna, lo anterior, mientras dure la lactancia (17).

Se denomina fórmula hipoalergénica a aquella que ha demostrado eliminar los síntomas de la alergia a la proteína de leche de vaca en el 90% de los niños que la padecen. Las fórmulas extensamente hidrolizadas a base de proteína de suero o caseína y las fórmulas de aminoácidos reúnen estas características (18). Fórmulas parcial y extensamente hidrolizadas a base de proteína de arroz, se han utilizado también en lactantes con alergia a la proteína de la leche de vaca, hasta el momento se ha demostrado que permiten la recuperación nutricional y son toleradas por más del 90% de los pacientes con alergia a proteína de la leche de vaca (19, 20). Una sustitución inadecuada ha derivado en la deficiencia de macronutrientes en pacientes con alergia alimentaria. Alimentos como la leche, huevo y la soya son recursos importantes de proteína y grasa (5).

El síndrome de Kwashiorkor se ha documentado en pacientes con restricción dietética por alergia alimentaria que no tuvieron una adecuada asesoría nutricional (21, 22). Veintidós niños con Kwashiorkor fueron detectados en el estudio de Carvalho y col. en niños que al ser destetados, fueron alimentados con bebida vegetal de arroz o comúnmente mal nombrada “leche de arroz”, la cual es importantemente baja en contenido proteico (23). Keller y col.(23) reportaron a tres pacientes con importante afectación nutricional al utilizar bebida vegetal de arroz como sustituto de fórmula láctea en menores de 3 años con dermatitis atópica refractaria a tratamiento, quienes no contaron con una adecuada valoración nutricional. Lo anterior es igualmente aplicable a otras bebidas vegetales provenientes de soya, almendras, amaranto y avena, entre otras. Dichas bebidas cuentan con aporte muy bajos de calcio (23).

El uso de fórmulas extensamente hidrolizadas y de aminoácidos en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca puede ser necesario para niños mayores a un año de edad, con el fin de asegurar los aportes de proteínas (3)

De forma particular debe realizarse el seguimiento del paciente con dos o más restricciones de proteína animal con suplementos de otras proteínas animales o vegetales. Estas últimas cuentan con una disponibilidad 10 a 20% más baja que las de origen

animal (3). De acuerdo a lo anterior, algunos autores sugieren que el aporte de proteínas en niños con alergia alimentaria sea del 5 al 20% de las calorías totales en niños de uno a tres años y del 10 al 30% en los de 4 a 18 años (24). El aporte de lípidos en niños con restricciones alimentarias puede verse afectado tanto en forma cualitativa y en la ingesta total. De gran importancia resulta el consumo de los ácidos grasos esenciales (3).

El perfil plasmático de los ácidos grasos en el paciente con alergias alimentarias no sólo refleja una falta de aporte suficiente, si no también que existe un consumo elevado de ácidos grasos omega 3 (25). El uso de aceites vegetales se encuentra recomendado en el paciente con alergias alimentarias (3). Los carbohidratos deben proporcionar del 45 al 60% de las calorías de la dieta en el paciente pediátrico, el trigo es un recurso importante de carbohidratos complejos, los cuales cuentan con particular importancia para el sistema nervioso central. Aunque frutas y vegetales pueden proporcionar estos recursos energéticos, la aportación de cereales son un complemento fundamental para complementar estos requerimientos (3).

RESTRICCIÓN ALIMENTARIA Y DEFICIENCIA DE MICRONUTRIENTES

Cada alimento contribuye a un determinado aporte de micronutrientes, su inadecuada sustitución provocará su deficiencia. Deficiencias de vitaminas y minerales se han asociado a las dietas de eliminación en pacientes con alergia alimentaria (26). Casos de niños con alergia a la proteína de la leche de vaca, que cursan con raquitismo por deficiencia de vitamina D se han reportado en varios estudios, relacionado a una inadecuada suplementación dietética y carencia de supervisión (26, 27). Jensen y col., investigaron el estado mineral óseo en 9 niños con diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca, que evitaron los lácteos por cerca de 4 años, comparándose con niños sanos. La densidad mineral ósea se encontró significativamente reducida para la edad en pacientes alérgicos y mostrando también repercusión en la edad ósea, con una diferencia de hasta 1.4 años con respecto a la edad cronológica. La talla para la edad de igual forma se ha mostrado alterada (28). En un estudio reciente realizado por González Ballesteros y col., se ha asociado la hipofosfatemia a el uso crónico de fórmulas de aminoácidos, observando a su vez, una elevada

frecuencia de fracturas, baja mineralización y raquitismo. Estudios complementarios eventualmente se requerirán para apoyar estos hallazgos (29). La suplementación de sales de calcio a dosis de 500 a 1000 mg al día ha demostrado efectos positivos en la salud ósea de niños con alergia alimentaria medidos a través de la densidad mineral durante la etapa prepupal (30). El carbonato de calcio y el citrato de calcio son los suplementos más comúnmente empleados, las cuales difieren en su contenido de calcio elemento. El carbonato de calcio contiene el 40% de calcio elemento contra el 21% del citrato de calcio, lo cual deberá calcularse de forma adecuada para su prescripción exacta (31). La suplementación de calcio debe de acompañarse de vitamina D, ya que la absorción de calcio de la dieta disminuye desde el 30 a 40% hasta un 10 a 20% ante deficiencia de vitamina D (32).

El trigo es rico en carbohidratos de índice glucémico bajo, vitamina B1, B2, B3, niacina y hierro. El paciente con alergia al trigo debe de suprimir una gran cantidad de alimentos, tales como pan, cereal, pastas, galletas y pasteles. Muchos cereales alternativos pueden utilizarse en el paciente con alergia al trigo, tales como: avena, cebada, centeno, amaranto, mijo o quinoa. Deberá considerarse sin embargo que un 20% de los pacientes con alergia a un cereal pueden cursar con alergia a otro (33).

La deficiencia de yodo es otro ejemplo de la repercusión de las alergias alimentarias múltiples, existiendo casos documentados de pacientes con elevación de hormona estimulante de la tiroides y bajos niveles de tiroxina asociados a falla de crecimiento (34).

La deficiencia de vitamina A también se ha observado en casos de alergias alimentarias múltiples, reportados por Horis y col., con manifestación clínica de xeroftalmia, keratinización bilateral masiva, las cuales desaparecen con aportes de 30,000 u por día de vitamina A (35, 36). La exposición persiste a un alergeno genera cambios inflamatorios crónicos de las membranas mucosas y un incremento en la producción de radicales libres de oxígeno. El zinc es un elemento traza esencial necesario para varias funciones celulares, especialmente como cofactor de muchas enzimas, incluyendo la superóxido dismutasa, la cual muestra un papel importante en el balance de la oxidación (37). En un estudio realizado por Kamer y col. (38) en 134 niños con alergia alimentaria, se demostró que mostraban niveles más bajos de zinc que pacien-

tes sanos traduciéndose en debilidad de la barrera oxidativa. Estudios aleatorizados serán necesarios para valorar la importancia de su suplementación en este padecimiento.

IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN DIETÉTICA

La valoración nutricional por personal calificado en las alergias alimentarias es fundamental, teniendo la finalidad de establecer seguridad en la restricción, prevenir otras deficiencias y diversificar de un menú adecuado con el fin de llevar una actividad diaria lo más normal posible.

Tomar en cuenta la historia dietética de un paciente con alergia alimentaria sirve a dos propósitos: proporcionar consejos útiles para el paciente y servir como una herramienta de investigación.

El especialista en nutrición deberá tomarse el tiempo para realizar descripciones de alimentos, horarios de dieta, valorar las actividades diarias y considerar el entorno del paciente. En el paciente que cursa con alergia a la proteína de leche de vaca cuya dieta está basada en consumo de importantes cantidades de leche y sus derivados, requerirá un consejo más detallado de alimentos adecuados, que el paciente que los consume de manera más ocasional, en cuyo caso el consejo se orientará más a el reconocimiento de lácteos ocultos como ingrediente en otros alimentos. La utilización de un diario de síntomas permite establecer con más claridad los alimentos desencadenantes de la sintomatología (16).

Se ha comentado ya la importancia de evitar la restricción de grupos de alimentos completos ante el impacto sobre el estado nutricional de los pacientes, así como la necesidad de la revisión de etiquetas con los contenidos nutrimentales de los alimentos, sin embargo, en ocasiones la industria de alimentos utiliza lenguaje científico sobre los componentes, que limitan la identificación de los alérgenos (16).

En países con rígidos sistemas de regulación de etiquetados de alimentos alergénicos, se establece que son 8 los principales alimentos alergénicos: leche, huevo, cacahuate, nueces, pescados, mariscos, trigo y soya; éstos deben declararse claramente en idioma inglés, principalmente por separado, sin modificación del tamaño de la etiqueta (39).

En la mayor parte del mundo, sin embargo, no se regulan otros aspectos del etiquetado, como es la

forma de advertir la presencia de alérgenos no intencionales que resultan de la preparación de alimentos; las frases comúnmente utilizadas son: "Puede contener..." o "procesado en..." o bien "manufacturado en equipo compartido con...", dichas frases son aplicadas de acuerdo al criterio de los fabricantes (16). Dicha terminología o su interpretación puede ser responsable de un gran número de reacciones cruzadas en pacientes sensibilizados (16).

Encuestas realizadas en padres de niños alérgicos al cacahuate, revelan que las etiquetas que mencionan: "procesado en ..." es comúnmente interpretado por los padres como: "puede contener cacahuate"; sin embargo, al analizar 179 productos con etiquetado de este tipo, sólo el 7% tuvieron proteína de cacahuate detectable (40). En una evaluación similar realizada en productos lácteos, la proteína de leche de vaca, fue detectada en un porcentaje del 42% de 81 productos (40).

Algunos medicamentos pueden contener excipientes basados en almidones o derivados de leche como lactosa o bien conservadores que pudieran generar reacciones adversas en pacientes sensibilizados. De igual forma algunos cosméticos, vacunas, pinturas o utensilios pueden contener alimentos alergénicos (16). Una problemática importante para el paciente con alergia alimentaria resulta el consumir alimentos en restaurantes basado en el consumo de alérgenos de manera inadvertida. Al consumir alimentos fuera del domicilio se deberá explicar al personal de cocina los alimentos que generan problema y a su vez los que pudieran contener substancias alergénicas en ingredientes no identificados. Es común que las personas sin alergia resten importancia al consumo de cantidades mínimas de alérgenos (1).

CONCLUSIONES

Las alergias alimentarias se mantienen como un problema importante de salud que parece incrementarse. La participación multidisciplinaria del pediatra, gastroenterólogo, alergólogo y nutricionista permitirán realizar aproximaciones diagnósticas precisas e instalar tratamientos sustitutivos efectivos. De gran relevancia resulta la orientación de los padres y cuidadores que eviten la exposición accidental a los alérgenos. Los niños con alergias alimentarias requieren un seguimiento periódico para valorar un adecuado desarrollo.

REFERENCIAS

1. Nicolic M, Nikic D, Mitrovic V. Medical nutrition therapy in management of food allergy. *Acta Fac Med NAISS* 2007; 24: 45-50.
2. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, et al. Food allergy: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96 (Suppl 2): 1-68.
3. Giovannini M, Auria E, Caffarelli C, et al. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. *Ital J Pediatr*. 2014; 40: 1.
4. Isolauri E, Sutas Y, Salo M. Elimination diet in cow's milk allergy: Risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998; 132:1004-9.
5. Henriksen C, Eggesbe M, Halvorsen R, et al. Nutrient intake among two-year-old children on cow's milk-restricted diets. *Acta Paediatr* 2000; 89:272-8
6. Agostoni C, Grandi F, Scaglioni S, et al. Growth pattern of breastfeed and non-breastfeed with atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatrics* 2000;106: E73.
7. Christie L, Hine RJ, Parker JG, et al. Food allergies in children affect a nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002;102: 168-51.
8. Sova C, Feuling MB, Baumler M et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE mediated food allergies. *Nutr Clin Ped* 2013; 28:669-675.
9. Cafarelli C, Cavagni G, Menzies IS, et al. Elimination diet and intestinal permeability in atopic eczema: A preliminary study. *Clin Exp All* 1993; 23:28-31.
10. Steinman H. Nutritional implications of food allergies. *S Afr J Clin Nutr* 2010; 23: S37-S41.
11. Jeschize MG, Herndon DN, Ebener C, et al. Nutritional intervention high in vitamins, protein and amino acids, and omega 3 fatty acids improves protein metabolism during the hypermetabolic state after thermal injury. *Arch Surg* 2001;136: 1301-1306.
12. Chávez-Barrera JA. Esofagitis eosinofílica. *Rev Mex Gastroenterol* 2011; 76 (Suppl 1): 26-28.
13. Pugliese MT, Weyman-Daum M, Moses N, et al. Parental health beliefs as a cause of nonorganic failure to thrive. *Pediatrics* 1987; 80:175-82.
14. Cummings AJ, Knibb RC, Erlewyn-Lajeunesse M. Management of nut allergy influences quality of life and anxiety in children and their mothers. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 586-94.
15. Barker DJ. Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today* 1995; 1:23-41.
16. Madrazo de la Garza A. Nutrición y Gastroenterología pediátrica. Nutrición y alergias alimentarias. 1a edición. México: McGraw Hill, 2013.
17. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont Ch, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92:902-908.
18. Orsi M, Fernández A, Follet M. Alergia a la proteína de leche de vaca. Propuesta de guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr* 2009;107: 459-463.
19. Rheche M, Pascual C, Polanco I. The effect of a partially hydrolyzed formula based on rice protein on the treatment of infant with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:577-585.
20. Vandenplas I, De Greef E, Hauser B, et al. Safety and tolerance of a new hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*. 2014; 173:1209-1216.
21. Liu T, Howard RM, Mancini AJ, et al. Kwashiorkor in the United States: fad diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. *Arch Dermatol* 2001; 137(5):630–6.
22. Carvalho NF, Keneddy RD, Carrington PH. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health milk alternatives. *Pediatrics* 2001,107: E46.
23. Keller M, Shuker M, Himall J, et al. Severe malnutrition resulting from use rice milk in food elimination diets for atopic dermatitis. *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 40-2.
24. Mehta H, Groetch M, Whang J. Growth and nutritional concerns in children with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 275-279.
25. Yu JW, Pekeles G, Legault L, McCusker CT. Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 615-9.

26. Aldamiz-Echeverría I, Bilbao A, Andrade F, et al. Fatty acid deficiency profile in children with food allergy managed with elimination diets. *Acta Pediatr* 2008;97:1572-1576.
27. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 566-9.
28. Yu JW, Pekeles G, Legault L, McCusker CT. Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 615-9.
29. Jensen VB, Jorgensen IM, Rasmussen KB, et al. Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 562-5.
30. González Ballesteros L, Ma N, Gordon R, et al. Unexpected widespread hypophosphatemia and bone disease associated with elemental formula use in infants and children. *Bone* 2017; 97:287-292.
31. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med*. 1992; 327: 82-87.
32. Hendlar S, Rorwick D. PDR for nutritional supplements. 1ra ed. Medical Economics Company 2001.
33. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses and indications. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 286-96.
34. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:881-90.
35. Cheetham T, Plumb E, Calgahan J, et al. Dietary restriction causing iodine deficient goiter. *Arch Dis Child* 2015; 100:784-786.
36. Hos D, Cursiefen C. Severe. Severe vitamin A deficiency in a child presenting as xerophthalmia. *J Pediatr* 2014; 165:875.
37. Shacker M, Venter C. The ins and outs of managing avoidance diets for food allergies. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28:567-572.
38. Mazzocchi A, Venter C, Maslin K et al. The role of nutritional aspects in food allergy: Prevention and management. *Nutrients* 2017; 9: 1-12
39. Kamer B, Wąsowicz W, Pyziak K, Kamer-Bartosińska A, Gromadzińska J, Pasowska R. Role of selenium and zinc in the pathogenesis of food allergy in infants and young children. *Arch Med Sci* 2012; 8: 1083-1088.
40. Kim J, Sicherer S. Living with food allergy: Allergen avoidance. *Pediatr Clin N Am* 2011; 58:459-70.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes es un factor condicionante de repercusión nutricional en niños con alergias alimentarias?
 - a) Uso de fórmulas hipoalergénicas
 - b) Malabsorción de nutrientes
 - c) Falla renal secundaria
 - d) Hepatotoxicidad
 - e) Sobreeposición al ejercicio
2. Las bebidas vegetales no sustituyen a las fórmulas hipoalergénicas en el manejo de la alergia a la proteína de la leche en menores de dos años, ya que pueden condicionar...
 - a) Deficiencia de carbohidratos complejos
 - b) Deficiencia de ácidos grasos de cadena corta
 - c) Deficiencia de calcio y proteínas
 - d) Deficiencia de zinc
 - e) Deficiencia de yodo
3. Se considera una fórmula hipoalergénica aquella que...
 - a) Es tolerada por el 90% de los pacientes alérgicos a la proteína de la leche de vaca
 - b) No realiza reacción cruzada con la leche de otros mamíferos
 - c) Leches elaboradas a partir de proteínas vegetales como la soya y el arroz
 - d) Fórmulas con proteínas parcialmente hidrolizadas
 - e) Fórmulas con 80% de las proteínas menores a 1500 Dalton
4. La deficiencia de cuál de los siguientes nutrientes se ha relacionado a xeroftalmia:
 - a) Zinc
 - b) Yodo
 - c) Cobre
 - d) Vitamina E
 - e) Vitamina A

Uso apropiado de probióticos en gastroenterología

Dr. Rodrigo Vázquez Frias

Departamento de Gastroenterología y Nutrición
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- Cada vez existe más evidencia sobre la eficacia del uso de los probióticos en diversos padecimientos gastrointestinales.
- La leche materna continúa siendo la mejor forma de proteger en contra de infecciones gastrointestinales en los lactantes. Hasta el momento existe insuficiente evidencia para recomendar de forma generalizada el uso de probióticos para prevenir la enfermedad diarreica aguda.
- La mayoría de las guías internacionales consideran el uso de probióticos como una opción terapéutica, adyuvante a la rehidratación, para el manejo de la enfermedad diarreica aguda.
- Los probióticos están asociados con una menor probabilidad de desarrollar diarrea asociada a antibióticos.
- El uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrosante (ECN) aún es tema de debate.
- El uso de probióticos habitualmente es seguro.

Los avances en el conocimiento de la microbiota en el proceso de salud y enfermedad en las últimas dos décadas, nos están dando mucha información sobre los mecanismos implicados y los beneficios del uso de los probióticos en el campo de la gastroenterología y de la pediatría en general. De forma cada vez más frecuente, el médico y los padres de los pacientes están cuestionándose sobre la seguridad y la eficacia de los probióticos, en diferentes campos preventivos o terapéuticos. Un probiótico se define como microorganismos vivos que, cuando se administran en una cantidad adecuada, confieren beneficios en la salud del hospedero (1).

Existen diversas guías nacionales e internacionales, publicaciones de posicionamientos de

diversas asociaciones pediátricas que hacen recomendaciones basadas en evidencia. Recientemente en México se desarrolló el consenso mexicano de probióticos como un primer intento de presentar la mejor evidencia disponible hasta el momento, sobre el uso de los probióticos en la gastroenterología (2). Derivado de los avances, dichas guías se deberán de actualizar constantemente con el objetivo de ofrecer la mejor ayuda posible a los médicos y pacientes que los utilizan. Es importante subrayar que, en el mundo de la medicina basada en la evidencia, la fuerza de las recomendaciones se deben apoyar no solo en la calidad de la evidencia, sino también en varios factores como son el balance entre beneficios y riesgos, los valores y preferencias por parte de los consumidores finales y la disponibilidad y el consumo de costos o recursos, todos los cuales se tienen que tomar en cuenta y en la medida de lo posible incorporar en la realización de las guías de práctica clínica (3). Con el objetivo de este documento, utilizaré la graduación de nivel de evidencia, ampliamente conocida y sugerida por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford y se muestran entre paréntesis cuando así aplique (4).

La leche materna continúa siendo la mejor forma para proteger a los lactantes contra infecciones gastrointestinales (5). Existen pocos estudios sobre el uso de probióticos para la prevención de enfermedad diarreica aguda (EDA), en muchos de ellos, corresponde a estudios en los que los probióticos son adicionados a fórmulas infantiles, dentro de los cuales *Lactobacillus (L) rhamnosus GG (1b)*, *L. reuteri* y *Bifidobacterium (B) animalis lactis (1b)* presentan cierto efecto protector para el desarrollo de EDA (6). Hasta el momento existe insuficiente evidencia para recomendar de forma generalizada el uso de

probióticos para prevenir la EDA; sin embargo, la adición de probióticos a las fórmulas lácteas es considerada segura y no hay estudios que hayan reportado un efecto negativo, es decir, ningún estudio muestra que los probióticos incrementen el riesgo de EDA (7).

La mayoría de las guías internacionales, incluidas aquellas que se desarrollaron en países en vías de desarrollo, consideran el uso de probióticos como una opción terapéutica, adyuvante a la rehidratación, para el manejo de la enfermedad diarreica aguda (8, 9). Diversas cepas probióticas han sido evaluadas en ensayos clínicos, mostrando que LGG (1a) y *Saccharomyces (S) boulardii* (1a) y *L. reuteri* (1b), son los que mayor evidencia publicada han mostrado (2, 6, 9). Otras cepas que también han sido utilizadas y que han mostrado cierta evidencia, pero limitada, son: *B. animalis lactis* (2b) (10), *Bacillus (Ba) clausii* (2b) (11, 12) y algunas otras combinaciones de cepas probióticas como *L. acidophilus* y *B. animalis*, o bien, *Streptococcus (S) thermophilus*, *B. animalis lactis*, *L. acidophilus* (2b) (6, 13). Aún falta desarrollar más estudios, sobre todo con los probióticos con evidencia limitada, para poder dar recomendaciones contundentes sobre la utilidad de los probióticos como adyuvantes en el tratamiento de la EDA. En cuanto a prevención de diarrea nosocomial, dos estudios colocan a *L. rhamnosus* (1a) como el probiótico con evidencia clínica de utilidad (9).

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) afecta a cerca de un tercio de los pacientes que son sometidos a un tratamiento antibiótico; se puede presentar incluso hasta 2 meses después de haber iniciado el tratamiento antibiótico (8). Un metaanálisis reciente muestra que existe evidencia de moderada calidad que sugiere que los probióticos están asociados con un menor índice de DAA en niños de 1 mes a 18 años, sin un incremento en los eventos adversos (14). Si se considera el uso de algún probiótico para prevenir la DAA, el grupo de trabajo de la Sociedad europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN; por sus siglas en inglés) recomiendan (recomendación fuerte; moderada calidad de la evidencia) el uso de *L. rhamnosus* o *S. boulardii* (15). En cuanto a prevención específica de diarrea asociada a *Clostridium (C) difficile*, existe evidencia de moderada calidad de que el uso de probióticos es una maniobra eficaz (16). El grupo de trabajo de la ESPGHAN recomienda (recomendación fuerte; moderada calidad de la evidencia) el uso de *S. boulardii* (15). No hay datos de seguridad del uso de probióticos para prevenir

DAA en niños gravemente enfermos, por lo que su uso no se recomienda ampliamente (8).

El uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrosante (ECN) aún es tema de debate. Existen varios ensayos clínicos controlados acerca del uso de probióticos para reducir la morbilidad en pretérminos que han dado resultados inconsistentes. Al igual que en las otras indicaciones, la mayoría de los metaanálisis han conjuntado todas las cepas juntas sugiriendo eficacia (17). Un metaanálisis en red reciente mostró reducción de la morbilidad solo en una minoría de las cepas o combinaciones de cepas estudiadas: *B. lactis BB12/B94* (RR 0.25; IC95% 0.10, 0.56), *L. rhamnosus GG* (RR 0.24; IC95% 0.064, 0.67) o la combinación de *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus* (RR 0.25; IC95% 0.051, 0.89), o bien *B. longum 35624* y *L. rhamnosus GG* (RR 0.18; IC95% 0.020, 0.89). Sin embargo, aún faltan más estudios para poder identificar claramente la cepa o combinación de cepas adecuadas y dosis de probióticos para prevenir la ECN (18).

En cuanto a la prevención de algunos trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) del lactante, solo existe un estudio, en el que se demostró que el uso de *L. reuteri DSM 17938* en lactantes sano, mejoró las características de las evacuaciones, disminuyó el número de regurgitaciones y el tiempo de llanto, cuando se comparó con placebo (19). Aún se requieren de mas estudios antes de poder recomendar ampliamente su uso. Para el tratamiento del cólico, un metaanálisis en red demostró que *L. reuteri DSM 17938* es más efectivo que otras intervenciones en el tratamiento del cólico del lactante (20). Otro metaanálisis concluye que *L. reuteri DSM 17938* (1a) es efectivo y puede ser recomendado en lactantes con cólico del lactante que son amamantados; el papel en lactantes alimentados con sucedáneos de la leche materna requiere mayores estudios (21).

Para el tratamiento de los TFGI relacionados con dolor abdominal en niños, existen algunos estudios que apoyan el uso de estos en el síndrome de intestino irritable (SII) (22). Un metaanálisis mostró que *L. rhamnosus GG* (1b) mejora la tasa de respondedores, disminuyendo la frecuencia e intensidad del dolor abdominal, pero no mostrando utilidad en otros TFGI como dolor abdominal funcional y dispepsia funcional (23). Otras cepas que han mostrado utilidad, pero que el nivel de evidencia aún es bajo, son VSL3 (una combinación de ocho cepas: *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, y *S. thermophilus* (24); la combinación de *B. lactis*

B94 e *inulina* (25); la combinación de 3 cepas de bifidobacterias: *B longum BB536*, *B infantis M-63*, y *B breve M-16V* (26); y recientemente *Ba coagulans* (27). Hasta el momento no hay suficiente evidencia que apoye el uso de probióticos para el manejo del estreñimiento (22), aunque dos estudios, uno con *B. longum* (28), adicionado a un yogur y *L. reuteri DSM17938* (29), presentan resultados prometedores. Aún se requieren más estudios.

Aunado a la triple terapia en el tratamiento de infección por *H. pylori* en niños, se realizó recientemente un metaanálisis en red, sobre la eficacia de la suplementación con probióticos, mostrando solo unas cepas, *L. acidophilus* (RR 1.24; IC95% 1.14, 1.35) o *L. casei* (RR 1.47; IC95% 1.11, 1.95); y varias combinaciones de cepas: *Ba cereus*, *B. infantis*, *Enterococcus faecalis*, y *L. acidophilus* (RR 1.17; IC95% 1.01, 1.31); *Ba mesentericus*, *C butyricum* y *S faecalis* (RR 1.33; IC95% 1.11, 1.60); *B breve*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, y *S thermophilus* (RR 1.30; IC95% 1.02,

1.67); *B. infantis* y *C. butyricum* (RR 1.47; IC95% 1.17, 1.70); *B. longum*, *E. faecalis*, and *L. acidophilus* (RR 1.21; IC95% 1.07, 1.37); y *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, y *Lactococcus lactis* (RR 1.30; IC95% 1.06, 1.59) mostraron utilidad marginal para su uso como coadyuvante en la erradicación de *H. pylori* en niños (30).

El uso de probióticos habitualmente es seguro. Sin embargo, se tiene que tomar en cuenta que se han reportado eventos adversos relacionados con su uso, por lo que se deberá de tomar con cautela en situaciones especiales tales como prematuridad, inmunocompromiso, críticamente enfermos, con catéter venoso central, enfermedad valvular cardiaca y síndrome de intestino corto. Algunos probióticos no están recomendados para su uso en niños, tal es el caso del *Enterococcus faecium SF68* (9). En conclusión, existe sustento científico para el uso de algunos probióticos para mejorar la microbiota en los niños y prevenir o tratar algunos padecimientos.

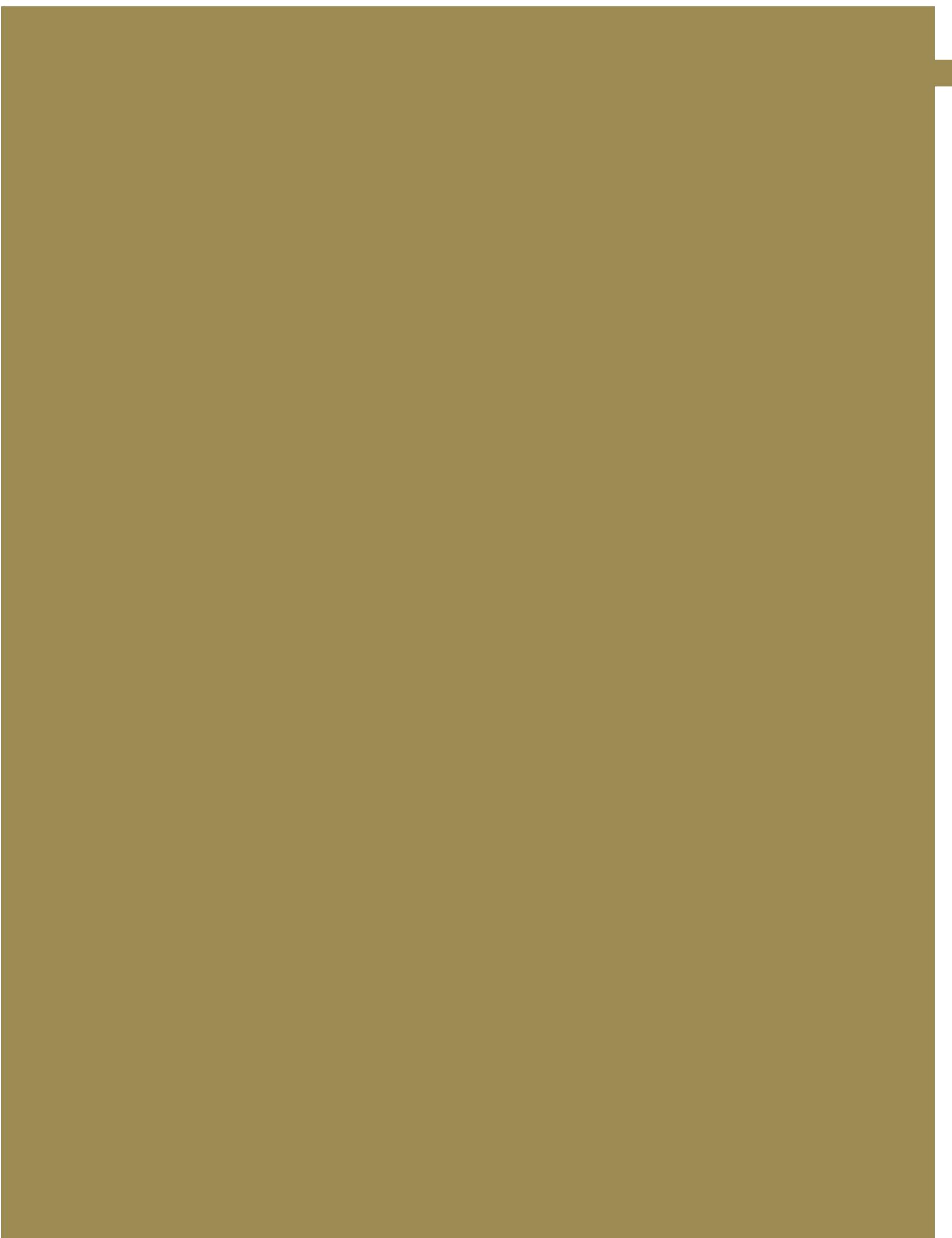
REFERENCIAS

1. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 11:506–514.
2. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, et al. The Mexican consensus of probiotics in gastroenterology. Rev Gastroenterol Mex 2017; 82:156-178.
3. Aguayo-Albasani JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. Cir Esp 2014; 92:82-88.
4. CEBM. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine—levels of evidence. Centre for Evidence-Based Medicine 2009. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
5. Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, et al. Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: a review of the evidence. Pediatrics. 2005;115 (2 Suppl): 519-617.
6. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of the literature and recommendations by Latin-American experts. Pediatr Drugs 2015; 17:199-216.
7. Vandenplas Y. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2016; 30:49-53.
8. Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of Diarrhea. J Clin Gastroenterol 2015;49: S37-S45.
9. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. Acta Paediatrica 2018; 107:927–937.
10. El-Soud NH, Said RN, Mosallam DS, et al. Bifidobacterium lactis in Treatment of Children with Acute Diarrhea. A Randomized Double Blind Controlled Trial. Open Access Maced J Med Sci 2015; 3:403-7.
11. Lahiri K, Jadhav K, Gahlot P, et al. *Bacillus clausii* as an adjuvant therapy In acute childhood diarrhoea. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences 2015; 14:74-76.

12. Lahiri K, D'Souza J, Gahlowt P. Beneficial role of probiotic in acute childhood diarrhea. *J Harmon Res Med Health Sci* 2015; 2: 26-30.
13. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* stored at ambient temperature are effective in the treatment of acute diarrhoea. *Ann Trop Paediatr* 2010; 30: 299-304.
14. Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and children. *JAMA* 2016; 316:1484-1485.
15. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:495-506.
16. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhea in adults and children (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD006095.
17. Sun J, Marwah G, Westgarth M, et al. Effects of probiotics on necrotizing enterocolitis, sepsis, intra-ventricular hemorrhage, mortality, length of hospital stay, and weight gain in very preterm infants: A meta-analysis. *Adv Nutr* 2017; 8:749-63.
18. van den Akker Ch, van Goudoever JB, Szajewska H, et al. Probiotics for preterm infants: a strain specific systematic review and network meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 (in press)
19. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168:228-233.
20. Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, et al. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96: e9375.
21. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: A meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141(1) pii: e20171811.
22. Wegh CAM, Benninga MA, Tabbers MM. Effectiveness of probiotics in children with functional abdominal pain disorders and functional constipation: A systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2018 (in press)
23. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1302-10.
24. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:24–30.
25. Baştürk A, Artan R, Yilmaz A. Efficacy of synbiotic, probiotic, and prebiotic treatments for irritable bowel syndrome in children: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27:439-43.
26. Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, et al. A Mixture of 3 Bifidobacteria Decreases Abdominal Pain and Improves the Quality of Life in Children with Irritable Bowel Syndrome: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Clin Gastroenterol* 2017;51: e5-e10.
27. Sudha MR, Jayanthi N, Aasin M, et al. Efficacy of *Bacillus coagulans* Unique IS2 in treatment of irritable bowel syndrome in children: a double blind, randomised placebo controlled study. *Benef Microbes* 2018 (in press).
28. Guerra PV, Lima LN, Souza TC, et al. Pediatric functional constipation treatment with *Bifidobacterium*-containing yogurt: a crossover, double-blind, controlled trial. *World J Gastroenterol* 2011; 17:3916–3921.
29. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010; 157:598–602.
30. Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73:1199-1208.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes constituye la mejor forma de prevenir enfermedades diarreicas en los lactantes?
 - a) *Lactobacillus rhamnosus GG*
 - b) *Saccharomyces boulardii*
 - c) *Lactobacillus reuteri*
 - d) *Bifidobacterium longum infantis*
 - e) Leche materna
2. ¿Qué probióticos tienen la mejor evidencia para el tratamiento de la enfermedad diarreica aguda?
 - a) *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus reuteri*.
 - b) *Bifidobacterium longum infantis*, *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus reuteri*.
 - c) *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium longum infantis* y *Lactobacillus reuteri*.
 - d) *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii* y *Streptococcus thermophilus*.
 - e) *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii* y *Streptococcus thermophilus*.
3. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es cierta respecto al uso de probióticos para prevenir enterocolitis necrosante (ECN)?
 - a) El uso de probióticos para la prevención de ECN no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados.
 - b) *B. lactis BB12/B94* no mostró utilidad en la prevención de ECN.
 - c) No se puede emitir una fuerte recomendación todavía sobre el uso de probióticos para prevenir ECN.
 - d) Se pueden utilizar probióticos para prevenir ECN, siempre y cuando se usen combinaciones probióticas.
 - e) Se debe generalizar el uso de probióticos para prevenir el desarrollo de ECN en pacientes críticamente enfermos.
4. Que cepa probiótica ha demostrado eficacia para el tratamiento del cólico del lactante en niños amamantados:
 - a) *Lactobacillus acidophilus*
 - b) *Lactobacillus rhamnosus GG*
 - c) *Saccharomyces boulardii*
 - d) *Lactobacillus reuteri*
 - e) *Bifidobacterium longum infantis*



Manejo de la ingestión de cáusticos en niños

Dra. Josefina Monserrat Cázares Méndez

Dra. Georgina Osorno Díaz

Dra. Martha Cecilia Martínez Soto Holguín

Servicio de Gastroenterología y Nutrición
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La ingestión de cáusticos es un problema médico social, que puede llegar a tener secuelas importantes para la calidad de vida de los niños.
- La prevención es clave: no dejar botellas de limpiadores al alcance de los niños ni colocarlos en envases que puedan confundirse con bebidas.
- La endoscopía en las primeras 12 - 48 h continúa siendo el método de elección para el diagnóstico y pronóstico de las lesiones en niños.
- Se considera que los signos y síntomas son malos predictores de las lesiones provocadas en esófago y/o estómago.
- El tratamiento depende de la extensión de las lesiones y de las complicaciones tempranas y tardías que se presenten.

La ingestión de sustancias causticas es un grave problema médico social. La cifra de la incidencia real varía en cada país, en Estados Unidos se estima que ocurren entre 5 000 y 18 000 casos de ingestión de cáusticos cada año. En nuestro país no existen datos epidemiológicos globales, sin embargo, es un tema de suma importancia ya que tiene un impacto significativo en los hospitales pediátricos debido a que causa una disfunción en el aparato gastrointestinal superior (1, 2, 3).

Las sustancias cáusticas son productos químicos que comúnmente se encuentran en el hogar formando parte del arsenal de limpieza, adquieren un carácter ácido cuando su pH es menor que 3 y alcalino cuando su pH es mayor de 11. Dentro de las sustancias ácidas se encuentran el ácido clor-

ídrico (sulfumán) y el ácido nítrico, y entre las alcalinas están los blanqueadores de ropa, la sosa cáustica y los detergentes (4).

Todas las sustancias causticas, ya sean ácidos o alcalis, tienen la capacidad de causar lesiones químicas directamente en los tejidos. Pueden originar lesiones tanto a nivel del tracto gastrointestinal como del aparato respiratorio, pueden ir de leves hasta muy graves, y se pueden apreciar inmediata o bien tardíamente (4, 5). Los alcalis producen necrosis por licuefacción, dando lugar a lesiones más profundas que pueden llegar a la perforación, mientras que los ácidos producen necrosis por coagulación, provocando lesiones menos profundas (4, 6).

La toxicidad del cáustico se relaciona con el tipo de producto (ácido o álcali), las propiedades físicas (líquido, polvo) y las propiedades químicas (concentración, pH). La cantidad ingerida también influye en el riesgo de aparición de lesiones digestivas y ésta va a depender principalmente del motivo de la ingestión (accidental o voluntaria), del envasado del producto, el sabor y el olor. El concepto de una ingestión "accidental-deliberada" se refiere a la presencia de sustancias cáusticas en un envase de bebida normal, que no tiene etiquetas de advertencia o tapas de seguridad a prueba de niños, la mayoría de los casos la ingestión ocurre en niños mayores que deliberadamente beben una gran cantidad de la sustancia, sin saber que es una sustancia cáustica. Este tipo de ingestión es más peligroso, porque se ingiere una mayor cantidad. La ingestión de alcalis se relaciona con un mayor riesgo de lesiones diges-

tivas. Esto en parte se debe a que se encuentran en un mayor número de productos domésticos y tienen un sabor neutro que lleva a la ingesta de mayores cantidades (2, 6, 7).

En la edad pediátrica la ingesta de cáustico es generalmente accidental y en el hogar. El grupo de mayor riesgo son niños menores de 5 años, teniendo un pico máximo de incidencia alrededor de los 2 años. En los adolescentes y adultos generalmente la ingestión es voluntaria y se observa en intentos suicidas. Los adolescentes ingieren una mayor cantidad del producto y, en consecuencia, tienen mayor riesgo de sufrir lesiones gastroesofágicas (1, 2, 5, 6, 7).

El cloro de uso doméstico no suele producir lesiones, porque las concentraciones de hipoclorito sódico que contiene son menores del 10%. En el caso de los limpiadores industriales, desinfectantes, desatascadores, quitamanchas, disolventes, limpiametales y limpiadores de baño, debido a su sabor desagradable, la cantidad ingerida suele ser escasa (6).

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la ingesta de cáusticos abarca un amplio espectro que va desde el niño que se encuentra asintomático hasta aquel que se encuentre gravemente enfermo con signos de perforación y datos de choque (6). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: Sialorrea y lesiones bucales; disfonía, estridor o ambos (como signos de compromiso de la laringe, epiglotis o faringolaringe), así como odinofagia y disfagia. Puede haber dolor epigástrico, náusea, vómito o hematemesis franca, taquipnea, disnea, estridor y choque con mediastinitis o sin ella (indicativos de perforación esofágica). En casos de perforación gástrica, hay una fuerte reacción peritoneal y contractura abdominal (4).

El riesgo de lesión grave esofágica aumenta proporcionalmente con el número de los signos y síntomas que presenta el paciente. La presencia de síntomas menores únicamente, como lesiones orofaríngeas y vómitos, no descarta la presencia de lesiones esofágicas, aunque la presencia de síntomas de mayor gravedad, como hematemesis, disnea y estridor, son los predictores más evidentes de lesiones esofágicas graves (7).

La endoscopía digestiva superior constituye el método de diagnóstico por excelencia para determinar la presencia y severidad del daño de la mucosa

del tracto gastrointestinal a la vez que provee importante información pronóstica del problema (5, 7).

En el pasado, varios investigadores han intentado correlacionar los signos y síntomas iniciales con la gravedad de las lesiones para evitar cualquier estudio endoscópico innecesario. Sin embargo, la capacidad predictiva de los datos clínicos en relación con la presencia de lesiones esofagogástricas es limitada y el manejo óptimo no está establecido aún. La falta de lesiones en orofarínge o síntomas faringoesofágicos no descarta la presencia lesión esofágica o gástrica (5, 6, 7). Crain informó que la presencia de dos o más síntomas es un mejor predictor de lesión esofágica que la presencia de un solo síntoma (6, 8). Gaudreault intentó correlacionar los signos y síntomas con la presencia y la gravedad de las lesiones esofágicas, encontrando que 12% de pacientes asintomáticos presentaban lesiones esofágicas grado 2, mientras que el 82% de los pacientes sintomáticos no tenían lesiones en la endoscopía, por lo que concluyó que los síntomas no predicen la presencia o la gravedad del daño esofágico y que la manera más precisa para evaluar el daño esofágico es realizar una endoscopía (6, 7, 9). Christensen publicó un estudio retrospectivo de 115 niños con ingestión de sustancias cáusticas y concluyó que la endoscopía es innecesaria en niños asintomáticos, pero se justifica en niños con la presencia de síntomas (6, 10). De forma similar, Gupta demostró que todos los pacientes con lesión clínicamente significativa (2º y 3º grado) presentaron síntomas en la evaluación inicial, mientras que los pacientes asintomáticos, con supuesta ingestión de sustancia cáustica, no siempre necesitan una endoscopía (6, 11). En un estudio observacional multicéntrico realizado por Betalli y cols., que incluyó 162 niños, encontraron que la presencia de 3 o más síntomas fue un factor predictivo de lesión esofágica ($OR = 11,97, p = 0.0001$) y concluyeron que el riesgo de daño grave aumenta proporcionalmente con el número de signos y síntomas. Esto indica que la endoscopía debe realizarse siempre en pacientes sintomáticos, así como en aquellos asintomáticos con historia de ingesta "accidental" de cáusticos contenidos en recipiente de sustancias ingeribles o en forma voluntaria (6, 7). Kay y Wyllie afirmaron que la evidencia sobre la ingestión de las sustancias cáusticas es todavía limitada y confusa, recomendando no realizar una endoscopía en pacientes con dudosa ingestión, que se encuentran asintomáticos y sin quemaduras orofaríngea. Esta recomendación se basa en la experiencia clínica y

el reconocimiento de que la mayoría los niños no tienen daño esofágico real después de un episodio de sospecha de ingestión de sustancias cáusticas (6).

El objetivo de la endoscopía es conocer la presencia o la ausencia de las lesiones en el esófago, en el estómago o en ambos órganos, así como determinar la gravedad del daño, lo que permite establecer el diagnóstico, el pronóstico y permite orientar la conducta terapéutica a seguir (5). La endoscopía superior debe realizarse, idealmente, dentro de las primeras 12-48 horas luego de la ingesta, pero no antes ya que se puede subestimar el daño causado por el cáustico, y no después de las 96 horas debido al riesgo de perforación. La endoscopía está contraindicada en casos de inestabilidad hemodinámica, compromiso respiratorio grave y sospecha de perforación (4, 6).

Para poder realizar una endoscopía en los niños se requiere de sedación en quirófano debido al riesgo de complicaciones. Un estudio realizado por Thakkar y colaboradores documentaron que la tasa de complicaciones inmediatas a la endoscopía fue de 2.3%, el 65.7% de ellas fueron debidas a hipoxia reversible, probablemente relacionada a la sedación, y 11.7% fueron hemorragias gastrointestinales, sin perforaciones o muertes reportadas en 10,236 procedimientos (7).

Otros métodos diagnósticos pueden ser de utilidad en algunos casos. La radiografía simple de tórax permite visualizar la presencia de gas mediastinal o infra diafragmático, lo que sugiere perforación esofágica o gástrica, respectivamente. Si se sospecha perforación, se recomienda realizar un estudio contrastado con medio hidrosoluble para un mejor diagnóstico (4).

La tomografía computarizada simple es un estudio que puede evaluar adecuadamente la extensión del daño causado por el cáustico ya que permite observar la profundidad de la necrosis e incluso, la presencia de daño transmural. A pesar de ser un estudio prometedor, su realización en pediatría requiere la aplicación de anestesia general, lo que puede ser una limitación importante (4).

TRATAMIENTO

El manejo de una ingesta de cáusticos es controvertido. El objetivo del tratamiento inicial es estabilizar al paciente y posteriormente, evitar las complicaciones como la formación de estenosis (5, 4). El uso de carbón activado, alimentos “neu-

tralizadores” como leche, aceite, vinagre o sustancias que inducen vómito, están contraindicadas, ya que pueden generar mayor daño a la mucosa esofágica (16). Dentro de las maniobras que realizan los padres está la inducción del vómito, la cual está contraindicada debido a que aumenta el contacto del tóxico con la mucosa esofágica. También está la dilución del cáustico con agua o leche, pero su beneficio se limita a los primeros 5-10 minutos tras la ingesta de álcalis y puede resultar peligrosa debido al riesgo de inducir el vómito y porque en modelos *in vitro* se ha observado que genera calor. Por lo anterior se debe insistir que no se realice ninguna de las dos maniobras (6).

El manejo inicial comienza por las medidas de soporte vital, siguiendo la regla ABC (vía aérea – respiración-circulación). En caso de que existan signos o síntomas de edema de glotis, debe asegurarse la vía aérea en forma precoz. En el paciente inestable, además de mantener la vía aérea permeable y administrar oxígeno, se deberá canalizar un acceso venoso para administrar líquidos.

En los pacientes estables, el tratamiento médico se basa en mantener ayuno, hidratación, protección gástrica, analgesia y, en algunos grupos, administrar corticoides y antibióticos por vía parenteral.

De manera general, en pacientes con lesiones esofágicas grado 1- 4 se recomienda el uso de inhibidores de bomba de protones, ya que la presencia de acidez en un tejido dañado imposibilita la regeneración del tejido y favorece la formación de estenosis (16).

El uso de corticoides es controvertido. Su efecto inmunomodulador podría reducir el proceso inflamatorio y disminuir el riesgo de estenosis cáusticas (5). Howell y cols., elaboraron un metaanálisis en el que incluyeron 13 estudios y encontraron que el uso de antibióticos y corticoides en esofagitis de grado 2 y 3 reducía el riesgo de desarrollar estenosis cáustica ($p < 0.01$) por lo que recomendaron su uso en dichas lesiones. Sin embargo, su beneficio no se ha comprobado ni está bien establecido (13). Pelclova y cols., en un metaanálisis que incluyó 572 pacientes (adultos y niños) concluyeron que el uso de corticoides no es beneficioso ni previene el desarrollo de estenosis (13). Por esta razón, el uso de corticoides debe ser individualizado y precoz. Ante la presencia de lesiones esofágicas de grado 2b o mayor se acepta su uso, ya que la evidencia ha demostrado que disminuyen la inflamación y evitan la formación de tejido fibroso (16). Usta y cols., llevaron a cabo un

estudio aleatorizado en pacientes con daño esofágico grado 2b, a quienes se les administraron dosis altas de metilprednisolona (1 g/1.73 m² superficie corporal) por 3 días e informaron una reducción del 75% en la formación de estenosis al comprar esta medida con el grupo control. Existen informes que destacan el empeoramiento del pronóstico cuando se administran corticoesteroides a pacientes con lesiones esofágicas grado III (1, 16, 19).

En diversas series se ha descrito la aplicación de mitomicina por vía endoscópica. Este agente quimioterápico que actúa directamente en el ADN celular, ha sido inyectado o aplicado en forma tópica en la mucosa esofágica con el fin de prevenir la formación de estenosis. Existen revisiones sistemáticas que han informado sobre su efectividad a largo plazo, sin embargo, no existen estudios que determinen la dosis que debe utilizarse, la periodicidad de aplicación, así como una clara evaluación de los posibles efectos adversos a corto plazo (por absorción en la mucosa) y a largo plazo (por su asociación a neoplasias) (20).

El uso de antibióticos se emplea de forma profiláctica para evitar la sobreinfección de los tejidos desvitalizados en aquellos pacientes con esofagitis grado 2 y 3. Se recomiendan antibióticos de amplio espectro como ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico o cefalosporinas de tercera generación (5, 16). Se ha propuesto el uso de nistatina durante las 3 semanas posteriores a la ingesta de cáustico con el fin de evitar el crecimiento fúngico en la mucosa esofágica que se encuentra en sanación y actualmente existen protocolos en desarrollo que evalúan su beneficio potencial (16).

Otra opción que se encuentra en evaluación para prevenir el desarrollo de estenosis es la administración de sucralfato. El uso de medicamentos antifibróticos y antiinflamatorios como la pirfenidona, aplicada en forma tópica en las primeras horas de presentada la lesión, parece prometedora para evitar la formación de estenosis, por lo que es evaluada en estudios fase II en modelos animales (16).

Hoy en día no existen guías que orienten cómo actuar en relación a la nutrición de un paciente que ha ingerido cáusticos. Se suele enfatizar la recomendación de que la vía de alimentación sea enteral con el fin de evitar complicaciones propias de la nutrición parenteral y el desarrollo de desnutrición. Se ha descrito que, aquellos pacientes con lesiones esofágicas grado 0 a 2a pueden ser alimentados posterior al estudio endoscópico de manera intra-hospitalaria hasta confirmar la total tolerancia de

la vía oral, mientras que en aquellos pacientes con lesiones grado 2b a 3 se recomienda la colocación endoscópica de sonda nasogástrica o nasoyeyunal que, además, de asegurar una vía de alimentación, mantiene la permeabilidad el esófago. Sin embargo, estos dispositivos no deben colocarse a ciegas debido al riesgo de perforación. Otra opción de alimentación enteral es la colocación de sonda de gastrostomía. De no ser posible el acceso enteral, el paciente deberá ser alimentado con nutrición parenteral total, considerando que estos pacientes no podrán ser alimentados por vía oral por las siguientes 3-4 semanas (16, 18, 19).

En aquellos pacientes con evidencia de clínica o radiológica de perforación se deberá realizar laparotomía de urgencia, teniendo en cuenta que la endoscopía está absolutamente contraindicada. La necesidad de cirugía temprana se considera un factor de mal pronóstico para la sobrevida (20).

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la ingesta de cáusticos pueden presentarse en forma inmediata o tardía. Entre las complicaciones tempranas están la perforación esofágica o gástrica o ambas, con mediastinitis o peritonitis, los trastornos respiratorios por lesión en laringe, tráquea o bronquios; el estado de choque (neurogénico, hemorrágico o séptico) y la muerte.

Entre las complicaciones tardías se encuentran las infecciones agregadas, la predisposición a desarrollo de malignidad en la estenosis, las fistulas cervicales esófago-traqueales, los trastornos metabólicos, la estenosis digestiva alta (siendo los estrechamientos más frecuentes los cricofaríngeos, broncoaórticos, diafragmáticos y antropilóricos), el fracaso para restablecer la vía digestiva, el desarrollo de desnutrición grave (deben nutrirse por yeyunostomía por 6 meses para su operación definitiva), la estenosis postoperatoria de la interposición intestinal y el compromiso de la deglución por sinequias en los senos piriformes y laringeos (4, 5).

La incidencia de estenosis esofágica se ha informado un rango muy variable que va del 2 al 63% en diferentes reportes. Según la clasificación de Zargar, las lesiones grado 1 no conllevan riesgo de estenosis, mientras que esta aparece en aproximadamente un 75% de las lesiones de grado 2b y en todas las de grado superior (3, 4, 5, 6, 14). Se considera que este porcentaje tan alto de estenosis esofágica se debe al elevado número de pacientes que ingirieron ácalis, que son las

sustancias que ocasionan mayor daño a la mucosa esofágica por su mecanismo de su mecanismo de licuefacción. Para determinar la presencia o ausencia de estenosis esofágica, se recomienda la realización de esófagograma con contraste a partir de la tercera semana luego de la ingesta (5).

Es universalmente aceptado que las dilataciones esofágicas constituyen la primera línea de tratamiento en las estenosis esofágicas secundarias a ingesta de cáusticos y su objetivo es ampliar la luz esofágica lo suficiente como para que el niño pueda tolerar una dieta normal por la boca. Todos los pacientes con esofagitis grado III y los que consultan tardíamente con estenosis esofágicas establecidas deben incluirse en el programa de dilatación esofágica. Este tratamiento conservador es solo moderadamente exitoso para algunos autores, quienes refieren éxito en 33 a 48% de los casos. La perforación constituye la principal y más temida complicación durante las dilataciones y pueden presentarse de un 0.3 – 1.8% de los casos.

El tratamiento quirúrgico puede necesitarse cuando las dilataciones fracasan y su finalidad es el reemplazo esofágico, ya que constituye la única esperanza de alimentarse normalmente por vía oral.

Hay autores que refieren que un 10% de las estenosis requieren cirugía.

La mortalidad de esta patología ha descendido del 20 al 1% gracias a la disminución de las concentraciones permitidas para los diferentes productos, las mejores técnicas de anestesia y cirugía, la existencia de mejores antibióticos y el mayor apoyo nutricional. En los pacientes gravemente lesionados por la ingestión de sustancias causticas, con consecuencias médicas, sociales y psicológicas importantes, son necesarios los esfuerzos coordinados e intensivos de un equipo multidisciplinario que incluyan al pediatra, gastroenterólogo pediatra, cirujano pediatra, otorrinolaringólogo, neumólogo, intensivista, nutriólogo y psicólogo para lograr los mejores resultados posibles desde el inicio del problema (5).

La incidencia de cáncer en las estenosis esofágicas secundarias a la ingesta de cáusticos se ha estimado en 2.3% a 6.2%. Entre los pacientes con cáncer de esófago 1% a 4% tienen historia de ingesta de cáustico. Una serie de Finlandia encontró que el riesgo de cáncer esofágico en pacientes con antecedente de ingesta de cáusticos, fue de aproximadamente 1000 veces mayor en comparación con la población en general (16).

REFERENCIAS

1. Rafeey M, Ghojazadeh M, Sheikhi S, Vahedi L. Caustic ingestion in children: a systematic review and meta-analysis. *J Caring Sci* 2016; 5: 251-65.
2. Consejo de Salubridad General Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico, manejo inicial y criterios quirúrgicos en quemaduras de esófago por cáusticos., México, 2013. IMSS 659-13. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>
3. Sanchez-Ramirez AA, larrosa-Haro A, Vásquez-Garibay EM, et al. Socio-demographic factors associated with caustic substance ingestion in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 253-6.
4. De Lusong MAA, Timbol ABG, Tuazon DJS. Management of esophageal caustic injury. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017; 8: 90-98.
5. Serizawa-Serizawa M, Rincon-Marquez E, Morales-Garcia D, Hernandez-Melendez G. La ingestión de cáusticos en el niño, un problema de salud pública. *Arch Venez Puer Ped* 2009; 72: 80-85.
6. Rodríguez GuerineauL, Martínez Sánchez L, Quintillá Martínez JM, et al. Ingesta de cáusticos: situación actual y puesta al día de las recomendaciones. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: 334-340.
7. Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, et. al. Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 434–439.
8. Crain EF, Gershoff JC, Mezey AP. Caustic ingestion: symptoms as predictors of esophageal injury. *Am J Dis Child* 1984; 138: 863-5.
9. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA, et al. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in children. *Pediatrics* 1983; 71: 767-70.

10. Christensen HBT. Prediction of complications following unintentional caustic ingestion in children. Is endoscopy always necessary? *Acta Pediatr* 1995; 84: 1177-82.
11. Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Is esophagogastroduodenoscopy necessary in all caustic ingestions? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 81-4.
12. Méndez-Nieto F., Ramírez-Mayans J., Flores-Flores M. Mitomicina C tópica contra triamcinolona intraleisional en el manejo de la estenosis esofágica por cáusticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80: 248-254.
13. Cole S, Lerner D. Caustic ingestions in children. *Curr Pediatr Rep* 2018; 6: 50 - 56.
14. Dogan Y, Erkan T, Cokugras FC, Kutlu T. Caustic gastroesophageal lesions in childhood: an analysis of 473 cases. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 435-438.
15. Arnold M, Numanoglu A. Caustic Ingestion in children: A review. *Semin Pediatr Surg* 2017; 26: 95-104.
16. Katibe R, Abdelgadir I, McGrogan P, Akobeng A. Corticosteroids for preventing caustic esophageal strictures: systematic review and metanalysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 898-902.
17. Contini S., Scapignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2013; 7: 3918-30.
18. Contini S, Swarray-Deen A, Scarpignato C. Oesophageal corrosive injuries in children: a forgotten social and health challenge in developing countries. *Bull World Health Organ* 2009; 87: 950-954.
19. Defagó V, Moyano J, Bernhardt C, et. al. Protective effect of early placement of nasogastric tube with solid dilator on tissue damage and stricture formation after caustic esophageal burns in rabbits. *J Pediatr Surg* 2014, 50: 1264-1268.
20. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63: 570-80.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué tipo de lesión produce un álcali?
 - a) infiltrado inflamatorio denso
 - b) necrosis por licuefacción
 - c) no produce necrosis ni inflamación
 - d) perforación inmediata
 - e) necrosis por coagulación
2. ¿Cuál es el método diagnóstico y pronóstico de elección en los niños, tras la ingesta de cáusticos?
 - a) Resonancia magnética nuclear
 - b) Tomografía de tórax
 - c) Panendoscopia diagnóstica
 - d) Tomografía de abdomen
 - e) Radiografía simple de abdomen
3. De acuerdo a la Clasificación de Zargar, ¿a partir de qué tipo de lesiones hay riesgo de estenosis?
 - a) I
 - b) 0
 - c) IIa
 - d) IIIb
 - e) IIb
4. ¿En qué pacientes está más aceptado el uso de esteroides sistémicos?
 - a) En todos los pacientes
 - b) En lesiones esofágicas IIb o mayores
 - c) Solo en lesiones 0 y I
 - d) En lesiones mayores a III
 - e) En lesiones IIa

Esofagitis eosinofílica en la infancia

Dr. Dante Vladimir Bacarreza Nogales¹

Dra. Adriana Guillén Chávez²

Dra. Marlene Alejandra Ruiz Castillo³

¹Hospital Infantil de las Californias, Tijuana, Baja California

²Hospital de Gineco-Obstetricia No.7 IMSS Tijuana, Baja California

³Hospital Niño DIF-Pachuca Hidalgo, México

PUNTOS CLAVE

- La esofagitis eosinofílica (EEo) es una entidad clínico-patológica con mediación inmune, caracterizada clínicamente por síntomas relacionados con disfunción esofágica e histológicamente por inflamación mediada predominantemente por eosinófilos.
- El espectro de la enfermedad incluye a los pacientes con eosinofilia esofágica que responden a los inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- Las manifestaciones clínicas varían con la edad, con predominio del fenotipo inflamatorio en los niños y el fenotipo fibroestenosante en los adolescentes y adultos.
- El rango de densidad de eosinófilos aceptado para el diagnóstico de EEo es 15 eosinófilos por campo de alto poder (HPF: high power field, tamaño estándar de $\geq 0,3 \text{ mm}^2$) en la mucosa esofágica, tomada como la concentración máxima en las muestras examinadas.
- El tratamiento de EEo incluye cambios en la dieta y fármacos capaces de inducir y mantener la remisión de los síntomas, como de la infiltración eosinofílica en el esófago, además de la dilatación endoscópica para resolver las estenosis o estrecheces esofágicas derivadas de la progresión fibrótica de la enfermedad.

DEFINICIÓN

A lo largo de los años, y en la medida en que nuestro conocimiento sobre la enfermedad ha avanzado, también lo ha hecho la forma como definimos cada caso de esofagitis eosinofílica (EEo). De acuerdo con la definición más reciente, la EEo es una enfermedad esofágica crónica, mediada por el sistema inmunitario, que se caracteriza clínicamente por síntomas relacionados con disfunción esofágica e histológicamente por inflamación predominantemente eosinofílica de este órgano. Las manifestaciones clínicas y los hallazgos histológicos no deben interpretarse de forma aislada y deben excluirse otras causas locales y sistémicas de EEo. El término "antígeno" ha sido eliminado de la definición, debido a que aún se desconoce si la respuesta inmune esofágica en pacientes que responden a la terapia con IBP es desencadenada por ERGE, por alérgenos alimentarios o por la combinación de ambos factores (1).

Los pacientes adultos que logran la remisión clínica e histológica mediante la terapia con IBP son parte del espectro de EEo, más que una entidad separada. Tanto los que responden como los que no responden a la terapia con IBP muestran características fenotípicas, genéticas y mecánicas superpuestas. En niños (2) se requieren más datos sobre estos aspectos.

ETIOLOGÍA

La prevalencia de EEo es de aproximadamente 1 en 2000, con predominio del sexo masculino con una relación que se aproxima a 3:1. La EEo tiene un fuerte patrón hereditario, con asociaciones familiares y relaciones de riesgo relativas entre hermanos tan altas como de 64 veces. La concordancia en gemelos monocigóticos es del 58%, lo que confirma una etiología genética. Varios estudios incluyen la identificación de un gen candidato y los estudios de asociación del genoma completo han identificado múltiples genes que probablemente contribuyan a desarrollar la EEo. Estos genes incluyen la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), calpaína 14 (CAPN14), EMSY, LRRC32, STAT6 y ANKRD27 (Tabla 1). Sin embargo, es importante señalar que los gemelos

dicigóticos tienen una concordancia del 36%, mientras que los hermanos que no son gemelos tienen una concordancia del 2.4%; esta marcada diferencia demuestra la influencia considerable o al menos parcial del entorno compartido, probablemente a través de mecanismos epigenéticos (Figura 1).

La rinitis, el asma y el eczema son significativamente más comunes en pacientes con EEo en comparación con la población general. Sin embargo, no está comprobado que la atopia predisponga a la EEo (1, 2).

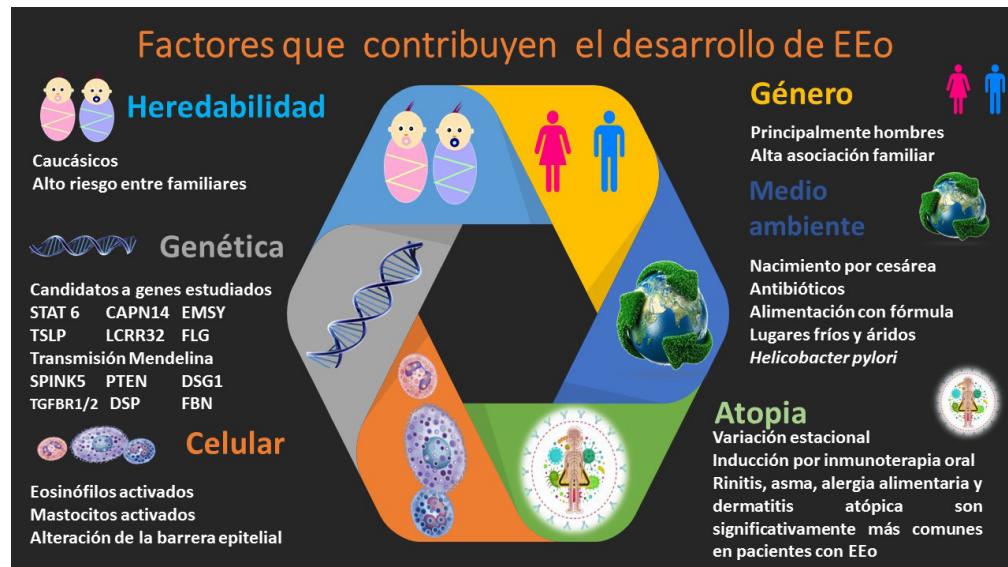
La EEo es una forma distinta de alergia a los alimentos. Las alergias alimentarias mediadas por inmunoglobulina E (IgE) son comunes en pacientes

**Tabla 1. Locus de Riesgo Genético
(Estadísticamente significativo y reproducible)**

| Locus genético | Genes codificados | Cociente de probabilidades para la mayoría de los SNP asociados en cada locus | Mecanismo genético | Mecanismo patogénico |
|----------------|----------------------------|---|---|---|
| 2p23 | CAPN14 | 1.98 | La variante del promotor conduce a una expresión de CAPN14 dependiente del genotipo, que probablemente involucra un mecanismo epigenético | CAPN14 es una enzima proteolítica específica del esófago que es inducida por IL-13 e implicada en la homeostasis epitelial y en la reparación |
| 5q22 | TSLP WDR36 | 0.74 | Múltiples alelos de riesgo asociados con la expresión de TSLP dependiente del genotipo | La TSLP induce el desarrollo de células Th2 y activa los eosinófilos y los basófilos |
| 11q13 | LRRC32 EMSY | 2.49 | Aún no descrito | La LRRC32 es una proteína de unión a TGF-beta. La EMSY está involucrada en la regulación transcripcional |
| 12q13 | STAT6 | 1.5 | Aún no descrito | El STAT6 es un mediador de señalización de IL-4, al unirse al receptor alfa (IL4-R α) en sentido descendente e importante para el desarrollo de Th2 |
| 19q13 | ANKRD27 PDCD5 RGS9BP | 1.6 | Aún no descrito | El ANKRD27 inhibe el complejo SNARE PDCD5, participa en las vías apoptóticas. RGS9BP no se expresa en el esófago ni en las células inmunitarias. |

NOTA. El riesgo mostrado es positivo y, por lo tanto, ajustado por ser un alelo poco común o raro. EEo, esofagitis eosinofílica; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; TSLP, linfopoyetina estromal tímica.

Figura 1.



con EEO (4). La mayoría de los pacientes con EEO están sensibilizados a aeroalérgenos o alérgenos alimentarios, identificados mediante determinaciones de IgE en suero o mediante pruebas de punción cutánea (Prick-test). Por otro lado, una pequeña proporción de pacientes con EEO no sufren de atopía concomitante y, por lo tanto, no están sensibilizados a los alimentos ni a los aeroalérgenos. La EEO no muestra diferencias relevantes en estos pacientes en particular, entre quienes los alimentos responsables de desencadenar o mantener la EEO, también se pueden identificar después de la dieta de eliminación empírica y la reintroducción secuencial de los alimentos (5, 6).

Los alimentos comúnmente identificados en la población del estudio, mediante el uso de las pruebas cutáneas de punción y la prueba del parche de atopía fueron leche, huevo, soya, trigo, cacahuetes, nueces, pescado, mariscos, maíz, carne de res, pollo, cebada, avena y arroz (7, 8).

FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de EEO implica la interacción compleja entre la genética, una fuerte influencia del medio ambiente y los estímulos antígenicos de los alimentos o aeroalérgenos. El paradigma actual sugiere la exposición a alimentos y/o a los aeroalergé-

nos con la subsecuente presentación de antígenos de las células dendríticas y/o del epitelio, para dar inicio a la enfermedad. A partir de la presentación del antígeno, las células T se diferencian en células Th2 que secretan interleucina 4 (IL-4), IL-5 e IL-13. La IL-4 y la IL-13 son responsables de la secreción de eotaxina 3 y de la regulación positiva de periostina en las células epiteliales y en los fibroblastos. La IL-13 tiene múltiples efectos, entre los que se incluye la alteración de la barrera epitelial a través de acciones en la calpaína, desmogleína y filagrina, junto con la estimulación de eosinófilos. La IL-5 es una citocina clave involucrada en el reclutamiento de eosinófilos en el esófago, con un posible efecto sobre los mastocitos. Los eosinófilos citolizados liberan proteínas granulares que son tóxicas para el epitelio. Los eosinófilos también liberan IL-9, facilitando la proliferación y diferenciación de los mastocitos. La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) participa en la respuesta Th2 con influencia específica en la presentación del antígeno y la movilización basófila en el tejido esofágico. El factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) influye en la remodelación de la lámina propia con fibrosis posterior. Las células plasmáticas ricas en IgG4 se encuentran en forma abundante en la lámina propia, aunque su intervención no está del todo clara (9).

DIAGNÓSTICO

La EEO es una entidad clínico-patológica, los síntomas deben guiar la sospecha diagnóstica y se debe realizar siempre la endoscopía con toma de biopsias, ya que los hallazgos endoscópicos por sí solos no permiten establecer de manera confiable el diagnóstico de EEO (1).

La EEO puede manifestarse mediante diversos signos y síntomas. La expresión sintomática y la forma de presentación clínica de la enfermedad varían de acuerdo con la edad del paciente. Los síntomas más comunes son los siguientes: 1) En el lactante menor el rechazo al alimento suele ser un síntoma frecuente; 2) En pre-escolares y escolares predominan los síntomas asociados con reflujo y esofagitis, es decir: náuseas, vómitos, pirosis, dolor retroesternal y dolor torácico; 3) La disfagia generalmente es de aparición tardía y es propia de adolescentes y adultos, suele ser intermitente y su presentación depende también de la edad. En pre-escolares y escolares, la disfagia suele ser de comienzo insidioso, ya que, para evitar los síntomas los pacientes se habitúan a ingerir líquidos después del alimento, lo que hace que los síntomas tiendan a pasar desapercibidos. Además, esto les ayuda a evitar la sintomatología y a facilitar el paso del bolo alimentario. Igualmente, los pacientes desarrollan un hábito de alimentación pausado, con masticación lenta y deglución forzada. Entre un 20 y un 30% de los pacientes con EEO manifiestan pirosis. Por estas razones, debe plantearse siempre el diagnóstico diferencial con ERGE (10).

El grupo de Spergel en su estudio de 620 pacientes, agrupó los síntomas en 4 categorías generales: retraso del crecimiento y dificultades asociadas a la alimentación (118 niños de 2.8 ± 3.2 años), síntomas de ERGE y vómitos (158 niños de 5.1 ± 4.1), dolor abdominal (88 niños de 9.0 ± 3.9 años) y disfagia e impactación alimentaria (62 niños de 11.1 ± 4.5 años) (11).

Debido a que los cambios inflamatorios en la EEO son irregulares y pueden no estar presentes en todas las muestras de biopsia, se deben obtener al menos 6 biopsias de dos ubicaciones del esófago, generalmente de la mitad proximal y de la distal del órgano. La sensibilidad del diagnóstico aumenta con el número de biopsias y alcanza el 100% con estas 6 biopsias, que deben dirigirse a áreas con anomalías endoscópicas, principalmente exudados blancos y surcos longitudinales, ya que estos muestran la máxima infiltración de eosinófilos (12, 15).

Las biopsias se deben tomar independientemente de encontrar una apariencia endoscópica normal en el esófago, como se ha descrito en un 10% de los pacientes adultos (16) y en el 32% de los pacientes pediátricos (17).

Para excluir la gastroenteritis eosinofílica, también deben obtenerse biopsias de mucosa gástrica y duodenal en el momento del diagnóstico inicial, especialmente en niños, o en presencia de síntomas gastrointestinales concomitantes. Estas biopsias no son necesarias en las evaluaciones posteriores del paciente (18).

Se han sistematizado una serie de anomalías endoscópicas esofágicas identificadas en pacientes con EEO en la puntuación EREFS [acrónimo de exudados (exudates), anillos (rings), edema, surcos (furrows) y estenosis (stenosis)], que se validó en pacientes adultos con una buena concordancia inter observador (19).

El estudio de Wechsler J.B. et al. (20) demuestra que las puntuaciones EREFS son una herramienta de diagnóstico útil, así como una medida del resultado de la respuesta al tratamiento. Estos puntajes tuvieron una correlación significativa con los conteos máximos de eosinófilos en el entorno de diagnóstico y postratamiento, confirmaron el puntaje inflamatorio compuesto como una medida del resultado para evaluar la presencia, la respuesta y la actividad en niños con EEO, junto con la evaluación clínica e histológica.

Desde la descripción inicial de la EEO, el rango de densidad de eosinófilos requerido para el diagnóstico histológico de la enfermedad ha variado (21), estableciéndose en 2011 la necesidad de un recuento mayor a 15 eosinófilos por campo de alto poder (HPF). Además del hecho de que este criterio proporciona uniformidad para todos los pacientes, permite una distinción precisa entre EEO y ERGE; las dos, enfermedades que se asocian con infiltración de eosinófilos en la mucosa esofágica. Un recuento bajo de eosinófilos, inferior a 5 células por HPF se asocia con ERGE, pero la mayoría de los pacientes cursa sin inflamación eosinofílica. Es importante enfatizar aquí nuevamente que ERGE y EEO no son trastornos mutuamente excluyentes y que pueden coexistir en un mismo paciente. El punto de corte de 15 eosinófilos por HPF ha demostrado recientemente una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de EEO (22). Sin embargo, este rango es de alguna manera arbitrario, ya que el tamaño

de un HPF varía entre los fabricantes de microscopios (21) y siempre debe ser evaluado dentro del contexto clínico, especialmente en los casos de biopsias obtenidas de pacientes asintomáticos con recuentos compatibles con EEO. En la práctica clínica es útil informar sobre la densidad de eosinófilos por mm² y comunicarse con el patólogo en caso de hallazgos cuestionables, así como evaluar otros marcadores histológicos adicionales que caracterizan a la EEO, como la presencia de microabscesos eosinofílicos, espacios intercelulares dilatados, estratificación superficial epitelial causada por eosinófilos, elongación de las papilas conjuntivas y la presencia de fibrosis en la lámina propia. Las tinciones de hematoxilina y eosina son suficientes en la práctica clínica para la evaluación histológica de la EEO (23).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EEO incluye el uso de modificaciones en la dieta y fármacos capaces de inducir y mantener tanto la remisión de los síntomas como de la infiltración eosinofílica en el esófago, además de la dilatación endoscópica para resolver estenosis o estrecheces esofágicas derivadas de la progresión fibrótica de la enfermedad.

Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Con respecto a los fármacos efectivos contra la EEO, varios ensayos clínicos y estudios prospectivos realizados en adultos y en niños han demostrado que el tratamiento con IBP puede inducir la remisión histológica de la enfermedad (definida como una reducción del infiltrado eosinófilo por debajo de 15 por HPF). Una revisión sistemática con metaanálisis, que incluye 33 estudios con 619 pacientes (188 niños y 431 adultos) con sospecha de EEO, ha demostrado que los IBP conducen a la remisión histológica (definida como <15 eos/hpf) en el 50.5 % (IC 95 % 42.2-58.7 %) y a la mejoría sintomática en el 60.8 % (IC 95 % 48.38-72.2 %) de los casos. No se observaron diferencias significativas en la edad de los pacientes, en el diseño del estudio, ni en el tipo de IBP evaluado. Se observó una tendencia hacia el aumento de la eficacia cuando se administró algún IBP dos veces al día, en comparación con la administración una vez al día, y entre los pacientes con un control del pH patológico. Estos hallazgos deben interpretarse con precaución debido a la evidencia de la baja calidad, heterogeneidad y sesgo de la publicación (24).

El estudio prospectivo (25) que incluyó cincuenta y un niños (74.5% del sexo masculino) reporta

una respuesta histológica en 35 niños (68.6%); 24 niños (47%) tuvieron una respuesta completa y 11 niños (21.6%) tuvieron una respuesta parcial. Solo a 16 niños (31.4%) se les diagnosticó EEO. No hubo diferencias en los antecedentes de atopía, pruebas de alergia, resultados del estudio de pH, ni en los puntajes endoscópicos. Los síntomas clínicos fueron similares, con la excepción de la impactación alimentaria, que fue más frecuente en los niños con EEO (56.2% frente a 20%, P = 0.01). El recuento máximo promedio de eosinófilos pre-tratamiento fue mayor en pacientes con EEO (74.8 ±36.2 vs 46.3 ± 30.7, P = 0.007). Once de los 14 pacientes (78.6 %) permanecieron en remisión clínico-patológica al año de seguimiento con una dosis inferior de mantenimiento del tratamiento con IBP. Se concluye que una proporción significativa de niños con eosinofilia esofágica responden a dosis altas de tratamiento con IBP. Este es el primer estudio prospectivo realizado en población pediátrica.

Esteroides deglutidos. Los corticosteroides tópicos son efectivos para la inducción a la remisión histológica en pacientes con EEO, tanto pediátricos como adultos.

A pesar de que aún no se ha aprobado ni comercializado ninguna fórmula medicamentosa específica para tratar la EEO, hasta la fecha se han realizado 13 ensayos aleatorios que evalúan el uso de los corticosteroides tópicos en niños y adultos con EEO, y se resumen en varias revisiones sistemáticas y metaanálisis (26-29). Estos estudios han confirmado la alta eficacia de los esteroides deglutidos para inducir la remisión histológica en la EEO. Sin embargo, la comparación de los resultados es compleja debido a variaciones en los criterios de inclusión, los fármacos utilizados (fluticasona o budesonida), las dosis diarias, la duración del tratamiento (2 a 12 semanas), los métodos de administración del medicamento (dispositivos inhaladores con polvo seco, suspensiones con viscosidad variable, o tabletas efervescentes bucodispersables), y los criterios para definir la remisión histológica (de <1 a <20 eosinófilos por HPF). En contraste con la remisión histológica, los datos sobre la eficacia de los esteroides tópicos en la resolución de los síntomas son menos consistentes, con varios ensayos que no demuestran ventajas significativas sobre el placebo (1, 2).

Tratamiento dietético. La fortaleza del tratamiento dietético para la EEO proviene de la ausencia de efectos adversos cuando se garantiza una nutrición adecuada, su alta eficacia potencial es comparable o superior a la de algunas opciones basadas en

medicamentos, con un costo menor para los sistemas de salud. Durante las dos décadas de historia de la EEO, se han evaluado diversas intervenciones basadas en la dieta, incluida la alimentación exclusiva con fórmulas elementales, la eliminación de alimentos dirigida en función de los resultados de las pruebas de alergia y la eliminación empírica de alimentos con mayor probabilidad de causar EEO (1).

Las dietas elementales, desprovistas de capacidad antigénica, utilizadas como dieta exclusiva para niños con EEO proporcionaron la primera prueba de la eficacia de una intervención dietética para inducir la remisión (30), y constituye la intervención dietética con la mayor eficacia (31). Es capaz de inducir la remisión histológica en 90.8% (IC 95%: 84.7-95.5%) de los pacientes de todas las edades con EEO. Sin embargo, varias desventajas impiden su uso en la práctica clínica, entre ellas su mal sabor y que frecuentemente se requiere el uso de sonda nasogástrica, mal apego, efectos psicológicos y sociales derivados de evitar todo tipo de comida de mesa y su alto costo. El uso de alimentación exclusiva con dieta elemental solo debe considerarse después del fracaso de todos los tratamientos farmacológicos y de otras dietas de eliminación, especialmente en niños pequeños y por un tiempo limitado (32, 1).

La eliminación de alimentos dirigida por pruebas de alergia ofrece una tasa de remisión subóptima del 45.5%, menor en adultos que en niños (32.2% frente al 47.9%, respectivamente), con alta heterogeneidad entre los estudios disponibles (31). Debido a la inviabilidad de las dietas elementales en la práctica clínica y a la baja sensibilidad y especificidad de las pruebas de alergia cutánea para identificar los factores desencadenantes de la EEO. En el 2006 (33) se evaluó la eficacia de una dieta empírica de eliminación de 6 alimentos (que consiste en evitar la ingesta de los seis alimentos más comúnmente relacionados con alergia en la población pediátrica de Chicago: proteína de leche de vaca, trigo, huevo, soya, nueces y pescado/mariscos), y se logró la remisión histológica de la enfermedad en el 74% de los niños tratados. Se obtuvieron resultados similares en pacientes de todas las edades que se resumen en un metaanálisis de siete estudios observacionales que proporcionaron una eficacia homogénea ($I^2 = 0\%$) del 72% (IC 95%: 66-78%) en niños y adultos (31). La reintroducción secuencial de todos los alimentos excluidos, con control endoscópico e histológico, permite la identificación segura de los alimentos responsables de desencadenar y mantener la EEO en cada pacien-

te (34). Sin embargo, el alto grado de restricción dietética y la gran cantidad de endoscopías requeridas para completar todo el proceso, junto con el hecho de que la mayoría de los pacientes que responden tendrán solo 1 o 2 alimentos como factores desencadenantes de la EEO, han conducido a esquemas más simples, como la dieta de eliminación de 4 alimentos (leche, trigo / gluten, huevo y legumbres / soya) con una eficacia global en el logro de la remisión de la EEO del 54% en adultos (35) y 64% en niños (36). Más recientemente, una investigación prospectiva multicéntrica que incluyó 130 pacientes de todas las edades ha evaluado la eficacia de una dieta de eliminación de 2 alimentos (leche y cereales que contienen gluten), seguida de una dieta de eliminación de 4 alimentos en los casos sin respuesta, y reservar la dieta de eliminación de 6 alimentos como la última opción de rescate. Con esta modalidad se lograron tasas de remisión clínica e histológica del 43%, 60% y 79%, respectivamente. Esta estrategia intensificada redujo en un 20% el número de endoscopías y el tiempo del proceso de diagnóstico en comparación con la modalidad de comenzar con una dieta de eliminación de 6 alimentos (37).

Dilatación endoscópica. La dilatación con globos, bujías o dilatadores rígidos es el único tratamiento endoscópico disponible para EEO. Su eficacia se ha resumido en un metaanálisis de 27 estudios observacionales, en un total de 845 pacientes sometidos a 1.820 dilataciones esofágicas. La mejoría sintomática se documentó en el 95% de los pacientes (IC del 95%: 90-98%), con una duración variable del efecto de alivio sintomático. Las complicaciones como perforación (0.38% de los casos), hemorragia (0.05%) e internamiento (0,67%), fueron infrecuentes y no se reportó ningún caso de mortalidad (38). La dilatación esofágica no controla la inflamación crónica que contribuye a la remodelación esofágica, por lo que no debe utilizarse de forma aislada sin un tratamiento antiinflamatorio concurrente eficaz (IBP, esteroides deglutidos o dietas).

Al hacer una analogía terapéutica con la enfermedad inflamatoria intestinal (39), se debe considerar un tratamiento encaminado a resolver la inflamación esofágica (curación de la mucosa) más la dilatación endoscópica, en casos de hallazgos fibrostenóticos en todos los pacientes con EEO. La figura 2 muestra el algoritmo propuesto para el tratamiento de la EEO. Como una opción antiinflamatoria de primera línea, se pueden considerar tanto la dieta como los esteroides deglutidos o los IBP. La elección de la terapia debe discutirse

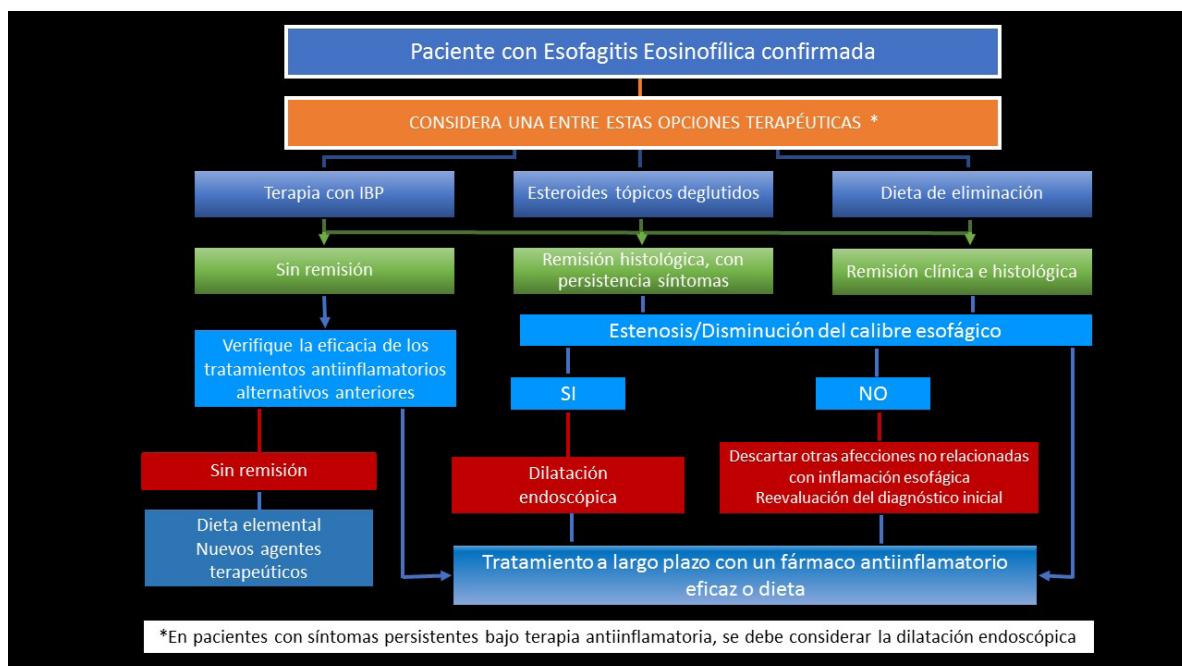
individualmente con el paciente, pero debido a su bajo costo, perfil de seguridad, conveniencia y eficacia moderada, los IBP podrían representar una opción inicial razonable. Después de un período de 6 a 12 semanas, la eficacia del tratamiento inicial debe evaluarse mediante esofagoscopía y biopsias.

En caso de falta de respuesta al tratamiento con IBP, la elección entre los esteroides deglutidos o la dieta debe discutirse de nuevo individualmente con el paciente y con la familia, y puede depender de la edad (los adolescentes y los adultos jóvenes a menudo muestran un mal apego a las dietas), de la gravedad de la enfermedad (los síntomas graves deben tratarse con esteroides tópicos), del estilo de vida del paciente, sus preferencias y de su capacidad para comprender el etiquetado de los ali-

mentos. La opción terapéutica puede cambiar con el tiempo, debido a los efectos adversos, la falta de voluntad del paciente para continuar, un impacto negativo en la calidad de vida o los recursos familiares. Dos estudios recientes informaron que los pacientes con EEO que responden a la terapia dietética o los esteroides tópicos también pueden lograr la remisión con IBP y viceversa (40, 41).

La dilatación endoscópica debe ofrecerse a todos los pacientes con anomalías fibroestenóticas que pueden causar disfagia o impactación, a pesar del tratamiento dietético o farmacológico efectivo. En caso de estenosis esofágica grave y sintomática, la dilatación, en combinación con esteroides tópicos, podría lograr rápidamente la remisión clínica, endoscópica e histológica de la EEO.

Figura 2. (2)



REFERENCIAS

1. Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: current evidence-based diagnosis and treatment in children and adults. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018; 64: 62-74.
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335-358.
3. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 333-345.
4. Simon D, Martí H, Heer P, et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1090-1092.
5. Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012; 142: 1451-1455.
6. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 797-804.
7. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 30-6.
8. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 336-43.
9. Clayton F, Peterson K. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology and definition. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018; 28: 1-14
10. Pierre R, Guisande A, Sifontes L, y cols. Diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en niños. Revisión de la literatura y recomendaciones basadas en la evidencia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (SLAGHNP) *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015;45: 263-271.
11. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 30-6.
12. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, et al. White specks in the esophageal mucosa: An endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 835-8.
13. Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA, Heer P, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion* 2004; 70: 109-16.
14. Salek J, Clayton F, Vinson L, et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1288-95.
15. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 716-21.
16. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:1198-206.
17. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 988-96.
18. Kaur S, Rosen JM, Kriegermeier AA, et al. Utility of gastric and fuodenal biopsies during follow-up endoscopy in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 399-403.
19. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system *Gut* 2013; 62:489-95.
20. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, et al. Eosinophilic esophagitis reference score accurately identifies disease activity and treatment effects in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 [Article in Press]
21. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, et al. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2300-13.
22. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol* 2015; 28: 383-90.

23. Carrasco AE, Machado RS, Patrício FR, et al. Histological features of eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Arq Gastroenterol*. 2017; 54: 281-285.
24. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 13-22.
25. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 704-10.
26. Tan ND, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2015; 16:431-42.
27. Chuang MYA, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6: e82.
28. Murali AR, Gupta A, Attar BM, et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31: 1111-9.
29. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, et al. Systematic review with meta-analysis: Pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:797-806.
30. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109:1503-12
31. Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146:1639-48.
32. Papadopoulou A, Koletzko S, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 107 – 118.
33. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1097-102.
34. Lucendo AJ. Meta-Analysis-Based Guidance for dietary management in eosinophilic esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17:464.
35. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:1093-9
36. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 1698-1707.
37. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141:1365-1372.
38. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, et al. Systematic review with metanalysis: Endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46:96-105.
39. Molina-Infante J, Schoepfer AM, Lucendo, AJ, et al. Eosinophilic esophagitis: What can we learn from Crohn's disease? *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 762–772.
40. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, et al. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:931-4.
41. Sodikoff J, Hirano I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:631-3

AUTOEVALUACION

1. En la patogénesis de la EoE, es una citocina involucrada en el reclutamiento de eosinófilos en el esófago:
 - a) IL-13
 - b) IL-4
 - c) IL-5
 - d) IL-9
 - e) TSLP
2. Considerando la edad de presentación, los síntomas que nos deben guiar en la sospecha diagnóstica de EoE en niños preescolares y escolares son todos, excepto:
 - a) Náuseas
 - b) Vómitos
 - c) Pirosis
 - d) Disfagia
 - e) Dolor retroesternal
3. ¿Cuántas biopsias como mínimo se deben obtener al realizar estudio endoscópico en pacientes con sospecha de EoE, aun con apariencia normal en el esófago?
 - a) 3
 - b) 2
 - c) 4
 - d) 6
 - e) 5
4. El tratamiento dietético de la EoE, que incluye la alimentación exclusiva con fórmulas elementales y la eliminación dirigida o empírica de alimentos, tiene las siguientes desventajas que limitan su uso, excepto:
 - a) Costo
 - b) Efectos Adversos
 - c) Sabor
 - d) Efectos psicológicos
 - e) Adherencia

Esofagitis eosinofílica en la infancia

EM Marcela Isabel Banegas Lagos¹

Dr. Sergio Javier Fernández Ortiz²

Dra. Sara Elisa Ortega Alonzo²

¹Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud TecSalud del Tecnológico de Monterrey

²Instituto de Pediatría del Hospital Zambrano-Hellion TecSalud del Tecnológico de Monterrey
San Pedro Garza García, Nuevo León

PUNTOS CLAVE

- La esofagitis infecciosa no es una enfermedad común y se presenta predominantemente en pacientes inmunocomprometidos.
- En la presentación clásica, la mayoría de los niños con esofagitis infecciosa manifiestan disfagia, odinofagia, globus o dolor retroesternal.
- Los agentes etiológicos más comunes incluyen las especies de cándida, virus herpes simple 1 y citomegalovirus, pero otros agentes como las micobacterias, bacterias y protozoos participan en una minoría de casos.
- El diagnóstico se suele sospechar por la presencia de lesiones distintivas en la endoscopía, pero siempre se debe confirmar con el resultado del análisis histopatológico de cepillado y biopsia de mucosa esofágica.
- El tratamiento debe dirigirse en forma específica al agente causal y el pronóstico está íntimamente ligado al estado inmunológico.

“esofagitis” puede usarse para describir causas inmunológicas, inflamatorias, degenerativas, químicas, isquémicas o infecciosas (1).

La esofagitis infecciosa se define como una erosión o ulceración de la mucosa esofágica, que se acompaña de una infección (2) y es un reto para el clínico pues, se presenta de forma más frecuente en pacientes inmunocomprometidos, quienes suelen desarrollar ulceraciones y lesiones en mucosas que no necesariamente representan una etiología infecciosa (3).

Dentro de los objetivos de este capítulo se incluye: aprender a identificar de forma temprana al paciente con esofagitis infecciosa, conocer los agentes etiológicos más comunes y desarrollar las habilidades terapéuticas para cada paciente, conociendo las herramientas más útiles para este fin.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES PREDISPONENTES

La incidencia y prevalencia de la esofagitis infecciosa se desconoce en México. Sin embargo, en un estudio rumano, 9 de 28 pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presentaron síntomas gastrointestinales tuvieron esofagitis candidásica, mientras que en países como Japón y Canadá se reporta una prevalencia que varía de 2.3 a 3.8% incluyendo a pacientes infectados por VIH (4).

La esofagitis infecciosa no es una enfermedad común y se presenta predominantemente en pa-

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades esofágicas durante la infancia pueden resultar en una gran variedad de síntomas, que varían desde pirosis, odinofagia, disfagia, dolor precordial o dolor abdominal. En lactantes, puede manifestarse como dificultades para la alimentación, irritabilidad o regurgitaciones. El conocimiento de las respuestas inmunológicas de la mucosa describe que la fisiopatología del daño esofágico es más compleja que un simple daño luminal esofágico. Por lo tanto, el término

cientes inmunocomprometidos, aunque también se puede manifestar en pacientes inmunocompetentes, como es el caso del virus herpes simple (VHS), sin predilección por sexo ni edad (1, 2). Generalmente, se reconoce el factor predisponente, tal como uso crónico de antibióticos, antisecretores, los estados de hipoclorhidria, alcoholismo, malnutrición, uso de radioterapia, las alteraciones de la motilidad esofágica como la acalasia o la edad avanzada. Las bacterias participan como complicaciones esperadas en contexto de una neoplasia hematológica, en pacientes que cursan con neutropenia grave (3).

Los hongos suelen causar enfermedades graves en pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, la mayoría de los individuos inmunocompetentes son portadores de candida, la cual se considera un comensal y parte de la microbiota de la piel, mucosas y tracto gastrointestinal. Está presente en la

mucosa oral en una proporción que varía de 24% en niños entre 5 y 7 años a 59% en adultos mayores de 60 años (1).

ESOFAGITIS INFECCIOSA DE ACUERDO A SU ETIOLOGÍA

En la presentación clásica, la mayoría de los niños con esofagitis infecciosa manifiestan disfagia, odinofagia, globus o dolor retroesternal. Además de presentar síntomas locales también pueden presentar síntomas sistémicos, como fiebre, dolor abdominal, náusea y vómito. En la exploración física, la presencia de lesiones orales puede orientar al involucro esofágico, como es la presencia de la candidiasis orofaríngea o úlceras bucales. En algunos casos los pacientes se pueden presentar asintomáticos y se hace el diagnóstico por hallazgo en

Tabla 1. Etiología de la esofagitis infecciosa

| Familia | Patógeno |
|----------------|--|
| Hongos | Cándida Criptococcus <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Mucor</i> Aspergillus <i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Penicillium chrysogenum</i> |
| Bacterias | Flora oral Nocardia Actimomyces <i>Bartonella henselae</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> |
| Microbacterias | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium complex</i> |
| Virus | Virus herpes simple tipo 1 Citomegalovirus Virus de la inmunodeficiencia humana Virus de varicela zóster Virus Epstein-Barr Virus del papiloma humano Virus herpes humano tipo 6 Enterovirus Poliovirus Papovavirus Virus herpes humano tipo 8 |
| Parásitos | <i>Treponema pallidum</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> Leishmania <i>Trypanosoma cruzi</i> |

la endoscopía (5, 6). Antes de la llegada de la endoscopía, los estudios baritados eran ampliamente utilizados, en donde se encontraba irregularidades difusas de la pared esofágica en candidiasis y ulceraciones en infecciones por VHS o Citomegalovirus (CMV), con muy baja sensibilidad, por lo que finalmente fueron reemplazados (2).

Los agentes etiológicos más comunes incluyen las especies de cándida, VHS tipo 1 y CMV, pero otros agentes como las micobacterias, bacterias y protozoos participan en la minoría de los grupos etiológicos de las esofagitis (ver tabla 1).

A continuación, se describe el cuadro clínico, método diagnóstico y manejo terapéutico en base a las etiologías más comunes.

CANDIASIS ESOFÁGICA

La esofagitis por cándida representa la mayoría de las esofagitis infecciosas. Suele presentarse con mayor frecuencia en pacientes infectados por VIH con conteo de CD4+ menor de 200/mm (3, 7). Se ha descrito en pacientes con neoplasias hematológicas o en niños que están bajo tratamiento con altas dosis de corticosteroide inhalado, oral o parenteral, niños con diabetes mellitus en descontrol, uso crónico de antiácidos y en pacientes con antecedente de trasplante de órganos sólidos o hematopoyético; por lo tanto, no es exclusivo de pacientes inmunocomprometidos. La especie etiológica más común es *C. albicans*, pero también puede causarse por especies como la *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis* (8, 9).

El síntoma más frecuente, junto con la disfagia, es la odinofagia, aunque algunos pacientes permanecen asintomáticos (2, 10). Estos niños también pueden presentar síntomas constitucionales como fiebre, ataque al estado general, escalofríos y diaforesis. El esofagograma es de poca utilidad para hacer un diagnóstico, sin embargo, se utiliza para excluir problemas de motilidad, obstrucción, perforación y fistulas esofágicas, los cuales representan los diagnósticos diferenciales más significativos. El diagnóstico de la candidiasis esofágica se hace por endoscopía con toma de biopsia confirmatoria. Las características macroscópicas de las lesiones suelen presentarse como placas blanquecinas, longitudinales que se adhieren a la mucosa esofágica (8, 9). De acuerdo a la Asociación Mexicana de Endoscopía Gastrointestinal (AMEG) se puede evaluar la severidad de la invasión en base a la apariencia de las lesiones endoscópicas usando la

clasificación de Kodsi (11): Grado I: algunas placas elevadas de hasta 2 mm, con hiperemia, sin edema, ni ulceración. Grado II: múltiples placas elevadas, mayores de 2 mm con hiperemia y edema, sin úlceras. Grado III: placas lineales y nodulares, elevadas y confluentes, con hiperemia y úlceras. Grado IV: Grado III más friabilidad de la mucosa y puede estar asociado a estenosis.

El diagnóstico se confirma con el resultado del análisis histopatológico de cepillado y biopsia de mucosa esofágica, obtenido por vía endoscópica, siendo el cepillado más sensible. La lámina puede ser examinada bajo tinción de Schiff, de plata o de Gram y se debe evidenciar la presencia de levaduras y pseudohifas (8). El diagnóstico diferencial de la candidiasis esofágica incluye la esofagitis eosinofílica, la esofagitis inducida por medicamentos, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y otras causas infecciosas como VHS y CMV (10).

Los objetivos terapéuticos se dirigen a aliviar la sintomatología y erradicar la infección. El tratamiento sistémico antifúngico es requerido en todos los casos de candidiasis esofágica. El manejo médico para estos pacientes incluye medicamentos como los azoles, equinocandinas y anfotericina B. Se recomienda el uso de Fluconazol vía oral como primera línea por un período de 14 a 21 días, a dosis de 3-6mg/kg (7, 12). En caso de resistencia, se recomienda el uso de Itraconazol y Voriconazol. Las equinocandinas (caspofungina, micafungina) usualmente se reservan para los casos de pacientes con infección grave que requieren de administración IV y que son intolerantes a los azoles o que padecen de infección refractaria a estos (5, 8).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) no recomienda el uso rutinario de los azoles como profilaxis antifúngica de la esofagitis; esto con el fin de prevenir la resistencia a los antifúngicos (12).

ESOFAGITIS POR VHS

La esofagitis por el VHS tipo 1 es la segunda causa más frecuente de esofagitis infecciosa; después de la esofagitis por cándida. La infección por VHS tipo 1 suele presentarse tanto en niños inmunocompetentes, como inmunosuprimidos. La presencia de lesiones vesiculares bucales o nasales pueden orientar al médico hacia la probabilidad diagnóstica de una esofagitis herpética (13), aunque sólo uno de cada cinco casos presenta este tipo de

lesiones (14). En cuanto a la sintomatología, la mayoría de los niños suelen presentar odinofagia acompañado de fiebre y dolor retroesternal.

El diagnóstico, al igual que las demás esofagitis infecciosas, se realiza mediante endoscopía y toma de biopsia confirmatoria. En pacientes con esofagitis herpética se puede observar lesiones ulcerativas, pseudoafoides localizadas en el esófago proximal y medio (15). Se ha reportado que aproximadamente un 40% de los pacientes con esofagitis herpética pueden presentar lesiones con exudado blanquecino, muy similar a las lesiones por cándida, por lo que la visualización directa de las placas no es suficiente para fines etiológicos (16, 17). Los cambios histopatológicos característicos son la presencia de células gigantes multinucleadas, degeneración balonizante y marginación de los gránulos de cromatina. Se recomienda que la muestra se tome en los bordes de las lesiones, ya que el VHS tipo 1 suele invadir las células escamosas intactas (8). El uso de la citología y reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) pueden ayudar a realizar el diagnóstico, por lo que se recomienda incluso realizar un cultivo viral, siendo este el método más específico para esofagitis herpética (1).

El manejo terapéutico se basa en el uso de antivirales como aciclovir, famciclovir y valaciclovir. El aciclovir se considera el fármaco de primera opción para el manejo de esofagitis herpética, que se administra en pautas y la duración depende del nivel y duración de inmunocompromiso que presente el paciente (13).

El pronóstico en pacientes inmunocompetentes es bueno y el curso es autolimitado (2). Aproximadamente 15% de los pacientes inmunocomprometidos que padecen esofagitis herpética tienen una recaída. La resistencia al aciclovir se le atribuye a una mutación en la timidina cinasa o, en raras ocasiones, a una mutación del gen codificante para la polimerasa del ADN del VHS. Los pacientes resistentes al aciclovir suelen presentar una resistencia cruzada al Valaciclovir y Famciclovir; en estos casos se recomienda manejo terapéutico con Foscarnet (1).

ESOFAGITIS POR CMV

La esofagitis por CMV suele presentarse principalmente en niños inmunocomprometidos cuya infección crónica se reactiva, así como pacientes con infección por VIH. Estos pacientes tienden a presentar el cuadro clínico habitual de esofagi-

tis, sin embargo, la infección por CMV en el tracto gastrointestinal se presenta principalmente como colitis, siendo la afección esofágica la segunda manifestación gastrointestinal más común (18). Asimismo, suele presentarse en pacientes transplantados de órganos sólidos o médula ósea y pacientes que cursan tratamientos con altas dosis de glucocorticoides. En pacientes inmunocompetentes se puede manifestar un cuadro de mononucleosis o sangrado de tubo digestivo alto (9).

Al realizar la endoscopía la mayoría de estos niños presentan múltiples lesiones ulcerativas, serpiginosas, lineales, superficiales y bien delimitadas que suelen afectar predominantemente el tercio medio y distal del esófago (15). El método diagnóstico más fiable es el análisis histopatológico, en donde se encuentran inclusiones nucleares y citoplasmáticas dentro de las células estromales y endotelio capilar. Las técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia directa pueden ser una herramienta útil para la distinción de los antígenos virales (19). Se ha demostrado que la PCR tiene un valor positivo predictivo de 34% para la detección de invasión tisular por CMV, por lo que no es un método diagnóstico que sustituye a la biopsia (1).

El tratamiento se basa en el uso de antivirales vía enteral, siendo el de primera elección el Ganciclovir, por períodos de 3 a 6 semanas, aunque la duración óptima no se ha establecido y la profilaxis es controversial. En general, el uso de ganciclovir parenteral a 5mg/kg o foscarnet a 90mg/kg se puede utilizar como inducción, para su posterior transición a vía enteral. En caso de recaída, se recomienda terapia de reinducción y la terapia de mantenimiento con valganciclovir (900 mg dos veces al día) es una buena opción (7, 8).

ESOFAGITIS POR OTRAS INFECCIONES

Como se mencionó previamente, los principales patógenos involucrados en la esofagitis infecciosa son *C. albicans*, VHS-1 y CMV. Sin embargo, en casos raros, se puede dar por otros agentes como *Pneumocystis jiroveci*, *Blastomyces*, *Trypanosoma cruzi*, *Mycobacterium avium* e histoplasma, entre otros.

La esofagitis por tuberculosis se debe tomar a consideración en pacientes que habiten en zonas endémicas, como el norte de México. Clínicamente pueden presentar disfagia u odinofagia que se acompaña de ulceraciones. En caso de tratar con un paciente con diagnóstico de esofagitis por tu-

berculosis se debe realizar endoscopía para la detección de una fistula esofágica. El diagnóstico se confirma mediante un examen histopatológico del tejido esofágico. La muestra se examina usando la técnica de tinción Ziehl-Neelsen para lograr evidenciar la presencia de las micobacterias, en cuyos diagnósticos diferenciales se encuentran la enfermedad de Crohn y el carcinoma esofágico (17).

En el caso de infecciones por *Trypanosoma cruzi*, histoplasmosis y blastomicosis, es más común que se presenten en niños que habiten en zonas endémicas, como Centroamérica y Sudamérica, tengan o no algún grado de inmunosupresión (18).

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con esofagitis infecciosa está íntimamente ligado al estado inmu-

nológico del enfermo. Los niños con candidiasis esofágica suelen tener pronóstico reservado y, rara vez, pueden presentar perforación esofágica (7). No obstante, el tiempo de supervivencia posterior al diagnóstico de esofagitis por *C. albicans* va en relación al padecimiento de base (8). Las esofagitis por virus suelen resolverse a las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento con antivirales.

No existe actualmente una guía de manejo para que sustente una recomendación sobre el uso de profilaxis antiviral o antifúngica en pacientes inmunosuprimidos como prevención activa de la esofagitis, sino que esta se incluye en las recomendaciones ya establecidas en las guías de manejo de los pacientes que se someten a trasplantes hematopoyéticos o de órganos sólidos.

REFERENCIAS

1. Mohr F. Other diseases of the esophagus. In: Pediatric Gastrointestinal and liver disease. 5th ed. Elsevier; 2016. p. 268–275.e3.
2. Fu B, Rueda-Pedraza ME. Non-neoplastic disorders of the esophagus. In: Goldblum J, editor. Gastrointestinal and liver pathology. 2nd ed. Elsevier; 2012. p. 1–34.
3. Bustamante-Balén M, Pertejo-Pastor V. Esofagitis infecciosas. In: Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3rd ed. Elsevier; 2011. p. 49–58.
4. Patel NC, Caicedo RA. Esophageal infections: An update. Curr Opin Pediatr. 2015; 27: 642–8.
5. Mel Wilcox C. Overview of infectious esophagitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013; 9: 517–9.
6. Secretaría de Salud, Secretaría de la Defensa Nacional, Secretaría de Marina [monografía en internet]. Diagnóstico y tratamiento de candidiasis orofaríngea en adultos en el primer nivel de atención, 201 [citado el 3de junio del 2018]. Disponible en: <http://cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-794-16/ER.pdf>
7. Rosołowski M, Kierzkiewicz M. Etiology, diagnosis and treatment of infectious esophagitis. Prz Gastroenterol. 2013; 8: 333–7.
8. Krogstad P, Venick R. Esophagitis. In: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, editors. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 436–9.
9. Ahuja NK, Clarke JO. Evaluation and management of infectious esophagitis in immunocompromised and immunocompetent individuals. Curr Treat Options Gastroenterol 2016; 14: 28–38.
10. O'Rourke A. Infective oesophagitis: Epidemiology, cause, diagnosis and treatment options. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2015; 23: 459–63
11. Kodsi BE, Wickremesinghe C, Kozinn PJ, Iswara K, Goldberg PK. Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases. Gastroenterology. 1976; 71: 715–9.
12. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 503–35.
13. Kavitt R, Vaezi M. Diseases of the Esophagus. In: Flint P, Haughey B, Lund V, Niparko J, Robbins T, Thomas R, et al., editors. Cummings Otolaryngology. sixth. Philadelphia: Elseviers Saunders; 2015. p. 993–1019.

14. Katzka D. Trastornos esofágicos causados por fármacos, traumatismos e infecciones. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editors. Enfermedades digestivas y hepáticas. 10th ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 736-72.
15. Mougenot J, Cardey J, Vannerom J. Endoscopia digestiva pediátrica. Pediatría (Santiago). 2013; 48: 1-10.
16. Yamada Y, Rodriguez C, Mannan AASR, Harrington M. Not so obvious: Acute herpes esophagitis. Am J Med 2017; 130: 1161-1162.
17. Lile D, Moore R, Abbas A. Nonreflux esophagitis. In: Yeo CY, editor. Shackelford's Surgery of the alimentary tract. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 480-9.
18. Enaud R, Lamireau T. Patologías esofágicas adquiridas en el niño. Pediatría (Santiago). 2017; 52: 1-11.
19. Kumar V, Abbas A, Aster J. Oral cavities and gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas A, Aster J, editors. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 583-636.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el *gold standard* para el diagnóstico de esofagitis infecciosa?
 - a) Endoscopía y visualización directa de placas blanquecinas en esófago.
 - b) Disfagia y hemocultivo positivo.
 - c) Hemocultivo positivo y estudio baritado con estenosis esofágica.
 - d) Endoscopía y cepillado con biopsia.
 - e) Disfagia y PCR en sangre.
2. En orden de frecuencia, ¿cuáles son las 3 etiologías más comunes de la esofagitis infecciosa en niños?
 - a) Virus herpes simple, citomegalovirus, cándida.
 - b) Citomegalovirus, cándida, virus herpes simple.
 - c) Cándida, virus herpes simple, citomegalovirus.
 - d) Virus herpes simple, cándida, citomegalovirus.
 - e) Cándida, citomegalovirus, virus herpes simple.
3. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea para el tratamiento de inducción en la esofagitis por CMV?
 - a) Foscarnet
 - b) Aciclovir
 - c) Valganciclovir
 - d) Cidofovir
 - e) Ganciclovir
4. De las siguientes aseveraciones acerca de la esofagitis herpética, seleccione la correcta:
 - a) El diagnóstico se realiza por clínica y se confirma por cultivo viral o PCR.
 - b) Presenta exudado blanquecino a la visualización del esófago y células gigantes multinucleadas en la examinación histopatológica.
 - c) Presenta lesiones pseudoaftoides y ulcerativas a la visualización del esófago e hifas en la examinación histopatológica.
 - d) Es la causa más común de esofagitis en pacientes inmunocompetentes.
 - e) El estudio inicial es el esofagograma que muestra ulceraciones en la pared esofágica.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria ¿problema orgánico o funcional?

Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera

Servicio de Gastroenterología, UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional SIGLO XXI, IMSS
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- A los pacientes que persisten con síntomas de reflujo (pirosis y regurgitaciones ácidas), después de tratamiento con IBP, dos veces al día, durante al menos 8-12 semanas, se les considera portadores de ERGE refractaria o falla a IBP, y representa aproximadamente el 30% de los pacientes con ERGE.
- La mayoría de los pacientes con ERGE refractaria, a menudo no tienen ERGE como causa subyacente.
- Los mecanismos comúnmente implicados en la ERGE refractaria son la pirosis funcional y la hipersensibilidad al reflujo.
- De manera inicial, se recomienda la prueba terapéutica con IBP para identificar a los pacientes con reflujo ácido persistente y detectar a los pacientes con probable pirosis funcional.
- Debido a que la hipersensibilidad al reflujo y la pirosis funcional son las principales causas de ERGE refractaria, el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos deben considerarse inicialmente. La piedra angular en el tratamiento son los neuromoduladores.

La enfermedad por reflujo gastroesofágica (ERGE) es una enfermedad crónica frecuente, que afecta aproximadamente al 20% de la población adulta, se caracteriza por numerosos síntomas, pero los dos más frecuentes son pirosis y regurgitaciones ácidas

(1). Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son actualmente el tratamiento más efectivo para la ERGE y sus complicaciones; sin embargo, aproximadamente el 20 a 30% de los pacientes persiste con síntomas a pesar de tratamiento estándar con IBP, el 40% en la variedad no erosiva (ERNE), y un 10-15% de los pacientes con enfermedad erosiva (EE), a pesar de 8 semanas de tratamiento (2, 3).

Los pacientes que persisten con pirosis y regurgitaciones ácidas después de tratamiento con IBP dos veces al día, durante al menos 8-12 semanas, son considerados como ERGE refractaria o falla a IBP, y representan aproximadamente el 30% de los pacientes con ERGE (4).

La pirosis refractaria se define como la percepción del ascenso del contenido gástrico hacia esófago, que no responden a una dosis doble de IBP, administrado durante al menos 8 semanas. Se ha reportado en estudios no aleatorizados que aproximadamente el 17% de los pacientes con ERGE, presenta pirosis refractaria y aproximadamente el 28% persiste con regurgitaciones. En estudios aleatorizados la prevalencia reportada es del 32 y 28%, respectivamente (5).

Estudios recientes han demostrado que la mayoría de los pacientes con ERGE refractaria, ya sea manifestado por pirosis refractaria u otros síntomas típicos de ERGE, a menudo no tienen ERGE como causa subyacente (5).

CAUSAS DE ERGE REFRACTARIA

Los mecanismos comúnmente implicados en la ERGE refractaria son la pirosis funcional y la hipersensibilidad al reflujo. La comorbilidad psicológica como la ansiedad, hipervigilancia, depresión y somatización, juegan un papel importante en pacientes con pirosis refractaria. Además, muchos otros mecanismos como el incumplimiento, posología inadecuada, el trastorno funcional intestinal concomitante, el retraso en el vaciamiento gástrico, la esofagitis eosinofílica, el reflujo biliar, el reflujo no ácido y el ácido residual, y los relacionados al metabolismo y biodisponibilidad del IBP, desempeñan un papel variable en la ERGE refractaria. La superposición de estos mecanismos puede aumentar la complejidad de la pirosis refractaria. Es importante destacar que los pacientes que fallan al IBP una vez al día, en general tienen un grado avanzado de EE, ERNE, hipersensibilidad al reflujo o pirosis funcional, en comparación con los pacientes que fallan al IBP dos veces al día que son más propensos a tener hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional (3).

Factores relacionados al IBP. Lo primero que debemos evaluar ante un paciente con ERGE refractaria es la adherencia y cumplimiento al tratamiento, debido a que la administración de manera regular, en dosis correcta y en el tiempo óptimo (entre 30-60 minutos previos al desayuno) es crucial para la máxima eficacia del IBP. Debido a que un tiempo subóptimo puede reducir la eficacia del IBP (6, 7). Los pacientes no respondedores al IBP, frecuentemente tienen pobre apego al tratamiento y a los cambios en estilo de vida (control de peso y dieta). La falta de apego a tratamiento se debe sospechar en pacientes en quienes remiten los síntomas por un tiempo y recurren. El motivo por el cual la mayoría de los pacientes presenta pobre apego al IBP es debido al desconocimiento de su enfermedad, de las indicaciones del medicamento, efectos secundarios y el deseo personal. La elección del tipo de IBP no es una causa de ERGE refractaria (5).

Factores asociados con problema funcional. Los trastornos funcionales gastrointestinales se han definido tradicionalmente como trastornos sintomáticos sin una causa estructural, metabólica o infecciosa. Probablemente son el resultado de varios mecanismos subyacentes, que pueden incluir aumento de la sensibilidad de la mucosa a estímulos mecánicos o químicos, o por alteración en la percepción central del dolor. Debido a que la hipersensibilidad al reflujo y la pirosis funcional son las principales

causas de pirosis refractaria, el diagnóstico y tratamiento de estos trastornos deben ser considerados desde el inicio (1).

Pirosis funcional. Los criterios de Roma IV definen pirosis funcional a la presencia durante 3 meses, de dolor ardoroso retroesternal, sin evidencia de reflujo patológico o trastorno de la motilidad subyacente, que no mejora con el tratamiento óptimo. Hasta el 58% de los pacientes con ERGE refractaria pertenecen a esta categoría (8).

Hipersensibilidad esofágica. Se define como el aumento de percepción de varios estímulos, incluyendo ácido, temperatura, distensión mecánica y estimulación eléctrica, y puede contribuir a la persistencia de los síntomas de ERGE a pesar de la terapia con IBP. El mecanismo de hipersensibilidad esofágica no está claro, pero probablemente involucra sensibilización periférica y central a través de espacios intracelulares dilatados (DIS) y exposición subepitelial de los nervios al ácido (9). La hipersensibilidad esofágica también puede ser influenciada por el estrés, que puede alterar el proceso cerebral de sensación, actividad nerviosa autónoma, liberación de cortisol y vías implicadas en la transmisión espinal de señales nociceptivas. Aunque el papel de la hipersensibilidad esofágica en ERGE refractaria no ha sido bien estudiado, la mayoría de los pacientes muestran un umbral más bajo para la percepción del dolor con distensión del balón esofágico o estimulación eléctrica (9).

FACTORES INVOLUCRADOS EN LA ERGE REFRACTARIA

Comorbilidad psicológica. Se ha reportado que los pacientes con ERGE, especialmente el grupo de ERNE, tienen una alta prevalencia de enfermedad psiquiátrica y estrés psicosocial. Los pacientes con altos niveles basales de ansiedad y depresión, disminución del bienestar general, y ataques de pánico, se asocian de manera independientemente con síntomas iniciales más graves de ERGE, mayores síntomas residuales, peor calidad de vida y menor respuesta a los IBP. Los trastornos del sueño y un historial de psicoterapia o medicación psiquiátrica también se asocian significativamente con pobre respuesta al IBP. Sin embargo, también se ha reportado que la ansiedad y depresión no se asocian a falla al tratamiento con IBP (10).

La relación informada entre la psicopatología y falla al IBP, es multifactorial. La enfermedad psiquiátrica puede comprometer la función motora esofágica al afectar el sistema nervioso entérico. Algunos estudios sugieren que los síntomas de reflujo pueden verse afectados por el uso de sustancias y fármacos, como los benzodiacepinas, que pueden disminuir la presión del esfínter esofágico inferior (LES), y los antidepresivos tricíclicos (ATC), que bloquean los receptores colinérgicos y puede comprometer el aclaramiento esofágico. Las alteraciones del sueño también se asocian con una mayor gravedad de los síntomas de reflujo y peor respuesta al tratamiento. La comorbilidad psicológica también puede afectar la percepción del éxito del tratamiento. En el contexto del estrés agudo, los pacientes reportan mayor gravedad y frecuencia de los síntomas de ERGE, independientemente de la alteración en la exposición al ácido esofágico (5).

OTROS TRASTORNOS FUNCIONALES

Síndrome del intestino irritable. La superposición entre la ERGE y el síndrome del intestino irritable (SII) ha sido reconocido por más de 20 años, hasta al 71% de los pacientes con ERGE informan síntomas de SII. La asociación entre SII y ERGE es el resultado de mecanismos o síntomas subyacentes comunes. Se ha reportado que la presencia de SII predice una pobre respuesta al tratamiento con IBP en ERGE y peor calidad de vida (11).

Dispepsia funcional. La superposición de ERGE y dispepsia funcional es altamente frecuente, y aunque los pacientes cumplen con los criterios de Roma IV y presentan una endoscopía alta normal, es difícil diferenciar a los pacientes con ERGE refractaria de dispepsia funcional, ya que un grupo de estos pacientes son no respondedores a la terapia supresora de ácido (12).

Reflujo no ácido o débilmente ácido. El reflujo no ácido se define como un evento de reflujo en el que el pH esofágico disminuye al menos en una unidad, pero no hasta cuatro. El mecanismo exacto a través del cual el reflujo no ácido produce los síntomas no está claro, pero la teoría propuesta es por hipersensibilidad esofágica, la cual puede ser influenciada por el grado de distensión esofágica y el volumen o contenido del material refluído (13).

Los síntomas de ERGE también pueden ser el resultado de los ácidos biliares, que pueden estar en el reflujo débilmente ácido. El efecto proteolítico de la pepsina, que se puede introducir en el esófa-

go durante un evento de reflujo débilmente ácido, también puede contribuir a la persistencia de síntomas. Mientras que la pepsina es máximamente activa a un pH de 1.9-3.6, mantiene cierta actividad hasta un pH de 6. Además, la pepsina mantiene su estructura hasta un pH de al menos 7.5 y puede ser reactivado por un posterior evento de reflujo ácido o comida ácida. La curación esofágica también puede verse comprometida porque la restauración y la regeneración de la mucosa se inhiben a pH <6.5. Finalmente, la exposición previa del esófago al ácido puede conducir a la posterior hiperalgesia por estímulo mecánico y químico. Sin embargo, la relevancia del reflujo débilmente ácido en ERGE refractaria, no está claro (14).

Reflujo duodenogastroesofágico (RDGE). Se refiere al reflujo del contenido duodenal, incluida la bilis, a través del estómago hasta el esófago. El reflujo biliar es poco común, representa solo el 10-15% de reflujo no ácido. La exposición esofágica a la bilirrubina puede ocurrir con o sin reflujo débilmente ácido, y conducen a disminución de la integridad de la mucosa esofágica, por apoptosis de células epiteliales, DIS y aumento de la permeabilidad de la mucosa. Se ha reportado que los pacientes con ERGE refractaria presentan RDGE en el 88-64% y solo el 27% de los respondedores, pero aún no es claro el papel que juega en la persistencia de síntomas (15, 16).

Retraso en el vaciamiento gástrico. El papel del vaciamiento gástrico retardado, que teóricamente debería producir eventos más frecuentes y voluminosos de reflujo, sigue sin estar claro (1).

Acido residual-Bolsa de ácido. En la fase postprandial puede existir un área altamente ácida en la unión esófago-gástrica, denominado bolsa de ácido, que contiene ácido recientemente secretado que no ha sido mezclado con la comida y por lo tanto permanece sin tamponar. Esta bolsa de ácido puede migrar al esófago y causar síntomas postprandiales. Si bien el IBP, puede modificar la ubicación o reducir el tamaño de la bolsa, no se encontró diferencia en la ubicación o pH de la bolsa de ácido entre respondedores y respondedores parciales al IBP (17).

Brecha nocturna de ácido (BNA). La BNA se define como una caída del pH gástrico <4 durante al menos 1 hora durante la noche, en pacientes en tratamiento con IBP. En los pacientes con IBP dos veces al día es muy común, presente en hasta el 75% de los pacientes. Se ha sugerido que es poco probable que desempeñe un papel en la patogenia de ERGE refractaria (18, 19).

Metabolismo y biodisponibilidad. Los IBP son metabolizados en el hígado por el CYP2C19 y en menor proporción por citocromo P4503A4. Como resultado de polimorfismos genéticos del CYP2C19, existen tres posibles genotipos, con variación en la actividad metabólica que altera la concentración total del fármaco en plasma, lo que conduce a diferencias en la supresión ácida: a) metabolizadores extensos homocigotos, b) metabolizadores extensos heterocigotos, y c) metabolizadores pobres. Existen variaciones étnicas en la distribución de estos alelos de metabolizadores extensos, con reporte de hasta 70% en caucásicos vs 30-40% en asiáticos. Los metabolizadores extensos metabolizan rápidamente los IBP y muestran disminución en la supresión de ácido y menor tasa de curación en respuesta al tratamiento con IBP, debido a la rápida eliminación y, disminución en el tiempo promedio efectivo. Sin embargo, el papel de la actividad del CYP2C19 en ERGE refractaria no es claro (20).

Resistencia a los IBP. Un solo reporte de 1995, propone mutaciones en los residuos de cisteína, en la subunidad alfa de los IBP que pueden inhibir la unión de omeprazol y condicionar resistencia al IBP. Sin embargo, no hay estudios que confirmen este hallazgo, lo cual sugiere que esta mutación no juega un papel en la ERGE refractaria (21).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se recomienda hacer diagnóstico diferencial con esofagitis eosinofílica, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad erosiva con retraso en la curación de lesiones, esófago de Barrett, y otras causas no relacionadas a reflujo como son acalasia, esofagitis por píldoras, enfermedades autoinmunes de la piel con manifestaciones esofágicas, esofagitis infeciosa, cáncer de esófago, uso de AINE, esofagitis inducida por radiación, ingestión de cáusticos, síndrome de rumiación, aerofagia y globus (3, 5).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

La evaluación estándar de la ERGE refractaria debe incluir una evaluación exhaustiva de los síntomas, una evaluación estructural del tracto gastrointestinal superior y una evaluación funcional para determinar la naturaleza del reflujo y posiblemente la función motora esofágica. De manera inicial, se recomienda la prueba diagnóstica con IBP, para identificar a los pacientes con reflujo ácido persistente y detectar a

los pacientes con probable pirosis funcional (5).

Después de asegurar el cumplimiento y apropiada posología, el algoritmo propuesto para el manejo de pacientes con ERGE refractaria es comenzar con estudio de pH con impedancia, si los pacientes tienen antecedentes documentados de ERGE (prueba de pH anormal o EE en endoscopía) o cápsula de pH inalámbrica si no hay antecedentes de ERGE. Los pacientes con una prueba normal (cuálquiera de los 2 mencionados anteriormente) pero que demuestren índices positivos deben considerarse con hipersensibilidad al reflujo. Aquellos con pruebas normales e índices de síntomas negativos se deben considerar con pirosis funcional (22).

Las opciones para los pacientes con mal control de síntomas con IBP dos veces al día son muy limitadas. En pacientes que continúan demostrando una exposición anormal al ácido esofágico con el IBP dos veces al día, la adición de un BRH2 a la hora de acostarse ha ganado popularidad después de que los estudios han demostrado un mejor control del pH intragástrico durante la noche. Sin embargo, el efecto parece ser de corta duración ya que la taquifilaxis se desarrolla muy rápidamente, hasta en la primera semana, cuando se usa la dosificación diaria de BRH2. (3). El baclofeno, un agonista gamma-aminobutírico-B mostró resultados prometedores en el tratamiento de pacientes con ERGE refractaria con ácido residual o reflujo débilmente ácido (niveles anormales o niveles normales, pero correlación positiva con los síntomas) al reducir la tasa de TLESR y, por lo tanto, reflujo gastroesofágico. Los efectos secundarios neurológicos tales como mareos, cansancio y somnolencia se informan comúnmente con el uso de baclofeno. Los efectos secundarios menos comunes son náuseas, diarrea y flatulencia. Un metaanálisis no informó eventos adversos graves o muertes relacionadas con el uso de baclofeno en pacientes con ERGE. Además, no hubo diferencias significativas en los eventos adversos generales entre baclofeno y placebo. Todos los efectos secundarios informados de baclofeno fueron de intensidad leve a moderada, y el medicamento fue bien tolerado. Aunque no está aprobado por la FDA para ERGE, una prueba de 5 a 20 mg de Baclofeno tres veces al día puede considerarse en pacientes con ERGE no controlados de forma efectiva con IBP dos veces al día, en quien se demuestra reflujo residual (3, 23, 24).

El tratamiento de la ERGE refractaria se centra en la evaluación del cumplimiento y el tiempo de dosificación de IBP, posiblemente agregando

BRH2 al acostarse (si los síntomas se correlacionan con el reflujo ácido), considerando un reductor de las RTEEI como Baclofeno. Se podrían considerar otras opciones no farmacológicas, como el tratamiento endoscópico o cirugía antirreflujo. Debido a que la hipersensibilidad al reflujo y la pirosis funcional son, con mucho, las principales causas de

ERGE refractaria, el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos deben considerarse inicialmente. Estos pacientes se tratan comúnmente con neuromoduladores que incluyen, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina y trazodona (3).

REFERENCIAS

1. Hussain ZH, Henderson EE, Maradey-Romero C, et al. The proton pump inhibitor non-responder: A clinical conundrum. *Clin Translat Gastroenterol* 2015; 6: e106.
2. Fass R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs* 2007; 67:1521–30.
3. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 2018; 12(1): 7-16.
4. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, et al. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13:281–94.
5. Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol* 2018;11 119–34
6. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1473–77.
7. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, et al. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 377–85.
8. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368–1379.
9. Sarkar S, Thompson DG, Woolf CJ, et al. Patients with chest pain and occult gastroesophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1998–2006.
10. Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, et al. Severe gastroesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 683–691.
11. Mönnikes H, Heading RC, Schmitt H, Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17:3235–3241.
12. Quigley EMM, Lacy BE. Overlap of functional dyspepsia and GERD – diagnostic and treatment implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 175–86.
13. Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP et al. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6529–35.
14. Pearson JP, Parikh S, Orlando RC, et al. Review article: reflux and its consequences – the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33 (Suppl 1):1–71.
15. Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Wendel C et al. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2005–13.
16. Farré R, van Malenstein H, De Vos R, et al. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut*. 2008;57(10):1366–1374.
17. Jo YJ. Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the gastric acid pocket. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(1):133–134.

18. Rackoff A, Agrawal A, Hila A et al. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus* 2005; 18: 370–3.
19. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998; 115: 1335–39.
20. Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4:658-64.
21. Leite L, Lambrecht N, Sachs G, Castell D, Lagerström P. Is omeprazole resistance due to mutations of cysteine 813 or 822 in the acid pump? *Gastroenterology*. 1995;108: A147.
22. Fass R. Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (Suppl 3):3-7.
23. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52:1397-1402.
24. Li S, Shi S, Chen F, Lin J. The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014:307805.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué mecanismo se asocia con mayor frecuencia a enfermedad por reflujo refractaria?
 - a) Reflujo no ácido
 - b) Retraso del vaciamiento gástrico
 - c) Pirosis funcional
 - d) Hipersensibilidad esofágica
 - e) Reflujo biliar
2. ¿Cuál es el trastorno funcional digestivo que se sobreponen con mayor frecuencia a enfermedad por reflujo refractaria?
 - a) Dispepsia funcional
 - b) Síndrome de intestino irritable
 - c) Síndrome de rumiación
 - d) Globus esofágico
 - e) Dolor torácico funcional
3. ¿Qué fenotipo de metabolizadores es el condicionante de que los pacientes con enfermedad por reflujo sean refractarios?
 - a) Metabolizadores extensos homocigotos
 - b) Metabolizadores extensos heterocigotos
 - c) Metabolizadores pobres
 - d) Metabolizadores extensos homo y heterocigotos
 - e) Ninguno
4. ¿Qué prueba diagnóstica tiene mayor rendimiento diagnóstico en pacientes con reflujo refractario en un paciente que tiene previamente documentado esofagitis erosiva?
 - a) pH-metría de 24 horas
 - b) pH con cápsula bravo
 - c) pH con impedancia de 24 horas
 - d) Manometría esofágica de alta resolución
 - e) Endoscopía

Esófago de Barrett ¿son realmente útiles los programas de escrutinio y seguimiento?

Dr. Francisco Marín Huerta Iga

Hospital Ángeles, Torreón, Coahuila

PUNTOS CLAVE

- El esófago de Barrett (EB) es la condición en la cual se presenta un reemplazo del epitelio plano estratificado normal del esófago por metaplasia intestinal completa.
- Este recambio celular puede evolucionar a adenocarcinoma del esófago, neoplasia que ha ido aumentando su incidencia de manera importante a nivel mundial.
- La búsqueda de esófago de Barrett continúa siendo un tema de controversia ante la falla para lograr una verdadera disminución en la mortalidad del ACE en forma objetiva.
- Los esfuerzos para investigar la presencia de esófago de Barrett deben ser enfocados a la población de alto riesgo reconocidos como son el sexo masculino, edad mayor a 50 años, raza blanca, tabaquismo, obesidad, hernia hiatal y obviamente la presencia de ERGE de al menos 5 años de evolución.
- Los factores más importantes que tomar en cuenta para reducir la progresión del EB hacia ACE son la correcta identificación de los factores de riesgo en los pacientes susceptibles, el apego estricto al tratamiento de la ERGE y el compromiso de los pacientes y los médicos para establecer la vigilancia.

El término de Esófago de Barrett (EB) se refiere a la condición en la cual se presenta un reemplazo del epitelio plano estratificado normal del esófago por metaplasia intestinal completa, la cual es visible endoscópicamente en cualquier segmento del órgano y confirmada por biopsias (1-3). Este recambio celular tiene un alto potencial de malignización ya que puede evolucionar a un adenocarcinoma del esófago

go (ACE), neoplasia que ha ido aumentando su incidencia de manera importante a nivel mundial.

La relación evolutiva entre la metaplasia intestinal completa en el esófago y al ACE fue descrita por primera vez en 1975 por el Dr. Fransworth (4) y desde entonces ha sido apoyada por varios estudios que han confirmado la frecuente presencia de metaplasia intestinal adyacente al adenocarcinoma del esófago. Desde los primeros reportes de la asociación entre EB y ACE, se han diseñado y llevado a cabo una gran cantidad de protocolos de vigilancia y seguimiento con el fin de poder detectar el adenocarcinoma en etapas tempranas y por tanto potencialmente curativas.

En la práctica clínica diaria, cuando un paciente que se estudia por enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) recibe el diagnóstico de EB por parte de su médico, sufre de manera importante no sólo una afectación en su calidad de vida ante la incertidumbre del cáncer, sino que también incrementa de manera importante el costo del tratamiento médico o quirúrgico, así como de la vigilancia endoscópica de esta metaplasia en el largo plazo. El objetivo de esta revisión es al análisis crítico de los protocolos y guías clínicas para la vigilancia del EB tratando de establecer el más práctico y con mayor costo-beneficio con aplicación en nuestro medio.

¿DE QUÉ TAMAÑO ES EL PROBLEMA?

La prevalencia del Esófago de Barrett se estima en aproximadamente 1.5% en población abierta (5) con un incremento que puede llegar hasta el 15% en pacientes con enfermedad por reflujo gastroe-

sofágico (ERGE) de larga evolución (6). En México se han reportado cifras de prevalencia que van de 0.26% en un estudio de casos y controles en población no seleccionada (7) hasta 9.6% en pacientes con historia de ERGE que son sometidos a endoscopía (8). Los factores de riesgo reconocidos para desarrollar EB son el sexo masculino, edad mayor a 50 años, raza blanca, tabaquismo, obesidad, hernia hiatal y obviamente la presencia de ERGE de al menos 5 años de evolución; actualmente se acepta que no hay justificación para buscar el EB en forma generalizada en personas que no reúnan estos factores de riesgo (3). Sin embargo, un aspecto que no debe olvidarse es que aproximadamente el 40% de los pacientes con ACE niegan la presencia de síntomas de ERGE y que cerca del 5% de los pacientes sometidos a resección quirúrgica de un ACE tienen un diagnóstico previo de EB (9), por lo que la decisión de en quién buscar EB y a quién vigilar en el tiempo debe ser cuidadosa e individualizada.

Agravando las cosas, el ACE es el cáncer esofágico más frecuente en los países occidentales y uno de los que peor pronóstico tiene ya que menos del 15% de los pacientes están vivos a los 5 años de haberse hecho el diagnóstico (10). Hasta el año 2012, en Estados Unidos se reportaban 4.4 casos nuevos y 4.1 muertes de ACE por cada 100,000 habitantes, con una proyección para el año 2015 de 16,980 casos nuevos (1% de todos los cánceres nuevos) y 15,590 muertes por esta causa en el mismo año (2.6% de todas las muertes por cáncer). La edad promedio en la que se realiza el diagnóstico es de 67 años con una proporción de 4 hombres por cada mujer afectada (11). En México, el ACE también se ha convertido en la neoplasia maligna esofágica más frecuente. Tomando en cuenta todos los casos de cáncer esofágico reportados en un centro referencia de tercer nivel se tienen cifras de AEC de 11% en el periodo de 1977-1988 con un aumento a 56% en el periodo de 1989-2006 (12). A pesar de que estudios recientes han demostrado que la transformación real de EB en ACE es de 0.1% a 0.5% por año (13, 14), mucho menor a lo que se pensaba hace una década, el número de casos de ACE ha seguido una línea ascendente en los últimos 30 años con incidencias que van del 2% al 7% por año (15). A pesar de la baja tasa de transformación del Barrett en ACE, la mortalidad de esta neoplasia continúa siendo alta como consecuencia de la tardanza en descubrir la presencia ya sea de la metaplasia intestinal en el esófago o del

propio ACE en etapas tempranas. La única estrategia mundialmente aceptada para reducir el número de casos nuevos de ACE es la detección oportuna de EB y su vigilancia en el tiempo.

¿EN QUIÉN Y CÓMO BUSCAR ESÓFAGO DE BARRETT?

De entrada, la búsqueda de esófago de Barrett continúa siendo un tema de controversia ante la falla para lograr una verdadera disminución en la mortalidad del ACE en forma objetiva (2), y debe indicarse sólo en aquellos pacientes con factores de riesgo para desarrollar EB. Los factores de riesgo más reconocidos son el sexo masculino, la edad mayor a 50 años, la etnia caucásica y la presencia de ERGE de más de 5 años de evolución. Aplicando estos factores de riesgo en una hipotética población de hombres caucásicos de 50 años con historia de ERGE en donde se asuma que la prevalencia de EB en esa población sea del 8%, para lograr salvar un año de vida el costo de la vigilancia endoscópica en el tiempo será de aproximadamente \$22,200.00 dólares americanos. Con este cálculo queda de manifiesto que la decisión de a quién someter a estos protocolos de escrutinio debe ser tomada con cuidado.

Si sólo se toman en cuenta los síntomas de ERGE y el tiempo de evolución de estos para tratar de justificar la aplicación de programas de escrutinio, los resultados pueden ser muy desalentadores. En todo Estados Unidos se realizan aproximadamente 7 millones de estudios endoscópicos cada año con un 29% de ellos por síntomas de ERGE, lo que resulta en un costo de más de 1.5 billones de dólares americanos anuales. Sólo en la administración del servicio médico a Veteranos en ese país aproximadamente 150,000 personas reciben el diagnóstico de ERGE cada año; aproximadamente el 16% de ellos son sometidos a estudio endoscópico y menos del 1% resultan con ACE. De hecho, menos del 15% de los pacientes portadores de ACE habían tenido un estudio endoscópico previamente a su diagnóstico (16).

Para tratar de ayudar al médico en decidir qué pacientes deben ser sometidos a endoscopía para encontrar EB se han intentado desarrollar herramientas clínicas de cálculo como la M-BORET (Michigan Barrett Oesophagus pREdiction Tool) (17) que toma en cuenta la edad, el índice cintura-cadera, la frecuencia de ERGE y el consumo de tabaco y que, dependiendo de la prevalencia del EB en

una población específica puede tener diferentes sensibilidades y especificidades para la prueba. Por ejemplo, en una población cuya prevalencia del EB sea del 7%, la sensibilidad será del 81% y la especificidad del 56%, al aumentar la prevalencia a 11% la sensibilidad baja a 52% y la especificidad sube a 80%, finalmente cuando la prevalencia es del 17% la sensibilidad cae hasta un 25% y la especificidad sube hasta 93%. Sin embargo, esta herramienta requiere de más estudios para su validación y, aunque los autores comentan sobre la realización futura de estos estudios también aceptan que el factor de raza caucásica en el estudio germinal es muy difícil de eliminar.

El método ideal, no sólo para diagnosticar, sino para llevar a cabo la vigilancia del Barrett en el tiempo debe tener una alta sensibilidad, ser relativamente económico, reproducible y fácil de realizar. Por estas características, la endoscopía es considerada actualmente como el estándar de oro para el diagnóstico del EB y ACE en etapas tempranas, sin embargo, su principal limitación es el aspecto de su costo-eficacia. Como veremos más adelante, los análisis específicos de costos para cada etapa del Barrett confirman esta aseveración.

Uno de los puntos más importantes a tomar en cuenta cuando se estudia a los pacientes con potencial EB es la apariencia endoscópica de la probable metaplasia y el sitio de donde se deben de tomar las biopsias para confirmar el diagnóstico. En una revisión endoscópica con insuflación mínima de aire, el límite proximal de los pliegues gástricos en la unión esófago-gástrica debe ser la referencia principal para analizar las características del epitelio distal del esófago. Cuando se identifica epitelio sospechoso de metaplasia, debe utilizarse algún sistema de calificación aprobado como la clasificación de Praga (18) para establecer su longitud a partir de esta referencia, determinando la extensión circunferencial (C) y la extensión máxima (M) en centímetros, así como los islotes independientes que sean identificados durante el estudio. Esta descripción permitirá evaluar en el tiempo el cambio, aumento, o regresión en su caso, de la metaplasia. Se recomienda tomar biopsias de los cuatro cuadrantes cada 2 cm a lo largo y ancho del epitelio metaplásico. Este protocolo de biopsia a pesar de ser el más recomendado y utilizado aún no ha sido validado en un metaanálisis (18). No hay que olvidar que el diagnóstico de EB es totalmente histológico con la presencia de metaplasia intestinal completa y que, una vez

confirmado el diagnóstico, el paciente deberá ser incluido en un protocolo de vigilancia.

¿QUÉ TECNOLOGÍA SE DEBE UTILIZAR PARA VIGILAR A LOS PACIENTES CON ESÓFAGO DE BARRETT?

La vigilancia del EB en el tiempo implica el uso de endoscopía y la obtención de material histológico para determinar la existencia o no de displasia. Es el único método con la suficiente evidencia para ser recomendado (3). La tecnología más aceptada y utilizada es la endoscopía de luz blanca, ya sea de fibra óptica o con imagen digital, y que puede contar con las variantes de magnificación, alta resolución o filtros ópticos; sin embargo, estas variantes avanzadas de imagen ("cromoendoscopia virtual") no han demostrado hasta el momento ser superiores a un estudio cuidadoso del epitelio esofágico distal utilizando simplemente luz blanca. Lo que sí parece aumentar la capacidad para identificar el epitelio metaplásico es la endoscopía de alta resolución o alta definición.

Uno de los retos en la práctica diaria es lograr la adherencia de los pacientes a los programas de vigilancia endoscópica. En un intento por aumentar la aceptación para la realización de estos estudios por parte de los pacientes se han diseñado endoscopios ultradelgados (5 mm de diámetro) que pueden ser utilizados en el consultorio, sin sedación, con un poco de anestesia local y que además permiten tomar biopsias, aunque más pequeñas en tamaño que las obtenidas con la endoscopía convencional dado el calibre del canal de trabajo de estos equipos. A pesar de que se han reportado acuerdos moderados interobservador ($\kappa = 0.59$) con el uso de cualquiera de estos dos tipos de equipos por el momento no hay evidencia suficiente para reemplazar la endoscopía convencional por la ultradelgada (5).

Otro de los esfuerzos para tratar de desarrollar la mejor herramienta posible en la vigilancia del EB es un instrumento de muy bajo diámetro conocido como endoscopio de fibra única. Como su nombre lo indica, consiste en una sola fibra óptica de 1.6 mm de diámetro que utiliza una fuente laser para iluminar el esófago. Esta fibra gira rápidamente para crear una imagen rasterizada (una imagen convertida a pixeles) de la mucosa esofágica. Su limitante principal es que no permite tomar biopsias. Otra tecnología es la llamada endomicroscopía láser de volumen que utiliza la tomografía de cohe-

rencia óptica en un catéter con frecuencia óptica giratoria colocado dentro de un balón para obtener reconstrucciones microscópicas de grandes superficies del epitelio esofágico con una profundidad de 2 mm. La ventaja de esta tecnología es que puede detectar la displasia *in vivo* y permite dirigir el sitio para la toma de biopsias. Es una tecnología muy costosa y aún no reúne el sustento suficiente para ser recomendada en forma general (19).

En otro aspecto de la vigilancia, además de la toma convencional de biopsias del epitelio metaplásico, se ha sugerido la utilización de técnicas de citología durante la endoscopía. El argumento principal para la utilización de esta técnica es que permite estudiar una mayor superficie epitelial y, por ende, mayor cantidad de células, sobre todo las displásicas que muestran tendencia a estar “más libres” que las células epiteliales normales, esto sin dejar de lado que el cepillado esofágico permite reducir los costos de la vigilancia. Se ha reportado que los hallazgos del análisis citológico pueden tener una concordancia de entre el 70% al 80% con los hallazgos del análisis histológico de las biopsias, con una sensibilidad de más del 80% y especificidad del 95% para identificar la displasia de alto grado y el cáncer (20). En base a estos argumentos, se alentó el desarrollo de una técnica de cepillado biopsia asistida por computadora conocida como EndoCDX. Esta técnica utiliza un cepillo más rígido que permite obtener verdaderas tiras de mucosa esofágica con algo más de profundidad que la pinza de biopsia convencional. El tejido obtenido es enviado a un centro de proceso y revisión por computadora que brinda información a un patólogo experto para identificar anomalías celulares y estructurales. En dos estudios prospectivos la utilización de esta tecnología aumentó la capacidad para el diagnóstico de Barrett en 70% y de displasia en un 87% (21, 22). Sin embargo, por el momento aún no hay evidencia suficiente para apoyar esta tecnología en forma generalizada, es costosa y se sigue necesitando una endoscopía y un patólogo experto que además debe estar entrenado para trabajar con el programa de la computadora.

Finalmente, también se han desarrollado técnicas que no requieren de una endoscopía para la obtención de células. Los resultados más alentadores son los obtenidos con la llamada citoesponja (Cytosponge), que consiste en una malla de espuma de aproximadamente 30mm de diámetro que se encuentra comprimida en una cápsula de gelatina. La cápsula es deglutida por el paciente y

después de 5 minutos, una vez que la esponja se ha expandido, es retraída a través de un hilo obteniendo gran cantidad de células a su paso por el esófago. En un estudio de más de 500 pacientes con ERGE la citoesponja pudo detectar EB con una sensibilidad del 73% en longitudes de más de 1cm y de 90% en longitudes de más de 2cm (23-25). Sin embargo, dada la baja prevalencia de EB en la cohorte de este estudio (3%), los resultados no fueron suficientes para poder determinar la certeza diagnóstica de la prueba.

¿CUÁL ES EL MEJOR PROTOCOLO PARA VIGILAR A ESTOS PACIENTES?

Existen numerosos trabajos que apoyan la vigilancia endoscópica del esófago de Barrett. Uno de los estudios más recientes, realizado en 15 hospitales de Holanda, incluyó 783 pacientes con EB de al menos 2cm de longitud con un seguimiento de 3 años. De estos pacientes, 53 (6.8%) desarrollaron displasia de alto grado (DAG) o ACE para una incidencia de 1.2 por 100,000 persona-años. De estos 53, el 66% fue clasificado como etapa 0, 26% como etapa 1 y 8% como etapa 2. Este grupo fue comparado con un grupo de pacientes portadores de cáncer esofágico diagnosticados en la población general holandesa en el periodo de 2004 a 2012. De estos, 1% fueron etapa 0, 14% etapa 1, 16% etapa 2, 23% etapa 3 y 46% etapa 4. La diferencia entre las etapas de los cánceres encontrados en ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p<0.001$). Los autores concluyen que la vigilancia endoscópica regular del EB permite la detección del ACE en etapas más tempranas potencialmente curables (26).

En cuanto a los protocolos de vigilancia, el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) recomienda que las primeras dos endoscopías se realicen en un periodo de un año. Si no hay displasia, el intervalo de vigilancia se aumenta a 3 años. Si se llega a encontrar displasia de bajo grado (DBG) el intervalo se reduce a cada 6 meses. Sin embargo, esta recomendación fue basada en estudios de cohorte con un bajo nivel de evidencia, así como en opiniones de expertos.

Por su parte, la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG) recomienda que en un EB menor a 3 cm primero se repita la endoscopía para confirmar el diagnóstico. Si la segunda serie de biopsias descarta la presencia del EB el paciente debe salir de cualquier programa de vigilancia. En aquellos que se confirme la metaplasia intestinal,

sin displasia, la endoscopía debe repetirse cada 3 a 5 años. Para los pacientes con EB de longitud mayor a 3 cm la vigilancia debe ser cada 2 a 3 años. En el caso de los pacientes que tengan displasia o no haya definición para el diagnóstico de esta, se debe dar tratamiento médico y repetir la endoscopía a los 6 meses para evitar el riesgo de falsos positivos en un epitelio con inflamación intensa. Si en la endoscopía de control se descarta la displasia, el paciente entra al protocolo convencional de EB. Si se confirma la displasia el intervalo de vigilancia debe ser de 6 meses (3).

Finalmente, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda realizar la vigilancia solamente en pacientes con EB. Para aquellos que no muestren displasia el intervalo debe ser cada 3 a 5 años. En la DBG se recomienda cada 6 a 12 meses y en la DAG, si no hay tratamiento endoscópico de por medio, cada 3 meses (1).

¿Cuál de estas estrategias es la mejor y más costo-efectiva? Un estudio reciente e interesante que analizó el costo-eficacia de diferentes estrategias de vigilancia del EB puede ayudar a contestar esta pregunta. Fue realizado por el grupo de la Dra. Kastelein (27) en 15 hospitales de Holanda en el cual se incluyeron 714 pacientes (73% hombres con edad promedio de 61 años) con EB de longitud de al menos 4 cm y vigilancia promedio de 6 años reuniendo un total de 3992 persona-años. El 74% de los pacientes tenían diagnóstico previo de EB de al menos 5 años. Se evaluaron 16 diferentes estrategias de vigilancia. La primera estrategia consistió en realizar endoscopía a pacientes con disfagia o pirosis intensa con esofagectomía y quimio-radioterapia neoadyuvante por AEC sin más vigilancia, mientras que las otras 15 estrategias consistieron en revisiones con diferentes intervalos entre 1 y 5 años para pacientes con EB o DBG y tratamiento endoscópico o quirúrgico para pacientes con DAG o ACE. Los tratamientos para pacientes con DAG o ACE temprano consistieron en radiofrecuencia, resección mucosa endoscópica seguida de radiofrecuencia o esofagectomía con quimio-radioterapia neoadyuvante. Al inicio del estudio el 85% de los pacientes tenían EB y el 15% DBG. En los pacientes con EB la progresión a DBG fue de 6% por año, en los pacientes con DBG la progresión a DAG o ACE temprano fue de 13% con una regresión a EB en el 57% de los casos. Después del análisis, la tasa real de transición por año fue de 2.4% de EB a DBG, de 4.3% de DBG a DAG o ACE temprano y de 25% de DAG o ACE

temprano a ACE avanzado. La tasa de incidencia para DAG o ACE a partir de EB fue estimada en 0.1% por año y de 4.9% para DBG. En los pacientes con esófago de Barrett el costo de no realizar ningún tipo de vigilancia fue de € 5,695.00 para 12.2 años de vida ajustados a calidad (QALY). La vigilancia cada 5 años con Radiofrecuencia para DAG o ACE temprano y esofagectomía para ACE avanzado aumentaron la expectativa de vida 0.25 QALY con un incremento en los costos de € 1,324.00. La vigilancia cada 4 años resultó en un aumento de 0.02 QALY y un incremento en costos de € 802.00. Con este análisis se establece que las estrategias de vigilancia con intervalos menores a 4 años generan costos más altos con una pobre o nula ganancia en QALY.

Uno de los principales problemas con los estudios de vigilancia del EB es que evalúan su eficacia en términos de sobrevida del ACE. En esta era endoscópica, la presencia de DBG y DAG puede ser tratada ofreciendo una mayor sobrevida a los pacientes con estos tipos de lesiones. La realidad es que del 60 - 67% de los pacientes que siguen de manera correcta y sistemática un programa de vigilancia y que progresan a ACE nunca tuvieron un diagnóstico de DAG y del 30% al 54% nunca tuvieron diagnóstico de DBG (16).

COMENTARIOS FINALES

No hay duda de la relación estrecha que existe entre la presencia de esófago de Barrett y el riesgo para desarrollar adenocarcinoma del esófago. Afortunadamente, la tasa de progresión es baja y se establece entre 0.1 a 0.5% por año. A pesar de esta baja tasa, el número de ACE en el mundo y en México continúa con una línea ascendente, debido probablemente a que un porcentaje nada despreciable de pacientes no tienen síntomas de ERGE para motivar su estudio formal. Los esfuerzos para investigar la presencia de esófago de Barrett deben ser enfocados a la población de alto riesgo. Los factores de riesgo reconocidos para desarrollar EB son el sexo masculino, edad mayor a 50 años, raza blanca, tabaquismo, obesidad, hernia hiatal y obviamente la presencia de ERGE de al menos 5 años de evolución.

Uno de los aspectos más importantes para hacer eficiente el escrutinio de este grupo de pacientes es el correcto diagnóstico no sólo de la presencia de metaplasia intestinal completa sino de la presencia de displasia en ella, ya que de esto depende la inclusión de los pacientes en los protocolos de

vigilancia endoscópica. Idealmente, el material histológico debe ser revisado por un patólogo con experiencia y los casos de duda, solicitar la revisión de un segundo patólogo. Hasta el momento la estrategia más recomendada por su costo-eficacia es la realización de endoscopía, preferentemente de alta resolución, con toma de biopsias en los cuatro cuadrantes del esófago con distancia de 2cm entre cada biopsia. En caso de no encontrar displasia y para longitudes de EB menores de 3 cm se recomienda un intervalo de vigilancia de 5 años mientras que para longitudes mayores a 3 cm el intervalo podrá ser de 3 años. En el caso de diagnosticar DBG se debe instalar tratamiento intenso con Inhibidores de la Bomba de Protones y revisar al paciente en 6 meses. Si las biopsias confirman la presencia de displasia, idealmente deben ser revisadas por un segundo patólogo que, de coincidir en el diagnóstico, establece el intervalo de vigilancia en 6 meses. En caso de displasia de alto

grado o ACE temprano, en los centros de referencia en donde se cuente con el recurso y experiencia de tratamiento endoscópico, sea radiofrecuencia o resección mucosa con quimio-radioterapia neoadyuvante, la vigilancia de seguimiento puede ser realizada con un intervalo de 5 años. Si no se realiza ningún tratamiento endoscópico, el intervalo deberá ser entonces de 3 meses.

Más que el tipo de estrategia o protocolo de vigilancia a utilizar, tomando en consideración los recursos de cada región y la experiencia de los endoscopistas y patólogos, los factores más importantes a tomar en cuenta para lograr el éxito en reducir la progresión del EB hacia ACE son la correcta identificación de los factores de riesgo en los pacientes susceptibles, el apego estricto al tratamiento de la ERGE y el compromiso de los pacientes y los médicos a la vigilancia de su enfermedad en el tiempo.

REFERENCIAS

1. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterology Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091.
2. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797.
3. Fitzgerald RC, Di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42.
4. Fransworth AE. Adenocarcinoma in a Barrett oesophagus. *Med J Aust* 1975; 1: 470-2.
5. Di Pietro M, Chan D, Fitzgerald R, et al. Screening for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015; 148: 912-923.
6. Connor MJ, Weston AP, Mayo MS, et al. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in patients undergoing upper endoscopy for dyspepsia in a VA population. *Dig Dis Sci* 2010; 49:920-4.
7. Carmona-Sánchez R, Solana-Sentíes S, Esmer-Sánchez D, et al. Prevalencia de esófago de Barrett en pacientes no seleccionados sometidos a esofagogastroduodenoscopia y factores de riesgo asociados. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70: 6-13.
8. Trujillo-Benavides OE, Baltazar-Montúfar P, Angeles-Garay U, et al. Association between symptomatic gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70: 14-19.
9. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002; 122():26-33.
10. Eloubeidi MA, Mason AC, Desmond RA, et al. Temporal trends (1973-1997) in survival of patients with esophageal adenocarcinoma in the United States: a glimmer of hope? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1627-33.
11. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end results program. Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>
12. Loaeza-del Castillo A, Villalobos-Pérez JJ. Estudio de 30 años sobre el cambio en la frecuencia de carcinoma epidermoide esofágico, adenocarcinoma esofágica y adenocarcinoma de la unión esofagogastrica. *Rev gastroenterol Mex* 2008; 73: 11-16.

13. Hvid-Jensen F, Pedersen F, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365:1375-83.
14. Bhat S, Coleman HG, Youdes F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1049-57.
15. Thrift AP, Whiteman DC. The incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise: analysis of period and birth cohort effects on recent trends. *Ann Oncol* 2012; 23:3155-3162.
16. Rubenstein JH, Thrift AP. Risk factors and populations at risk: Selection of patients for screening for Barrett's oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 41-50.
17. Rubenstein JH, Morgenstern H, Appelman H, et al. Prediction of Barrett's esophagus among men. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:353-362.
18. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C&M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-9.
19. Gatenby P, Soon Y. Barrett's oesophagus: Evidence fromn the current meta-analyses. *World J Gas-trointest Pathophysiol* 2014; 5:178-187.
20. Yun SH, Tearney GJ, Vakoc BJ, et al. Comprehensive volumetric coherence tomography in vivo. *Nat Med* 2006; 12: 1429-1433.
21. Kumaravel A, Lopez R, Brainard J, et al. Brush cytology vs endoscopic biopsy for the surveillance of Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2010; 42:800-805.
22. Anandasabapathy S, Sontag S, Graham DY, et al. Computer-assisted brush-biopsy analysis for the detection of displasia in a high-risk Barrett's esophagus surveillance population. *Dig Dis Sci* 2011; 56:761-766.
23. Johanson JF, Frakes J, Eisen D. Computer-assisted analysis of abrasive transepithelial brush biopsies increases the effectiveness of esophageal screening: a multicenter prospective clinical trial by the EndoCDx Collaborative Group. *Dig Dis Sci* 2011; 56:767-772.
24. Benaglia T, Sharples LF, Fitzgerald RC, et al. Health benefits and cost effectiveness of endoscopic and nonendoscopic cytosponge screening for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013; 144:62-73.
25. Kadri SR, Lao-Sirieix P, O'Donovan M, et al. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic scree ning test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ* 2010; 341:c4372.
26. Kastelein F, van Olphen SH, Steyerberg EW, et al. Impact of surveillance for Barrett's esophagus on tumour stage and survival of patients with neoplastic progression. *Gut*. 2016; 65: 548-54.
27. Kastelein F, van Olphen SH, Steyerberg EW, et al. Surveillance in patients with long-segment Barre tt's oesophagus: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2015; 64:864-871.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes frases es correcta en relación con la progresión de esófago de Barrett a adenocarcinoma esofágico?
 - a) Más de la mitad de los pacientes con Barrett desarrollan adenocarcinoma con el paso del tiempo.
 - b) La transformación de Barrett a adenocarcinoma es más frecuente ahora que hace una década.
 - c) La transformación de Barrett a adenocarcinoma es más frecuente en mujeres
 - d) La transformación real de esófago de Barrett en adenocarcinoma es de 0.1% a 0.5% por año.
2. ¿Cuáles de los siguientes son factores reconocidos para el desarrollo de esófago de Barrett?
 - a) Historia familiar de cáncer de esófago y dispepsia crónica
 - b) Sexo masculino y edad mayor a 50 años
 - c) Infección por Helicobacter pylori y síntomas típicos de reflujo GE
 - d) Etnia caucásica y la presencia de ERGE de más de 2 años de evolución
3. De acuerdo con la mayoría de las recomendaciones ¿en cuánto tiempo se debe hacer una nueva endoscopía y biopsias para vigilancia en un paciente con esófago de Barrett confirmado sin displasia?
 - a) En 3 años
 - b) En un año
 - c) En 6 meses
 - d) No requiere vigilancia

Mitos y realidades sobre los efectos indeseables de los inhibidores de bomba de protones

Dra. Alejandra Noble Lugo

Hospital Español, Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- Se han descrito múltiples efectos indeseables asociados al uso crónico de inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- La evidencia de eventos adversos de IBP frecuentemente procede de estudios observacionales o de baja calidad (con múltiples sesgos).
- La aplicación de los Criterios de Hill para establecer causalidad es muy útil para analizar objetivamente la evidencia disponible y distinguir entre asociación y causalidad.
- Los beneficios de IBP superan claramente sus riesgos potenciales cuando se utilizan para indicaciones apropiadas y en dosis adecuadas.
- Idealmente se deben usar IBP a la menor dosis y por el menor tiempo posible, así como revalorar periódicamente la necesidad de continuar su uso.

GENERALIDADES

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) es uno de los grupos de medicamentos más recetados a nivel mundial, tanto en forma ambulatoria como en pacientes hospitalizados (1, 2). En general se les considera como medicamentos muy seguros y con escasos efectos adversos, sin embargo, en los últimos años diversos estudios han reportado numerosos efectos indeseables particularmente asociados al uso crónico de IBP (1).

EFFECTOS RELACIONADOS CON INHIBICIÓN ÁCIDA POR IBP. EFECTOS ASOCIADOS AL EFECTO TRÓFICO DE LA GASTRINA

La inhibición prolongada de ácido por IBP genera un estado de hipergastrinemia que puede

tener un efecto trófico a nivel gastrointestinal favoreciendo la aparición de neoplasias tanto malignas como no malignas.

Neoplasias gastrointestinales malignas. Se ha especulado acerca de la posibilidad de que los IBP se asocien con carcinogénesis especialmente en los casos de cáncer gástrico, tumores carcinoides y cáncer de colon. Esta relación ha sido ampliamente estudiada en modelos murinos que mostraron inicialmente un riesgo incrementado de desarrollo de neoplasias, sin embargo, en humanos esta relación es menos evidente (1).

Cáncer gástrico (CaG). Diversos estudios han buscado establecer si existe una relación de causalidad entre CaG y uso de IBP. Aun cuando estudios observacionales a gran escala han encontrado un discreto incremento en la presencia de CaG entre consumidores crónicos de IBP, se debe tomar en cuenta la posibilidad de sesgo protopático, es decir, que los pacientes ya tuvieran neoplasia gástrica previo al uso de IBP. Un estado de hipoclorhidria favorece la sobre población por *Helicobacter pylori* (*Hp*) que es un factor reconocido para desarrollo de cáncer gástrico a través de la secuencia atrofia-metaplasia-displasia. La interacción *Hp* con IBP puede causar gastritis más severa en períodos más cortos (1). Los estudios SOPRAN y LOTUS con seguimientos de hasta 12 años en pacientes con IBP, no reportaron un aumento en el número de casos de CaG (3). Una revisión sistemática de Song y cols. no encontró un incremento en el riesgo de lesiones gástricas displásicas o neoplásicas ni evidencia de que se acelere la progresión de lesiones premalignas por uso crónico de IBP (más de 6 meses) al compararlos con no usuarios (4); tampoco reporta un riesgo incrementado el estudio de

Schneider y cols. realizado a petición de la agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) (1).

Carcinoides gástricos. La hipergastrinemia puede estimular células tipo enterocromafines (ECL) y por lo tanto el desarrollo de tumores ECL o cambios displásicos. A pesar de que este hallazgo se ha documentado en modelos murinos, en el caso de humanos se reporta aumento en la prevalencia de hiperplasia de ECL sin desarrollo de tumores neuroendocrinos (1). Una revisión sistemática de Lundell y cols. analizó los efectos de IBP a largo plazo sobre los niveles séricos de gastrina y la histología gástrica sin encontrar evidencia de desarrollo de tumores neuroendocrinos ni adenocarcinoma gástrico (5).

Cáncer de colon (CCR). Se ha demostrado que la hipergastrinemia puede llevar a desarrollo de adenomas y CCR; sin embargo, estudios clínicos a gran escala no han encontrado evidencia de riesgo aumentado de CCR incluso en exposición a IBP por más de 5 años (1).

Pólips gástricos. El uso de IBP parece ser el mayor factor de riesgo para aparición de pólipos de glándulas fúndicas (PGF). Los IBP se han asociado incremento de riesgo de PGF de dos veces en los primeros 1-5 años y de cuatro veces a más de 5 años de uso. Así, el riesgo de PGF esporádicos se incrementa con el uso prolongado de IBP y aumenta a mayor tiempo de uso, pero no parece asociarse a mayor riesgo en usuarios de IBP a corto plazo. La evolución de PGF hacia displasia parece ser extremadamente rara por lo que no se recomienda vigilancia endoscópica, contrario a la recomendación en PGF relacionados con síndrome de poliposis familiar adenomatosa (1).

INFECCIONES ASOCIADAS CON USO DE IBP

La acidez gástrica constituye una línea de defensa local en contra de los patógenos ingeridos, por lo que la inhibición ácida por IBP altera la composición microbiana intestinal favoreciendo disbiosis y colonización intestinal ascendente, lo que a su vez incrementa la susceptibilidad a infecciones (1).

Sobrepopulación bacteriana (SPB). Se ha reportado que los IBP favorecen SPB. Un metaanálisis de 11 estudios de Lo y cols. reportan incremento en SPB en sujetos tratados con IBP ($RM=2.28$), pero esta relación solo ha sido demostrada cuando el diagnóstico de SPB se realiza con una prueba más sensible y específica como es el cultivo

de aspirado duodenal o yeyuno, siendo menos evidente cuando se utiliza la prueba de glucosa-hidrógeno espirado (1-3).

Infecciones gastrointestinales. La supresión ácida y la disbiosis que favorece la ingesta de IBP pueden aumentar el riesgo de infecciones enterales. Se ha reportado un aumento de infecciones por *Salmonella* (HR 1.2) y *Campylobacter* (HR 1.46) en uso crónico de IBP. Los estudios clínicos a este respecto han reportado resultados controversiales (1, 3).

Infección por *Clostridium difficile* (I-Cd). Se ha especulado que la aclorhidria gástrica favorece la supervivencia de esporas de *C. difficile* lo cual, asociado con disbiosis, incrementa el riesgo de I-Cd, lo cual es especialmente relevante dada la morbilidad asociada y la relevancia por su impacto a nivel de salud pública (6). Un metaanálisis de Kwork y cols. reportó que en sujetos bajo tratamiento con IBP hay un riesgo incrementado de presentar I-Cd incidente ($RM=1.7$) como también recurrente ($RM=2.5$) (1,2,6,7). Aunque los IBP no modifican el pH a nivel del colon, la disbiosis que generan incrementa en sujetos sanos la cantidad de *C. difficile* en materia fecal después de 4-8 semanas de IBP. A pesar de que este efecto no es tan relevante como ocurre con los antibióticos, puede ser importante en poblaciones vulnerables como niños o población geriátrica (3).

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE). El uso de IBP se asocia con disbiosis y altera la permeabilidad intestinal favoreciendo la translocación bacteriana a través de la pared intestinal en pacientes con cirrosis y ascitis, por lo que constituye un factor predisponente para PBE (3). Un metaanálisis de Xu y cols. reportó un riesgo incrementado de PBE en pacientes cirróticos con ascitis ($RM=2.17$) así como también un aumento en el riesgo global infecciones bacterianas en estos pacientes ($RM=1.98$) (8). Recientemente algunos estudios han reportado que los IBP se asocian con encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis debido a que los IBP causan disbiosis, hipomagnesemia y deficiencia de vitamina B_{12} , todos ellos factores que pueden participar en la aparición de encefalopatía hepática (9). Por otra parte, algunos estudios han relacionado los IBP con riesgo de mortalidad incrementado en pacientes con cirrosis (1). El factor predominante que determina el riesgo de infección en pacientes con cirrosis es el estadio de su enfermedad, con un riesgo tres veces mayor en pacientes Child B y C en comparación con los Child A (7).

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Se ha considerado que los IBP constituyen un factor de riesgo que favorece la NAC a través de la modificación de la microbiota gástrica y de cavidad oral seguida de microaspiración hacia los pulmones. Ha llamado la atención que el riesgo se presenta principalmente en los pacientes con inicio reciente de IBP (RM= 2.1) más que con uso crónico de los mismos (RM 1.49) (7). Esta situación puede estar relacionada con un sesgo protopático, es decir, que el diagnóstico de neumonía puede haber estado presente de manera subyacente y ser preexistente al inicio de los IBP e incluso que los síntomas para los que se administró el IBP hayan sido causados por la propia neumonía (3,6). El estudio OBERON (aleatorizado comparado con placebo con seguimiento a 26 semanas) no encontró un riesgo mayor de neumonía en usuarios de IBP al compararlos con placebo (3). La evidencia de esta relación es de calidad muy pobre y controversial, con un riesgo bajo de esta asociación misma que pareciera solamente ser relevante a corto plazo sin existir una explicación convincente para este hecho (1, 7).

DEFICIENCIAS EN LA ABSORCIÓN DE MICRONUTRIENTES

La acidez gástrica es importante para permitir la absorción de diversos micronutrientes, por lo que la inhibición de la misma a través de IBP puede condicionar deficiencias de los mismos (3).

Deficiencia de hierro. La inhibición de la acidez gástrica pudiera reducir la absorción de hierro favoreciendo la aparición de anemia ferropénica; sin embargo, la evidencia procede de estudios observacionales de muy baja calidad (1).

Deficiencia de vitamina B₁₂. La vitamina B₁₂ juega un papel fundamental en la síntesis de mielina y en diversas etapas de la mielopoyesis por lo que su deficiencia podría causar anemia y déficit neurológico (7). La vitamina B₁₂ requiere pH gástrico menor de 4 para liberarse de los productos de la dieta a nivel gástrico y posteriormente unirse al factor R (no absorbible) del cual se libera en íleon terminal para ser absorbida al unirse con el factor intrínseco. Al afectar este metabolismo, la inhibición de la acidez gástrica puede llevar a su malabsorción. El análisis de diversos estudios reporta resultados contradictorios (1). Lam y colaboradores informan los resultados de un estudio de casos y controles de 25,956 individuos con deficiencia de vitamina B₁₂ comparados con 184,199

controles sanos informando riesgo de malabsorción (RR=1.65) asociado con exposición a IBP cuando estos se utilizan por más de 2 años (7). Por otra parte, dos estudios sobre efectos indeseables por IBP a largo plazo, los estudios LOTUS (con seguimiento a 4 años) y SOPRAN (con seguimiento a 12 años) no reportaron diferencias en los niveles séricos de vitamina B₁₂ en individuos tratados con IBP (7). La FDA emitió una alerta de clase para IBP informando el riesgo de presentar deficiencia de vitamina B₁₂ asociado al uso prolongado de IBP por más de 3 años (6).

Hipomagnesemia. Los niveles séricos de magnesio dependen del equilibrio entre la absorción intestinal y la excreción renal (7). Desde 2006 se han reportado casos de hipomagnesemia severa relacionados con la ingesta de IBP (3). Una revisión sistemática y metaanálisis de Cheungpasitporn y cols. que incluyó 109,798 pacientes, reportó un RR 1.43 de hipomagnesemia por IBP. Los autores destacan que la hipomagnesemia no ocurre en todos los pacientes expuestos a IBP pero que este efecto indeseable debe ser considerado en pacientes con baja ingesta de magnesio y desnutrición, malabsorción intestinal y uso de diuréticos; aunque aclaran que sus resultados demuestran una asociación y no una relación causal por las limitaciones inherentes de los trabajos analizados, hacen un llamado de atención al uso cauteloso de IBP (10). Por este motivo en 2011 la FDA emitió una alerta respecto a hipomagnesemia asociada con IBP y recomienda monitorización periódica de los niveles de magnesio en uso prolongado de IBP, especialmente en pacientes con factores de riesgo para hipomagnesemia (1, 3, 6). Por la rara frecuencia de estos casos a pesar de la elevada frecuencia del uso de IBP, se considera que puede tratarse de una reacción idiosincrática (3). Esta alteración puede revertirse tras 1-2 semanas de suspender el medicamento y recurrir al reiniciarlo (1).

Malabsorción de calcio e incremento de fracturas óseas. La absorción de calcio se reduce significativamente en presencia de aclorhidria y parece afectar más a los suplementos de calcio, especialmente carbonato de calcio, permitiendo mejor absorción de suplementos de citrato de calcio y con mínima afección al calcio de la dieta. Aunado a la absorción deficiente de calcio, la deficiencia de vitamina B₁₂ aumenta los niveles de homocisteína la cual reduce la actividad osteoblástica afectando la formación y fortaleza óseas. Adicional a estos factores, la gastrina induce hiperplasia parotídea que

altera el metabolismo óseo del calcio (1, 3). Estas alteraciones predisponen al desarrollo de fracturas óseas. En 2006 un estudio de casos y controles con más de 13,000 pacientes tratados con IBP más de un año, informó un incremento en el riesgo de fractura de cadera ($RM=1.44$) (6). Aun cuando diversos estudios han encontrado una asociación modesta entre fracturas y uso de IBP ($RM 1.24-1.33$), existen numerosos factores que impiden la adecuada interpretación de resultados por la heterogeneidad de los estudios y la dificultad para descartar todos los confusores residuales (1, 2). Los IBP se han relacionado con densidad mineral ósea disminuida a nivel trabecular pero no así a nivel cortical (3). Los estudios LOTUS y SOPRAN antes referidos no encontraron un riesgo incrementado de fracturas en pacientes bajo tratamiento a largo plazo con IBP (7). A pesar de que la información no es concluyente respecto a esta asociación, en 2010 la FDA emitió una alerta respecto al probable aumento en el riesgo de fracturas de muñeca, cadera y columna en pacientes que utilizan dosis altas (más de un IBP al día) o prolongadas (más de 1 año) de IBP (2,6). La evidencia disponible actualmente no permite recomendar la suspensión de IBP para disminuir el riesgo potencial de fracturas (7).

OTROS EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DE IBP

Interacciones medicamentosas. La mayoría de las interacciones medicamentosas se deben a absorción inadecuada por aclorhidria o bien a inhibición competitiva a través del metabolismo hepático de los fármacos a nivel de citocromo P450 (7).

Infarto agudo al miocardio (IAM) por interacción de IBP con clopidogrel. Ha sido uno de los eventos adversos potenciales más estudiados en los últimos años. Los pacientes con síndrome coronario agudo y angioplastia percutánea con endoprótesis bajo tratamiento con doble esquema antiagregante plaquetario (clopidogrel con aspirina) frecuentemente reciben gastroprotección con IBP. Se ha descrito *in vitro* que la administración simultánea de IBP y clopidogrel causa una inhibición competitiva de IBP con clopidogrel a nivel de la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450, lo cual impediría la biotransformación de clopidogrel en su metabolito activo disminuyendo su efecto antiagregante plaquetario. Esta inhibición competitiva parece ser especialmente importante en el caso de omeprazol. Por este motivo en 2009 la FDA reco-

mendó evitar ambos compuestos de manera simultánea. Independientemente de la preocupación inicial respecto a esta interacción medicamentosa, los estudios *in vivo* no han logrado demostrar de manera concluyente un aumento en el riesgo cardiovascular por trombosis que se traduzca en eventos adversos clínicamente significativos (6). Numerosos estudios han descrito riesgo incrementado de fenómenos trombóticos en pacientes con IBP, pero cuando solamente se analizan estudios clínicos aleatorizados de alta calidad, no se aprecia un riesgo aumentado de eventos isquémicos ni mortalidad, mientras que el uso de IBP en este contexto sí disminuye significativamente el riesgo de hemorragia gastrointestinal (1). Debido a la trascendencia y a magnitud de las implicaciones de este evento adverso, se han llevado a cabo numerosos análisis de estudios a gran escala como COGENT y TRITON-TIMI entre otros, en los cuales no se encontró evidencia de un incremento significativo de eventos cardiovasculares adversos en pacientes tratados con IBP. El estudio PLATO reportó un leve incremento en el riesgo de pacientes bajo tratamiento con IBP, pero también con aquellos tratados con antagonistas de receptores H2 (7). Debido a que la mayoría de los estudios con reportes de eventos adversos son observacionales, esto parece sugerir que el IBP podría ser un marcador de riesgo incrementado más que la causa directa de un efecto adverso cardiovascular (1). Un metaanálisis reciente de 39 estudios y 214,851 pacientes de los cuales 73,731 (34.3%) recibieron IBP simultáneamente con clopidogrel no encontró diferencias significativas en mortalidad ni en eventos isquémicos entre los usuarios de IBP y aquellos que no los utilizaron. Adicionalmente aquellos que recibieron IBP tuvieron un riesgo significativamente menor de presentar hemorragia gastrointestinal (11). Algunos expertos han recomendado utilizar IBP con menor metabolismo por CYP2C19 o agentes antiplaquetarios no dependientes de esta enzima como ticagrelor o prasugrel. La separación temporal de la ingesta de IBP y clopidogrel no parece reducir la interacción medicamentosa (1). Existen también estudios que reportan riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM) independiente del uso de clopidogrel en sujetos tratados con IBP. El mecanismo fisiopatológico sugerido es el bloqueo de la sintetasa del óxido nítrico a nivel vascular lo cual favorecería espasmo vascular independientemente del clopidogrel; sin embargo, el estudio que plantea esta asociación tiene con-

fusores residuales ya que los individuos afectados parecen haber tenido un riesgo basal mayor para el desarrollo de IAM (3).

Interacciones con otros medicamentos:

Existen numerosos medicamentos que requieren un medio ácido para su adecuada absorción o que pueden tener interacción con IBP a nivel de citocromo P450. Las interacciones medicamentosas más relevantes se han descrito con los siguientes compuestos: metotrexate, digital, atazanivir, cinclosporina, warfarina, acenocoumarol, carbamecaina, diacepam, fenitoína, antimicóticos como itraconazol y ketoconazol, sofosbuvir y ledipasvir, entre otros (7, 9).

Colitis colagenosa. La colitis colagenosa es una variante de colitis microscópica que se caracteriza clínicamente por diarrea acuosa e histopatológicamente por la presencia de engrosamiento de la banda de colágena en el epitelio colónico. Los IBP son unos de los medicamentos que se han asociado con esta entidad, siendo lansoprazol el IBP mayormente implicado. Esta colitis puede ser reversible al suspender el IBP, pero suele presentarse recurrencia al reiniciar su empleo (9).

Nefropatía asociada a IBP. Los IBP se han relacionado con diversos tipos y grados de enfermedad renal como son: nefritis intersticial aguda (NIA), insuficiencia renal aguda (IRA) y enfermedad renal crónica (ERC) incluso hasta progresar a enfermedad renal crónica terminal (ERCT), siendo particularmente propensos a estas complicaciones los pacientes de edad avanzada (1, 3, 12). Los IBP son una de las causas más comunes de NIA la cual probablemente es un fenómeno idiosincrático (12). Se ha especulado que el IBP o sus metabolitos pudieran depositarse en la región túbulo-intersticial estimulando una respuesta inmune celular y desarrollo de fibrosis si el daño persiste. La NIA puede presentar regresión parcial o total si se suspende oportunamente el IBP y se administran esteroides, pero si persiste a lo largo del tiempo podría progresar a daño crónico; la exposición a IBP pudiera aumentar de esta manera la progresión a ERC o incluso a ERCT (1, 12-14). Debido a que la NIA se presenta como un efecto de clase, no se recomienda el retoo substitución por otro IBP (13). La revisión sistemática y metaanálisis de Nochaiwong y cols. (2037 estudios y casi 2.6 millones de personas; 20% tratados con IBP) reportó que el uso de IBP se asoció con un mayor riesgo de NIA ($RR=3.61$), IRA ($RR=1.44$), ERC ($RR=1.36$) y ERCT ($RR=1.42$) pero destaca que se trata de estudios observacionales

con magnitud de asociación baja, pero recomiendan precaución por la relevancia clínica potencial. Adicionalmente destacan la hipomagnesemia como un factor que en caso de estar presente favorece la progresión de daño renal (12). Se recomienda precaución al prescribir IBP en pacientes de edad avanzada, especialmente si tienen otros factores de riesgo para enfermedad renal (1).

Demencia. En los últimos años ha aparecido la preocupación sobre el posible incremento en la prevalencia de demencia en consumidores de IBP. Se ha demostrado en modelos murinos que los IBP aumentan la producción de β -amiloide y afecta su degradación por lisosomas de la microglia a través de la inhibición de las ATPasas tipo V que en condiciones normales degradan el β -amiloide. Lo anterior lleva a acumulo de β -amiloide en el cerebro semejante a lo observado en la enfermedad de Alzheimer (1). Un estudio longitudinal multicéntrico estudió la relación entre IBP y demencia en pacientes con edad de 75 años o más; encontró un riesgo incrementado de demencia en general ($CR=1.38$) y de enfermedad de Alzheimer en particular ($CR=1.44$) (15). El mismo grupo de investigadores llevó a cabo un estudio prospectivo de cohorte reportando un aumento en la incidencia de demencia ($CR=1.44$) (16). La revisión sistemática de 4 estudios encontró que mientras 3 de ellos apoyan la asociación antes referida, uno lo descarta. Los autores refieren que la evidencia disponible tiene múltiples limitaciones metodológicas y sesgos que impiden obtener una conclusión definitiva (17). Se requiere más evidencia, en particular de estudios clínicos aleatorizados que permita confirmar o descartar esta asociación (1).

EFFECTOS ADVERSOS POR IBP EN PACIENTES GERIÁTRICOS

Los pacientes geriátricos son especialmente vulnerables a presentar efectos indeseables relacionados con IBP y por ende mayor morbilidad y mortalidad. El 47% de los consumidores de IBP tienen 65 años o más y hasta el 63% de ellos se encuentran asintomáticos o no tienen indicaciones apropiadas para recibir estos medicamentos. Los individuos de edad avanzada son particularmente susceptibles a presentar eventos adversos ya que habitualmente tienen más comorbilidades y también se encuentran bajo tratamiento con otros medicamentos; la polifarmacia predispone a interacciones medicamentosas que pueden ser clíni-

camente significativas. Este grupo etario tiene un riesgo mayor de presentar los siguientes efectos indeseables asociados con IBP: fracturas, infección por *C. difficile*, deficiencia de vitamina B₁₂, nefropatía y demencia (18).

CRITERIOS DE HILL PARA DETERMINAR CAUSALIDAD

La interpretación de todas las asociaciones descritas entre uso de IBP y efectos indeseables potencialmente relacionados es compleja debido a que la mayoría de la evidencia procede de estudios epidemiológicos o estudios retrospectivos observacionales en los cuales la asignación de IBP no es al azar, sino que fue prescrita por condiciones específicas del paciente, muchas veces de alto riesgo para desarrollo de eventos adversos (19).

Ante la gran variedad de potenciales eventos adversos graves relacionados con los IBP, se requiere contar una herramienta que permita discernir de manera objetiva si la evidencia reportada se trata de una asociación o si puede ser realmente una relación causal. Los criterios de Hill son una herramienta útil que permite un análisis organizado y objetivo de la evidencia a través de 9 elementos que permiten determinar el grado y tipo de sesgos que puede tener la evidencia, particularmente aquella derivada de estudios epidemiológicos que suelen tener muchos sesgos y llevan a extrapolaciones erróneas atribuyendo causalidad donde no la hay (20). Los criterios de Hill se sintetizan en la tabla 1.

Aunque no forma parte de los criterios de Hill, la confusión residual es el factor más importante en relación con algunas de las supuestas asocia-

Tabla 1. Criterios de Hill para determinar Causalidad (20)

| CRITERIOS DE HILL (Elementos) | ¿CÓMO ANALIZARLO EN LOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS POR IBP? |
|----------------------------------|---|
| 1. Fuerza de asociación | <ul style="list-style-type: none"> • Valorar si la asociación es de suficiente magnitud • Es el elemento más importante para determinar causalidad (a menor fuerza de asociación, menor probabilidad de causalidad) • Debido a que la mayoría de los eventos reportados son multifactoriales, las asociaciones débiles pueden ser causadas por otro factor (confusor residual) • Las RM de 0.33-3 deben interpretarse como "en zona de sesgo potencial" |
| 2. Consistencia | <ul style="list-style-type: none"> • Los hallazgos de estudio deben ser reproducibles con diferentes tipos de diseño y grupos de pacientes |
| 3. Especificidad | <ul style="list-style-type: none"> • Determinar si el resultado descrito depende solo de exposición a IBP • Evitar sobreinterpretación o falsas alarmas |
| 4. Temporalidad | <ul style="list-style-type: none"> • Determinar si la exposición a IBP precede al evento reportado • Debe descartarse sesgo protopático o causalidad inversa, en el cual el IBP fue indicado como tratamiento para síntomas iniciales o inespecíficos del resultado descrito como evento adverso • Debe haber un periodo de "latencia" entre la administración del IBP y la aparición del evento adverso |
| 5. Gradiente biológico | <ul style="list-style-type: none"> • Observar si existe una relación directa con dosis y duración de IBP. En causalidad a mayor dosis o tiempo de exposición se espera un mayor efecto |
| 6. Plausibilidad biológica | <ul style="list-style-type: none"> • Analizar si existe base teórica racional de la asociación propuesta |
| 7. Coherencia | <ul style="list-style-type: none"> • Detectar si existen conflictos con conocimientos de la biología e historia natural de la enfermedad y los resultados clínicos o de laboratorio obtenidos |
| 8. Comprobación Experimental | <ul style="list-style-type: none"> • Determinar si la información obtenida se basó en estudios experimentales |
| 9. Analogía | <ul style="list-style-type: none"> • Valorar si la asociación tiene características similares a otras asociaciones causales • En el caso de IBP, si se considera que la causa es la inhibición de ácido, el antagonista de los receptores H² debe causar un evento semejante aunque de menor magnitud |

ciones entre ingesta de IBP y aparición de un evento adverso, particularmente al analizar estudios observacionales, ya que no se registran todos los factores confusores, ni se conocen estos (19). Es decir, existen algunas disparidades basales entre los pacientes, mismas que no siempre son reconocidas o medibles y que por lo tanto no se pueden ajustar. Estas diferencias residuales son las que se conocen como confusión residual que pueden generar sesgo en contra de los IBP. Por ejemplo, en muchas ocasiones los pacientes que reciben IBP son los que tienen un peor estado de salud y por lo tanto son más vulnerables a presentar un evento adverso. Los estudios clínicos bien diseñados tratan de eliminar dicho factor confusor, por ejemplo, tomando en cuenta las comorbilidades de los pacientes, pero puede mantenerse un confusor residual remanente a pesar de los ajustes si no se toma en cuenta la severidad o el grado de la comorbilidad (20).

Tomando en cuenta estos factores y utilizando los criterios de Hill, la mayoría de las asociaciones con uso de IBP que se han descrito en este texto son efectos adversos potenciales, con evidencia baja o muy baja sin que se pueda establecer una relación causa efecto. Únicamente en el caso de pólipos gástricos de glándulas fúndicas e infecciones bacterianas entéricas por *Clostridium difficile* u otras bacterias, la fuerza de la asociación es moderada (20).

RECOMENDACIONES PARA EL USO ADECUADO DE IBP

- Para reducir el riesgo potencial de carcinogénesis, las guías de Maastricht han recomendado la erradicación de Hp previo al inicio de terapia crónica con IBP, particularmente en presencia de atrofia gástrica (1).
- No se ha demostrado la utilidad de prescribir probióticos rutinariamente en consumidores de IBP para disminuir la posibilidad de disbiosis (3).
- Deben evitarse los IBP cuando sea posible en pacientes con infección recurrente por *C. difficile*. Asimismo, debe considerarse el diagnóstico de I-Cd en pacientes usuarios de IBP que presenten diarrea persistente (7).
- Los IBP deben ser manejados de manera especialmente cautelosa pacientes con hepatopatía avanzada Child B o C por la posibilidad de incrementar la morbimortalidad de estos pacientes (1).

- Los suplementos de calcio o vitamina D no han demostrado beneficio reduciendo el riesgo de fractura en pacientes que utilizan IBP. La AGA (*American Gastroenterological Association*) no recomienda administrar suplementos de calcio a estos pacientes. Solo se recomiendan los suplementos cuando existe justificación clínica por deficiencia demostrada. En mujeres posmenopáusicas con indicación clínica para recibir suplemento de calcio, se recomienda usar citrato de calcio cuya absorción es menos afectada, especialmente si la ingesta es con algún alimento levemente ácido (1-3).
- No hay evidencia suficiente para recomendar monitorización periódica de los niveles de calcio ni densitometrías óseas para reducir el riesgo de fracturas en pacientes usuarios de IBP fuera de los contextos clínicos aceptados para dichas pruebas (2, 3, 7).
- Aunque no hay evidencia que permita recomendar la monitorización de vitamina B₁₂ en pacientes bajo tratamiento con IBP (3), existen algunos individuos de alto riesgo que pudieran beneficiarse de obtener una determinación de vitamina B₁₂ a los 2-3 años de uso de IBP y seguimiento cada 1-2 años en casos seleccionados como serían pacientes de edad avanzada, sujetos con enfermedad de Crohn o antecedentes de cirugía gástrica o intestinal particularmente cuando comprometa al íleon terminal, pacientes con anemia perniciosa, vegetarianos estrictos o individuos con desnutrición. En estos casos se recomienda adicional a la determinación de niveles de vitamina B₁₂, solicitar también niveles de homocisteína y de ácido metilmalónico (7).
- A pesar de que la mayoría de las guías clínicas (como las de AGA) no recomiendan determinación de los niveles de magnesio en consumidores de IBP por no contar con evidencia suficiente (3), existe controversia al respecto ya que agencias reguladoras de medicamentos como la FDA y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomiendan determinar niveles basales de magnesio y seguimiento periódico. Aunque no debe recomendarse de manera generalizada, la vigilancia basal y periódica de niveles de magnesio parece una conducta recomendable particularmente en sujetos con alto riesgo de hipomagnesemia y sus complicaciones como es el caso de individuos bajo tratamiento con diuréticos tiací-

dicos o de asa, digoxina u otros medicamentos potencialmente afectados por niveles de magnesio bajos, pacientes de edad avanzada o con enfermedades cardiovasculares relevantes o con falla renal (2,7).

- Ante la aparición de hipomagnesemia en consumidores de IBP, la recomendación de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) es un abordaje individualizado en el cual propone descontinuar el IBP si su uso no está plenamente justificado o en caso necesario usar la dosis mínima de IBP adicionando un suplemento de magnesio (7).
- No se recomienda monitorizar los niveles de creatinina sérica en pacientes en tratamiento con IBP como medida de prevención de nefropatía (3).
- En población geriátrica se recomienda limitar el uso de IBP a períodos máximos de 8 semanas, excepto en el caso de alto riesgo de úlcera péptica y sus complicaciones o esofagitis erosiva en donde se recomienda utilizar dosis bajas de IBP (18).

CONCLUSIONES

A pesar de la larga lista de eventos adversos potencialmente asociados al tratamiento con IBP, la calidad de la evidencia de estas asociaciones es consistentemente de calidad baja a muy baja. Los IBP son medicamentos muy seguros, pero es muy importante utilizarlos a la menor dosis necesaria y por el menor tiempo posible. En aquellos pacientes que requieren uso crónico de IBP debe de revalorarse periódicamente si la indicación para empleo de IBP continúa presente. Es particularmente relevante asegurarse de que la indicación por la cual se prescribió el IBP es adecuada para evitar riesgos innecesarios, ya que un riesgo mínimo se vuelve relevante cuando no hay beneficio potencial del uso de un IBP. Con estas precauciones se considera que los beneficios de los IBP superan claramente sus efectos indeseables potenciales (3, 7, 19).

REFERENCIAS

1. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1295-1302.
2. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, et al. Proton pump inhibitors: Review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 240-246.
3. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706-715.
4. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric premalignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Dec 2;(12):CD010623.
5. Lundell L, Veith M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 649-63.
6. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver* 2017; 11: 27-37.
7. De la Coba C, Argüelles-Arias F, Martín de Arguila C, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 207-224.
8. Xu HB, Wang HD, Li CH, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14: 7490-7501.
9. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 182-196.
10. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015; 37: 1237-1241.

11. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2; e000248.
12. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 331-342.
13. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol*. 2016; 29:611-6.
14. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CDK and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3153-3163.
15. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265:419-428.
16. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 410-416.
17. Batchelor R, Gilman JFM, Kemp W, et al. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1426-1435.
18. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of evidence. *Ther Adv Drug Saf* 2017; 8: 273-297.
19. Laine L, Nagar A. Long-Term PPI use: Balancing potential harms and documented benefits. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 913-5.
20. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; 153: 35-48.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es cierta con respecto a la interacción IBP-clopidogrel y el riesgo incrementado de eventos cardiovasculares adversos en estos pacientes?
 - a) Existe evidencia clara de que los IBP aumentan el riesgo de infarto agudo al miocardio
 - b) En pacientes con cardiopatía isquémica y stents coronarios bajo tratamiento con clopidogrel+aspirina, está comprobado que pantoprazol disminuye el riesgo de infarto mientras que el lansoprazol lo aumenta
 - c) La evidencia inicial de interacción IBP (omeprazol) -clopidogrel proviene de estudios farmacológicos *in vitro*
 - d) Hay evidencia clara de que el separar temporalmente la ingesta de clopidogrel y la del IBP anula el riesgo de interacción medicamentosa
 - e) El riesgo de fenómenos trombóticos supera ampliamente el riesgo hemorrágico de estos pacientes.
2. Los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo particularmente alto de presentar el siguiente evento adverso asociado con el uso de IBP:
 - a) Pólipos gástricos fúndicos
 - b) Cáncer de colon
 - c) Peritonitis bacteriana espontánea
 - d) Infección por *Clostridium difficile*
 - e) Interacción con clopidogrel
3. Con respecto a la nefritis intersticial aguda (NIA) asociada a IBP, la siguiente aseveración es correcta:
 - a) Parece ser un fenómeno idiosincrático
 - b) Es una nefropatía mediada por IgA
 - c) Es una alteración benigna y autolimitada
 - d) Se produce exclusivamente por lansoprazol
 - e) Es más común en individuos jóvenes
4. El siguiente efecto adverso que se ha asociado a IBP no está relacionado con la inhibición en la producción de ácido clorhídrico en el estómago
 - a) Sobrepopulación bacteriana
 - b) Demencia
 - c) Pólipos gástricos fúndicos
 - d) Aumento en infecciones gastrointestinales
 - e) Malabsorción de hierro
5. La principal utilidad de los Criterios de Hill es:
 - a) Determinar el grado de daño que produce un fármaco
 - b) Disminuir los eventos adversos de un fármaco
 - c) Determinar si existe causalidad (posibilidad de que una relación sea causa-efecto)
 - d) Descartar la posibilidad de que un fármaco cause eventos indeseables
 - e) Permite descartar cualquier confusor residual

¿Cuál es el verdadero papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la dispepsia?

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui

Hospital General “Dr. Miguel Silva”
Secretaría de Salud de Michoacán, Morelia, Michoacán

PUNTOS CLAVE

- Dispepsia es un término en el que se engloban diversos síntomas (dolor o ardor epigástrico, eructos, náusea, vómito, distensión, llenura, saciedad precoz), con origen atribuible al tubo digestivo proximal.
- La dispepsia puede deberse a causas orgánicas, funcionales y en vías de definición la asociada a infección por *Helicobacter pylori* (Hp). Tanto la dispepsia funcional (DF) como la infección por Hp, son altamente prevalentes en nuestro medio.
- Las cepas de Hp que expresan el gen-asociado a citotoxina A (cag-A), son las que poseen mayor virulencia y las que se han asociado a patologías como: gastritis crónica activa, úlcera péptica, linfoma marginal de bajo grado (MALT) y adenocarcinoma.
- La dispepsia asociada a Hp (D-Hp) existe y la erradicación exitosa de la bacteria lleva a resolución sintomática sostenida ($\geq 6-12$ meses).
- Un subgrupo de pacientes con DF (10-15%) y Hp + presenta mejoría sintomática, que puede ser temporal o duradera, generándose la controversia entre el origen funcional u orgánico de la dispepsia, dadas las alteraciones inflamatorias producidas por Hp.

El término dispepsia se ha utilizado para describir el dolor o “malestar” en la parte media-alta del abdomen y que puede incluir otros síntomas con origen atribuible al área gastroduodenal (distensión epigástrica, llenura, saciedad precoz, náusea o vómito). Las manifestaciones dispépticas pueden ser causadas por enfermedades orgáni-

cas, metabólicas o sistémicas que deben aclararse en el contexto de la dispepsia no investigada o bien corresponder a dispepsia funcional (DF), una vez excluidas las otras causas. En el presente capítulo se revisan algunos aspectos de la infección por Hp, tratando de ubicar su papel en la dispepsia, así como discutir controversias de su relación con la DF.

La infección por Hp es la más frecuente a nivel mundial, con prevalencias estimadas entre 20 y 90%, con mayores tasas en países en vías de desarrollo con deficientes condiciones de sanidad e higiene. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente (1) que incluyó 184 trabajos en extenso, con representación de 62 países, se reporta que el continente con mayor prevalencia fue África (70.1%) mientras que la prevalencia menor se encontró en Oceanía (24.4%). Dentro de los 5 continentes los países menos desarrollados tuvieron prevalencias de entre 70 y 87.7% y en los países desarrollados entre 18.9 y 30%. El análisis de los estimados de prevalencia regional concluye que hay un aproximado de 4.4 billones de individuos infectados por Hp a nivel mundial. En México se ha estimado una prevalencia de 60 a 70% en población adulta.

Una vez que Hp coloniza la mucosa gástrica se desencadenan alteraciones inflamatorias de intensidad variable, dependiente de la virulencia de la cepa y de la susceptibilidad del huésped. Se ha demostrado que las cepas que expresan el gen cagA se asocian a un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades como gastritis activa intensa, úlcera péptica, linfoma de bajo grado (MALT) o adenocarcinoma gástrico. La gastritis crónica asociada a Hp puede causar manifesta-

ciones dispépticas en un subgrupo de pacientes, mismas que se han atribuido a alteraciones en la secreción de ácido, en motilidad gástrica y en la sensibilidad visceral (2).

Por otro lado, la DF es una entidad clínica frecuente, englobada dentro de los trastornos funcionales gastroduodenales de acuerdo con la clasificación de Roma IV (3), se han reportado prevalencias de entre 10 y 30% a nivel mundial y se caracteriza por la presencia de síntomas dispépticos crónicos, subdivididos en dos síndromes: el de dolor epigástrico (dolor o ardor) y el de malestar postprandial (llenura o saciedad precoz), en ausencia de enfermedad orgánica, metabólica o sistémica.

Tanto la infección por Hp como la DF son frecuentes en nuestro medio y por lo tanto la coincidencia no es de extrañar. Durante años ha existido controversia en relación al papel de la infección por Hp en la DF, principalmente porque dentro de los criterios de Roma, no se ha excluido a los pacientes con la infección y las alteraciones inflamatorias gastroduodenales con efectos en secreción gástrica y motilidad causadas por la bacteria, hacen cada vez más difícil sostenerla dentro del entorno de una enfermedad funcional, concepto apoyado también en el enunciado correspondiente del último consenso mexicano sobre dispepsia (4).

Las guías actuales de manejo para DF (4, 5) sugieren que los pacientes con dispepsia no-investigada mayores de 60 años, sean sometidos a estudio endoscópico para descartar enfermedad orgánica y tomar biopsias para investigar Hp. Para los pacientes menores de 60 años, sin datos de alarma, en regiones con alta prevalencia de la infección y por costo beneficio, se recomienda la estrategia de “investigar y tratar”, utilizando alguna prueba diagnóstica no invasiva. Todos los pacientes con dispepsia no-investigada o los pacientes con DF que tengan diagnóstico de infección por Hp por algún método sensible, invasivo o no invasivo, deberán recibir tratamiento de erradicación.

No parece haber duda de que por sí sola la gastritis asociada a Hp puede causar síntomas dispépticos y diversos estudios han mostrado que tanto en la fase de inoculación aguda como en la colonización persistente se pueden presentar síntomas de intensidad y duración variable. En los últimos años, algunos trabajos han contribuido a esclarecer las características de la dispepsia asociada a Hp.

En México, Carmona et al. (6) publicaron los resultados de un trabajo diseñado para valorar si hay diferencias clínicas entre los pacientes con dispepsia asociada a Hp (D-Hp) y los pacientes con DF. Evalúan las características clínicas de pacientes con síntomas dispépticos que acudían para la realización de un primer estudio endoscópico, en el que se tomaron biopsias gástricas para detección de Hp con prueba rápida de Ureasa. De 1038 pacientes evaluados, fueron excluidos por diversas causas 460 (enfermedad por reflujo, datos clínicos de alarma, lesiones orgánicas demostradas, cirugías de esófago, estómago o duodeno, historia de cirugía en esófago, estómago o duodeno, síntomas o signos de alarma o no tener información clínica completa. Se incluyeron 578 pacientes en el análisis final, de los cuales 336 fueron Hp positivos (Hp+) y 242 Hp negativos (Hp), alrededor del 75% de ambos grupos acudieron a estudio por dispepsia refractaria a tratamiento y el resto por dispepsia no investigada. La edad promedio del grupo de pacientes infectados fue un poco mayor 48 vs 42 años y en este mismo grupo se encontró mayor frecuencia de sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus. Por lo tanto, mayor prevalencia de síndrome metabólico. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de síntomas como dolor/ardor epigástrico y distensión entre ambos grupos, sin embargo, el grupo de pacientes infectados tuvo menor frecuencia de llenura, saciedad precoz y náusea. Las alteraciones endoscópicas fueron semejantes en ambos grupos. Los autores concluyen que no hay diferencias clínicas importantes entre los pacientes con dispepsia funcional infectados vs los no infectados que permitan diagnosticarlos “a priori”, solo se encontró mayor prevalencia de HTA y alteraciones metabólicas en el grupo de pacientes infectados.

Probablemente las evidencias más convincentes de la asociación entre Hp y dispepsia se han obtenido de los resultados en la erradicación de pacientes con dispepsia no investigada o con DF (7, 8), que han reportado un efecto limitado, pero estadísticamente significativo (10-15%) en el control sintomático de pacientes erradicados versus los no tratados. El número necesario para tratar oscila entre 8 y 14.

Un metaanálisis (9) diseñado para evaluar los efectos de la erradicación de Hp sobre los síntomas dispépticos a largo plazo, seleccionó

14 estudios aleatorios y controlados, con diseño metodológico adecuado y con seguimiento ≥ a 12 meses. De 548, solo 78 artículos pasaron el último filtro, excluyéndose todos aquellos que tenían contenido irrelevante, los que no eran aleatorios y controlados y los que tenían seguimiento menor a 12 meses. Los 14 estudios incluidos en el análisis provenían de diferentes latitudes, la mayor parte de Europa y Asia del Este. En términos generales se demuestra mejoría de los síntomas dispépticos en el grupo de tratamiento de erradicación (OR 1.38; IC 95% 1.18-1.62) y en 4 estudios, la mejoría fue estadísticamente significativa. En el sub-análisis por regiones geográficas se observó mejor respuesta en el grupo de erradicación, de trabajos provenientes de Europa, Asia y América. Aún con algunas limitaciones metodológicas, este trabajo concluye que la terapia de erradicación para Hp mejora los síntomas en pacientes con DF, principalmente en algunas regiones geográficas.

Otro estudio (10), también mostró mejoría sintomática en el grupo de tratamiento de erradicación y esta fue mejor en el subgrupo de enfermos con un mayor índice de masa muscular.

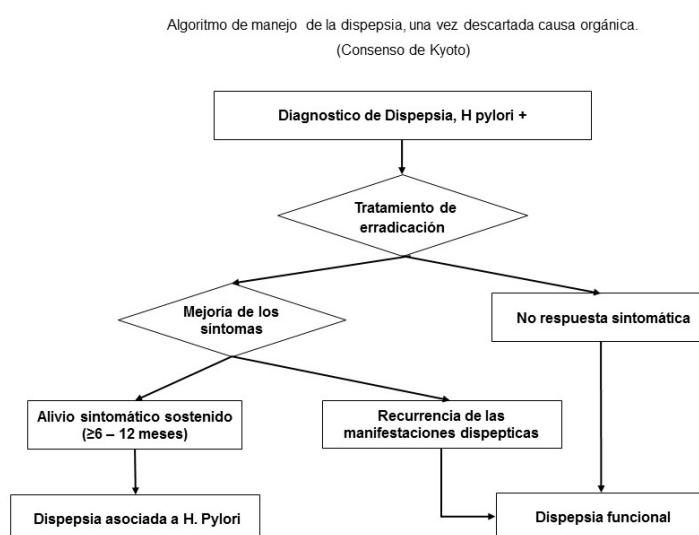
Hasta el momento no se cuenta con predictores para saber que pacientes con síntomas dispépticos va a responder a la terapia de erradicación, por lo que en la práctica solo queda dar el tratamiento y esperar la resolución de síntomas o definir futuros tratamientos.

El consenso de Kyoto sobre gastritis por Hp (11) establece que, si en los pacientes con dis-

pepsia infectados se logra la erradicación, y esto va seguido de una remisión sintomática duradera (> 6-12 meses), entonces se podría considerar a la dispepsia-Hp como una entidad clínica diferente (grado de recomendación: fuerte; evidencia: moderada; acuerdo del consenso: 97%). Los pacientes con DF en los que se sospeche que el Hp sea el que origine la dispepsia, si se logra una erradicación exitosa y control de síntomas a largo plazo, sin recaídas asociadas a otros factores desencadenantes, probablemente podrían ser encasillados en el grupo de dispepsia-Hp (8, 12). El consenso de Kioto propone un algoritmo de manejo para el paciente con dispepsia no investigada, que se muestra en la figura 1.

De lo anteriormente revisado se puede concluir que, tanto la DF como la infección por Hp son entidades prevalentes en nuestro medio y por lo tanto, su coincidencia no sería rara. Poco a poco se aclara en papel del Hp en la dispepsia. En los pacientes con dispepsia no investigada que resultan Hp positivo, el éxito en el tratamiento de erradicación con curación sintomática a largo plazo puede encasillarse en el diagnóstico de dispepsia-Hp. De los pacientes con DF y Hp positivos, un subgrupo (10-15%) puede beneficiarse con el tratamiento de erradicación y de estos, probablemente algunos que presenten mejoría sostenida, sin recaída de la dispepsia después de 1 año, tal vez podrían corresponder al diagnóstico de dispepsia-Hp. Se requiere de más estudios para aclarar de manera definitiva estas controversias.

Figura 1.



REFERENCIAS

1. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 420-429.
2. Koduru P, Irani M, Quigley EM. Definition, pathogenesis, and management of That Cursed dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 467-479.
3. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Rome IV: Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380-1392.
4. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M et al. Consenso mexicano sobre dispepsia. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82: 309-327.
5. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 998-1013.
6. Rodríguez-García JL and Carmona-Sánchez R. Functional dyspepsia and dispepsia associated with *Helicobacter pylori* infection: Do they have different clinical characteristics? *Rev Gastroenterol Mex* 2016; 81: 126-133.
7. Suzuki H and Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dispepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 168-174.
8. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011; 171:1929-1936.
9. Zaho B, Zaho J, Cheng WF et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: A meta-analysis of randomised controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247.
10. Kim SE, Park YS, Kim N et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on functional dyspepsia. *J Gastroenterol Motil* 2013; 19: 233-243.
11. Sugano K, Tack J, Kuipers E et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367.
12. Camilleri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:187-94.

AUTOEVALUACIÓN

1. Los siguientes síntomas se engloban dentro de la dispepsia, excepto:
 - a) Diarrea
 - b) Náusea
 - c) Ardor epigástrico
 - d) Llenura
 - e) Saciedad precoz
2. ¿A cuál de los siguientes productos de expresión del *H. pylori* se le asocia a mayor patogenicidad y riesgo para el desarrollo de patología significativa?
 - a) Antígenos flagelares
 - b) Ureasa
 - c) Citotoxina vacuolizante
 - d) Gen cag-A
 - e) Adhesinas
3. La dispepsia asociada a *H.pylori* existe y su diagnóstico se sustenta cuando al erradicar la infección se logra un alivio sintomático de al menos...
 - a) Dos semanas
 - b) 1 mes
 - c) 6 semanas
 - d) 8 semanas
 - e) 6 meses
4. En pacientes con DF y Hp positivo ¿qué porcentaje presenta mejoría sintomática posterior a tratamiento de erradicación?
 - a) 70-80%
 - b) 1-2 %
 - c) 30-40%
 - d) 10-15%
 - e) 50%.

¿Cuál es el mejor esquema de erradicación de *Helicobacter pylori*?

Dra. Elba Torres Flores

Coordinadora Auxiliar Médica de Educación en Salud, Jefatura de Servicios Médicos de la Delegación del IMSS en Pachuca, Hidalgo

PUNTOS CLAVE

- La infección por *Helicobacter pylori* es el principal factor de riesgo para la enfermedad ulcerosa, adenocarcinoma y MALT.
- El tratamiento para *Helicobacter pylori* puede curar de manera permanente la enfermedad ulcerosa.
- No existe un tratamiento ideal.
- La resistencia a los antibióticos representa un reto en el manejo para erradicación.
- La erradicación del *Helicobacter pylori* puede favorecer el repunte de patología esofágica.

A más de 30 años de su descubrimiento, la infección por *Helicobacter pylori* (HP) es la infección más frecuente a nivel mundial, reportándose en más del 50% de la población. La prevalencia se relaciona de manera inversa con el desarrollo económico, se estima una frecuencia de 30% en países desarrollados y 80% en países como México. Se reportan cifras del 63% para América Latina (1). La prevalencia de la infección por HP presenta una distribución diferente en el ámbito mundial, pudiendo alcanzar 19.57% en países desarrollados y más de 80% en países en vías de desarrollo. La incidencia anual de infección por HP se calcula en 0.5 por cada 100 personas en países desarrollados, mientras que en aquellos en vías de desarrollo es de 3 por cada 100 personas (1).

HP es un bacilo Gram negativo móvil, con forma espiral, de 3.5 micras de longitud y 0.5 micras de anchura, con 2 a 7 filamentos que facilitan su movimiento en medios viscosos (2, 3).

Su actividad de Ureasa es primordial para la colonización. Aislado en 1982 por Barry Marschall

y Robin Warren (premio Nobel de Medicina en 2005). El reservorio es el hombre, se ha identificado en primates en cautiverio, así como en gatos domésticos y en ovejas (1). Los estudios genéticos sugieren que esta infección apareció hace unos 58,000 años con las primeras migraciones de África. Varios autores han reportado la presencia de HP en la cavidad oral y han propuesto que ésta podría ser la fuente de la infección y la reinfección del estómago después de la terapia, así como de la transmisión a otras personas. Por lo que las vías de transmisión más aceptadas hasta el momento son la oral-oral y fecal-oral. En áreas con pobres medidas sanitarias, el agua y la comida contaminada, pueden ser el reservorio primario para la transmisión.

El mecanismo de transmisión aún es desconocido, pero la transmisión persona-persona vía fecal-oral u oral-oral parece la más probable, el agua contaminada puede considerarse debido a que la bacteria permanece viable durante varios días (2). La infección se adquiere principalmente en la infancia antes de los 10 años, por lo que la prevalencia en los adultos es mucho mayor.

Así que estos datos reflejan la alta frecuencia con la que se presenta la infección por esta bacteria, la cual no es invasora, por lo que está restringida a algunas secciones o "parches" en las zonas del estómago a nivel del antro, fondo y cardias gástricos entre el moco y el epitelio. HP tiene un periodo de latencia largo, de infección subclínica, durante el cual causa inflamación en la mucosa gástrica y daño progresivo de ésta. Las manifestaciones clínicas que produce dependerán de factores tales como la virulencia bac-

teriana, la herencia genética, condiciones ambientales y la respuesta inmunológica del huésped.

De tal forma que la infección por HP está relacionada con gastropatía crónica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, adenocarcinoma y linfoma gástrico (3). Se ha establecido una secuencia de lesiones que incluyen a la gastritis crónica no atrófica, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma.

Los métodos diagnósticos para HP se dividen en invasivos y no invasivos. En los primeros se encuentran: la endoscopía con toma de biopsia para estudio histopatológico prueba de ureasa rápida y el cultivo, dentro de los exámenes no invasivos se cuenta con la prueba de aire espirado (urea marcada con carbono 13 o carbono 14), la detección de抗ígenos en heces fecales y las pruebas serológicas con IgG. De estos, la toma de biopsia por endoscopía para estudio histopatológico tiene una sensibilidad de más del 95% y una especificidad del 100%, la demostración de la bacteria se hace por medio de la tinción de hematoxilina y eosina. Este estudio cuenta con la ventaja de no sólo ser un examen diagnóstico, sino de arrojar datos sobre la severidad de la gastritis, la densidad del organismo, y la presencia o ausencia de atrofia con o sin metaplasia.

En cuanto al manejo de la infección por HP, diferentes regímenes de tratamiento han sido propuestos para la erradicación de la bacteria, pero el desarrollo de resistencias a los principales antibióticos claritromicina y metronidazol, han hecho necesario buscar nuevas formas para el tratamiento de erradicación (2, 3, 4). Una de las propuestas en España es la confirmación de la erradicación con pruebas no invasivas 4-6 semanas posteriores al tratamiento. En algunos estudios se demuestra que, ni las pruebas serológicas ni fecales son adecuadas para demostrar erradicación, resultando mejores las pruebas de aliento (2, 4).

Las indicaciones para indicar tratamiento son la gastritis atrófica, deficiencia de hierro, úlcera péptica, duodenitis erosiva, Linfoma MALT, dispepsia no investigada, resección de cáncer gástrico (2, 3, 4).

Se consideran síntomas de alarma < 55 años, antecedente de hemorragia digestiva, anemia, saciedad temprana, pérdida de peso inexplicable, disfagia, odinofagia, vómito, antecedentes de cáncer gástrico en familiares, cualquiera de estos son indicaciones de realizar endoscopía y de esta derivar el manejo posterior (2).

Existe controversia sobre algunas indicaciones potenciales como uso de antiinflamatorios no esteroideos y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (2, 3). Previo al examen diagnóstico es necesario suspender la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) al menos dos semanas; antibióticos y bismuto durante al menos las 4 semanas previas. Se considera que los exámenes realizados 8-12 semanas después del tratamiento pueden disminuir el número de falsos negativos.

Se acepta que un tratamiento es eficaz si logra la erradicación arriba del 90%. Esto se consigue con los diversos esquemas de tratamiento actuales, que son altamente efectivos. Sin embargo, el tratamiento depende de la tasa de resistencia en cada población y si no es mayor al 15% se recomienda iniciar con el manejo convencional con claritromicina, amoxicilina e inhibidos de bomba de protones. Si la tasa de resistencia es mayor se propone una terapia cuádruple agregando metronidazol sin bismuto en tratamiento concomitante, por 14 días con tasas de 90% de curación (3, 4, 5). Se ha encontrado que la terapia cuádruple sin bismuto con dosis alta de IBP durante 10 días consigue tasas de erradicación arriba del 90% (7). Destaca la evidencia de mayor efectividad en el tratamiento de 14 días a diferencia de los de 7 o 10, y es mejor que la terapia secuencial. La terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol es una buena opción de manejo de primera línea, sobre todo en caso de alergia a penicilina o resistencia a claritromicina (5). Recientemente se describe una terapia cuádruple con bismuto, metronidazol, tetraciclina más esomeprazol y probióticos, al parecer con menores efectos secundarios relacionados con la terapia (8), sin embargo, persiste la controversia sobre el uso de probióticos y se requieren más estudios que sustenten su uso.

Cuando falla el manejo de primera línea, se recomienda la terapia cuádruple con bismuto, aunque no está exenta de efectos secundarios, por lo que en muchos países se contempla la terapia triple con IBP, amoxicilina y levofloxacino que demuestra tasa de curación de 78%, pero al adicionar bismuto y prolongarla a 14 días alcanza tasas de 90% (5, 6).

Si hay falta de respuesta a dos tratamientos se debe considerar cultivo y perfil de antimicrobianos. Sin embargo, está demostrado que es útil cambiar el esquema en una tercera línea de tratamiento, antes que requerir cultivo, sobre todo porque no se cuenta fácilmente con acceso

a centros que lo efectúen, además de requerirse biopsia y continuar discrepancia entre tasa de erradicación en vitro que en vivo. Si fuera necesario se puede manejar IBP, amoxicilina y rifabutina, vigilando los efectos tóxicos y tomando en cuenta que las tasas de curación no son superiores al 80%.

En el caso de una tercera falla al tratamiento es necesario revalorar la necesidad de erradicación. Establecer un cuarto tratamiento pudiera ser factible (4, 5, 6).

Dentro de los efectos adversos que se presentan con la amoxicilina y la claritromicina se encuentran en orden decreciente de presentación: diarrea, alteraciones del gusto, náusea o vómito, dolor epigástrico, cefalea, estomatitis y erupción cutánea. Los efectos son considerados por los pacientes como leves y transitorios y han obligado a la suspensión del tratamiento en no más del 10% (9).

La tasa de erradicación de HP con los tratamientos convencionales ha disminuido a nivel mundial, documentando fracaso al tratamiento cada vez mayor. En algunos estudios se ha encontrado que este hecho es independiente a factores como el sexo, la edad, el consumo de alcohol, el uso de antiácidos y el grado de gastritis. A pesar de esto, la resistencia a los antibióticos es un factor bien documentado implicado en las bajas tasas de erradicación, siendo los principales mecanismos las mutaciones puntuales localizadas en el cromosoma bacteriano.

La resistencia a los nitroimidazoles es la más común, con rangos que varían de 20 a 95%, esta diferencia es debida al uso común de metronidazol en países en vías de desarrollo como antiparasitario, mientras que en países desarrollados su principal uso es para el tratamiento de infecciones ginecológicas y dentales (9). En el caso específico del metronidazol, el mecanismo de resistencia se debe a mutaciones que provocan una activación disminuida o nula de proteínas transportadoras de electrones como RdxA, FrxA y FdxB.

La prevalencia de resistencia es más baja para otros antibióticos como los macrólidos (10 a 50%)

encontrando resistencia cruzada entre eritromicina y claritromicina, siendo atribuida la resistencia a una mutación de los genes del ribosoma 23S. Y para el caso específico de la amoxicilina la reducción de la permeabilidad de la membrana ocasiona entre 1 y 30% de resistencia (9).

A más de 30 años de su descubrimiento, la infección por HP continúa representando un reto para su erradicación. Se reconoce la importancia que para la salud pública tiene disminuir la trasmisión, el impacto que representa para la salud de aproximadamente el 50% de la población mundial, su asociación con enfermedad ulcerosa y su asociación con cáncer.

Recientes consensos de tratamiento como el de Toronto, España y Maastricht sientan las bases para el manejo, haciendo frente a resistencias a los antibióticos, efectos secundarios, costos, acceso a pruebas para comprobar la erradicación y otros factores que influyen en este complejo panorama, y aunque las recomendaciones son similares, para llevarse a cabo puede variar el contexto de manera significativa (3, 4, 5, 6).

Es necesario continuar realizando investigación para definir mejores tratamientos, de acuerdo con las necesidades específicas de cada población.

Deben considerarse diversos aspectos para definir el mejor tratamiento para cada paciente:

1. Los cultivos no se consideran actualmente de manera rutinaria en la práctica clínica.
2. El uso de probióticos requiere mayor evaluación, sobre todo por el costo del tratamiento que se incrementa al adicionarlos al manejo.
3. Deben considerarse las alergias, los efectos secundarios y vigilar evolución de cada paciente.
4. La resistencia a los antibióticos modifica la respuesta al tratamiento y debe considerarse si manejamos quinolonas como segunda línea, se refiere menor resistencia con el uso de moxifloxacino (3-8, 10).
5. Las evidencias disponibles sugieren que debemos transitar de la terapia triple convencional a la cuádruple (10).

REFERENCIAS

1. Hooi J, Yin W, Khoon W, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153:420-429
2. Ramírez F, Núñez C, Tejero M, et al. Criterios para la erradicación de *Helicobacter pylori*.
3. FMC 2018; 25: 43-53.
4. Sánchez J, García P, Titó LI, et al. Update on the management of *Helicobacter pylori* infection. Position paper from the Catalan Society of Digestology. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 4: 272-280.
5. Gisbert J.P., Santander C. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Medicine* 2016; 12:96-100
6. Gisbert J, Molina J, Amador J, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39: 697-721.
7. Sierra F, Forero J y Rey M. Tratamiento ideal del *Helicobacter pylori*: una revisión sistemática. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79:28-49.
8. Campillo a, Amorena E, Ostiz M et al. Triple terapia 10 días con esomeprazol 40 mg/12 h vs. Cuádruple concomitante sin bismuto como tratamiento de primera línea de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; 39: 584-589.
9. Pérez E, Rodríguez M, Galera A, et al. Erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* con una nueva terapia cuádruple basada en bismuto en la práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41 145-152
10. Gerrits MM, Van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet* 2006; 6: 699-709.
11. Gisbert J. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36 (Supl 2): 39-50.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Es necesario tratar a todos los pacientes con infección por *Helicobacter pylori*?
 - a) Si, a todos
 - b) Existen indicaciones bien establecidas para dar tratamiento de erradicación
 - c) No, los pacientes infectados no requieren tratamiento
 - d) No es necesario demostrar erradicación en todos los casos tratados
 - e) Todos los tratamientos erradican a la bacteria por igual
2. La tasa de curación que se considera adecuada con los tratamientos actuales es...
 - a) 20%
 - b) 50%
 - c) 70%
 - d) 90%
 - e) 100%
3. ¿Cuál es la conducta más aceptada cuando hay falla a más de 3 tratamientos?
 - a) Es indispensable realizar cultivo y antibiograma
 - b) Es necesario revalorar la necesidad de erradicación
 - c) Deben realizarse endoscopía seriada con toma de biopsia
 - d) Se deben repetir los antibióticos utilizados a mayor dosis
 - e) Deben continuarse los tratamientos que sean necesarios hasta la erradicación
4. ¿Qué estrategias se han utilizado para mejorar el apego al tratamiento?
 - a) Indicar terapia secuencial y concomitante
 - b) Uso de probióticos
 - c) Evitar combinar antibióticos
 - d) Disminuir la dosis de los fármacos
 - e) Espaciar las visitas a control médico

Cáncer gástrico incipiente ¿debemos buscarlo intencionalmente en México?

Dr. Antonio de la Torre Bravo

Hospital Ángeles Metropolitano
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- El cáncer gástrico tiene baja incidencia en México, pero es causa frecuente de letalidad.
- La incidencia de cáncer gástrico en México no justifica campaña masiva de detección.
- Existen guías, pero no se han establecido normas nacionales de diagnóstico oportuno.
- Habitualmente los pacientes asisten al médico en etapas III y IV.
- Es posible identificar grupos con riesgo.

El cáncer gástrico (CG) tiene una distribución mundial muy variable y es más frecuente en Japón, Corea, China, Europa Oriental y algunos países de Sudamérica. Comparado con esos países, México se encuentra entre los de baja incidencia, menor de $10 \times 100,000$ habitantes (1). Aun dentro de nuestro país la incidencia tiene diferencias entre los diversos Estados.

El concepto de CG incipiente (CGI) surgió en Japón en 1962 y consiste en el tumor confinado a la mucosa y a la submucosa independientemente de su extensión superficial, etapa en que la posibilidad de curación es muy elevada. Este concepto impulsó una campaña de detección en toda la población mayor de 40 años con serie gastroduodenal con doble contraste, bario y gas, para lograr una mejor definición de la mucosa gástrica y también diseñaron una gastro-cámara con capacidad de 36 fotografías de la totalidad de la cavidad gástrica, primero en forma ciega, pero con movimientos sistematizados y luego guiada visualmente con la integración de un fibroscopio. Los resultados fueron alentadores.

Con la ayuda de la experiencia lograda con las imágenes y el estudio de las piezas operatorias establecieron una clasificación: Tipo I, lesión elevada, Tipo IIa, lesión levemente elevada, Tipo IIb, plana, Tipo IIc, lesión levemente deprimida y Tipo III, lesión deprimida. Para ser más descriptiva se podía sumar dos tipos: IIa+IIc, por ejemplo. Esta clasificación fue una valiosa ayuda para el radiólogo, el endoscopista y el patólogo; tuvo vigencia hasta que apareció la Clasificación de París en 2002 que tiene similitudes y es aplicable a lesiones del resto del tubo digestivo. Actualmente se incluye en la Clasificación TLM.

La campaña de detección japonesa ha sido muy exitosa. En un reporte en 2008 del registro anual, actualizado con la Clasificación de la UICC en un seguimiento a 5 años de 11,129 pacientes alcanzó una sobrevida de 91.8% en pacientes operados en etapa IA.

Una aportación más de la experiencia japonesa fue su descubrimiento *a posteriori* que los pacientes considerados a principio asintomáticos tenían algún síntoma gástrico banal como dolor epigástrico, náusea, vómito y otro, no tan banal, como hemorragia que no habían sido tomados en consideración. Esta información alentó a médicos occidentales a efectuar endoscopia a pacientes adultos con síntomas gástricos y fueron los primeros en lograr el diagnóstico de CGI en Inglaterra, Estados Unidos de América, Alemania y México, de 2 a 21% del total de los CG de 1980 a 1992 con cifras de 70 a 100% de curación.

La pregunta central de este texto es si se debe buscar intencionalmente el CGI en México.

La respuesta es: ¡desde luego que sí! La vocación primera del médico es buscar la enfermedad y curarla, cuanto más que el CG es un mal mayor. Lo único es definir la manera de la intención, palabra ambigua que puede significar una acción no necesariamente imperativa, solo un propósito. Si la intención es proponer una campaña de detección masiva sería una grave equivocación porque la incidencia de la enfermedad no justifica sus costos y sería un fracaso como ocurrió en Argentina y Costa Rica. En cambio, la creación de una Norma Oficial Mexicana para Prevención, Detección, Control y Tratamiento puede impulsar una conducta organizada como se hizo con las campañas contra el cáncer cervicouterino y el de mama. Es notable, por ejemplo, el interés contra el cáncer de esófago siendo una enfermedad mucho menos frecuente que el CG. En cambio, contra el CG las autoridades sanitarias sólo han hecho una Guía Clínica de Diagnóstico y Tratamiento (2) y la Asociación Mexicana de Gastroenterología una Guía Clínica (3, 4) que queda confinada a nuestro entorno. Sampieri y Mora publicaron un extenso estudio bibliográfico de la investigación de cáncer gástrico en México donde queda al desnudo la escasez de acciones para mitigar el problema (5).

Un objetivo firme, más allá de la intención, sería fortalecer la conciencia del problema que representa el CG para aprovechar el conocimiento y los recursos disponibles con la voluntad de detectar la enfermedad en etapas más tempranas para disminuir la letalidad. El que sabe busca, el que busca encuentra. Si la respuesta fuera ¡no!, anularía todo esfuerzo por poner en práctica una conducta médica ya establecida como es sospechar y diagnosticar, que no por lograr resultados insuficientes, por no ser la solución definitiva, no deba ser promovida. Pongo como ejemplo mi experiencia personal de 28 CGI a lo largo de práctica profesional: cinco publicados como los primeros en México, 12 en una segunda publicación y el resto en el anonimato por diversas razones.

Por otro lado, ante la rigidez de la norma conceptual de que CGI no debe rebasar la submucosa, no significa que aquellos que lo hacen en forma moderada escapan a los beneficios de la curación por cirugía, argumento que da relevancia a etapas más avanzadas, pero potencialmente curables: el diagnóstico oportuno.

Diagnóstico oportuno de cáncer gástrico. En mi experiencia en el diagnóstico del cáncer gástrico siempre que pregunté al paciente del

por qué su tardanza en busca de ayuda, su contestación frecuente era que desde que aparecieron sus primeros síntomas consultó a un médico, o a varios, pero siempre atribuyeron equivocadamente sus síntomas a enfermedades benignas.

La clínica aconseja que, entre la inmensa mayoría de los pacientes con síntomas banales de enfermedad gástrica, sobre todo dolor, en pacientes mayores de 40 años, aun sin síntomas de alarma, se guarde un espacio de sospecha a la enfermedad neoplásica principalmente cuando no hay respuesta evidente a los tratamientos sintomáticos e identificar si se encuentra en el grupo de riesgo. Si hay un solo síntoma de alarma evidentemente la sospecha se fortalece y justifica un estudio dirigido. Un apoyo más son los factores de riesgo.

Factores de riesgo: **Edad.** Setenta por ciento de los CG se presentan mayores de 40 años, la mayoría entre 50 y 70 años; los menores de 20 años son muy raros. En la casuística coreana la mediana de edad fue de 63.6 años, por ello las campañas de detección se inician a los 40 años (6). **Sexo.** Los hombres tienen más riesgo de CG que las mujeres tal vez por mayor tabaquismo y mientras que en las mujeres los estrógenos pueden tener un papel protector (7).

Helicobacter pylori (*Hp*). “*Hp* es la causa primaria del CG”, afirma D. Graham. Así como produce tumores en modelos animales son necesarios carcinógenos químicos para que ello ocurra” (8). Existen evidencias suficientes de que la bacteria juega un papel fundamental cuando menos en la gastritis crónica atrófica, paso inicial hacia metaplasia y displasia.

Historia familiar de cáncer gástrico. La observación de varios casos de CG en algunas familias ha demostrado que los familiares de primer grado comparten alteraciones moleculares genéticas ahora bien identificadas e integradas en varios síndromes en porcentaje según el síndrome. Este hallazgo ha sido considerado como factor de alto riesgo no solo para vigilancia endoscópica sino también para estudios genéticos (9). Ciertamente los síndromes hereditarios del CG son raros: 1 a 3% sin embargo, es un grupo que debe ser estudiado y manejado en forma específica (10).

Lesiones preneoplásicas. “La cascada de Correa” que plantea la secuencia, gastritis crónica atrófica (GA)-metaplasia intestinal-displasia-CG no ha perdido vigencia sustentada por bibliografía considerada no reciente para los fines de este texto (más de cinco años). La ob-

servación de los estudios y los resultados de las piezas operatorias de CG avanzado, muestran que fueron precedidas claramente por lesiones preneoplásicas. Sin embargo, es importante reconocer que la mayoría de los pacientes con infección de *Hp* y lesiones preneoplásicas no desarrollan CG e incluso algunas tienen regresión y no justifican sobrevigilancia, sin desconocer que las lesiones más avanzadas y más extensas tienen mayor posibilidad de desarrollar CG. Un grupo de 140 pacientes con antecedente de GA, metaplasia intestinal o displasia fueron invitados a vigilancia. En 37% (IC 95%, 29%-45%) la severidad disminuyó al principio, mientras que 6% (IC 95%, 2%-10%) mostró progresión a lesión más severa. La metaplasia intestinal progresó a más de una lesión en 57% (IC 95%, 36%-76%), la proporción de lesiones preneoplásicas con localización múltiple se incrementó 24% a 31% ($p=0.014$). La metaplasia intestinal fue la lesión más frecuentemente identificada en endoscopias subsecuentes. El acuerdo interobservador para metaplasia intestinal fue $k=0.81$, para displasia $k=0.42$ y para gastritis atrófica $k<0$ (11).

Realmente, las lesiones preneoplásicas son una entidad menos entendida y difícil de traducir como normas precisas para aprovechamiento práctico. Sin embargo, sociedades europeas de endoscopia y patología publicaron un consenso excelente que aporta guías de diagnóstico y programa de vigilancia cada 6 a 12 meses hasta cada 3 años según la ausencia o presencia de displasia y según su grado (12, 13).

En conclusión, el CG es una enfermedad que tiene historia previa que permite sospecharla a través de factores de riesgo, tal vez sutiles, los cuales, ejercidos a través de una *intención* sustentada en los principios de la medicina bien orientada y de lograr diagnósticos más oportunos, si no todos en etapa incipiente, sí la mayoría en etapas menos avanzadas con los recursos disponibles.

DIAGNÓSTICO OPORTUNO DEL CG EN GRUPO DE RIESGO

La historia clínica. Las campañas de detección por definición se hacen en población asintomática. El diagnóstico en grupo riesgo puede sustentarse en síntomas banalés como el dolor epigástrico como lo demostró Okabe H en la literatura antigua, conocimiento que permitió

el diagnóstico del CGI en Occidente a partir de 1980. La recomendación es evidentemente débil y se explicó en CGI por supuesta existencia de neoplasias de lenta evolución y del Tipo IIc o Tipo III por ser deprimidos o por lesiones preneoplásicas. De cualquier manera, una conducta médica acuciosa es la indicación de endoscopia cuando los síntomas epigástricos banalés no responden a tratamiento sintomático en pacientes mayores de 40 años. Como ya se dijo, los pacientes con CG avanzado con mucha frecuencia confiesan haber consultado a diversos médicos, por mucho tiempo, desde el inicio de sus síntomas.

En antecedente de CG en varios pacientes de la misma familia permite integrar a los familiares de primer grado al grupo riesgo y por ende a vigilancia endoscópica. En estos casos debe considerarse el estudio genético para integrarlo a un síndrome específico y a las normas de cada uno.

Factores aislados. Las lesiones premalignas: atrofia, metaplasia, y displasia pueden ser indicadores para vigilancia. Otros factores como grupo sanguíneo A, anemia perniciosa, antecedente de cirugía gástrica, así como el tabaquismo y la obesidad son auxiliares muy marginales.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Detección de *Helicobacter pylori*. A pesar de la inespecificidad del hallazgo de *Hp* como marcador preneoplásico (3) por su enorme incidencia en nuestro país, es fuertemente recomendado por la literatura disponible pero difícil de interpretar el grado de riesgo (8, 12).

Relación pepsinógeno (PGI-PGII). Es una prueba no invasiva cuya relación muestra la presencia y grado de atrofia gástrica lesión preneoplasia de cuya positividad aporta un valioso elemento de riesgo (8).

Serie EGD. El estudio baritado de preferencia con doble contraste, usada en los principios de las campañas de detección y desplazada por la endoscopia, ha sido recuperada por razones de costos en algunos países, aunque con resultados menores es una opción donde se carece de endoscopia (14). La mayor limitación es el abandono de este procedimiento en la mayoría de los departamentos de imagenología, porque exige acuciosidad, experiencia y consumo de tiempo necesarios para obtener la información deseada.

La endoscopia. La endoscopia es el procedimiento más eficiente para estudiar la mucosa

gástrica. La gastritis atrófica crónica muestra adelgazamiento de la mucosa y de los pliegues, desaparece la estructura glandular con sus foveolas y es visible la delicada red vascular subepitelial, es más visible en el antró y la curvatura menor del cuerpo. Puede distribuirse en parches. La metaplasia intestinal se manifiesta por placas blanquecinas casi transparentes, pero con azul de metileno se definen con mucha precisión y el contorno es cartográfico. La displasia puede verse como lesiones levemente elevadas, pero sólo se identifican con las biopsias.

El estudio endoscópico del tubo digestivo proximal es muy frecuente por su eficacia en el diagnóstico de las enfermedades del esófago, del estómago y del duodeno. Además del diagnóstico que motivó el estudio y los cambios incidentales, el número de procedimientos con diagnóstico de normalidad es muy elevado ya sea por mala indicación o por enfermedades funcionales. La exploración frecuente del estómago es una oportunidad para el hallazgo inesperado de algún cambio que merece ser observado e identificado. El endoscopista bien entrenado utiliza los recursos necesarios para explicar esos cambios, por sutiles que sean: acercamiento, cromoendoscopia electrónica o con tinción con substancias, elasticidad y biopsias. Un CGI tiene formas según la clasificación japonesa o de París y bastan las biopsias para su corroboración. El hallazgo es fortuito y suele suceder. Cuando la indicación fue por sospecha de CG es la misma secuencia.

La distensión con aire debe ser suficiente para lograr una imagen panorámica completa, pero no tanta que borre los pliegues que deben ser homogéneos y cualquier deformidad requiere atención. Si no se logra distender y las paredes no son elásticas es un CG avanzado infiltrante.

La luz blanca ha demostrado su utilidad, pero

debe saberse cuándo utilizar tinciones con índigo carmín, azul de metileno o ácido acético. En el paciente con riesgo de CGI es recomendable la utilización de endoscopios con alta resolución, imagen de banda angosta y de amplificación. El panorama se amplía porque debe estudiar el patrón mucoso desde la distribución foveolar normal hasta sus cambios más anárquicos, así como el patrón vascular cambiante de normal a maligno, según las clasificaciones que existen al respecto (15).

El diagnóstico diferencial entre una úlcera péptica y un CGI deprimido se logra por la forma de los pliegues que convergen en ambos. En la primera se difuminan en la cercanía del borde, en el segundo se cortan, se afilan o se fusionan; pueden afilarse o formar un "palillo de tambor". Las biopsias deben ser copiosas en ambas. Toda lesión elevada o plana con cambio de color requiere de biopsias. Si tiene pedículo pueden hacerse polipectomía. Los estudios complementarios descartan actividad extra-gástrica o definen la extensión.

En conclusión, en el médico siempre debe haber la intención, el propósito y la voluntad de diagnosticar el CGI, pero ante la imposibilidad de poseer una campaña masiva de detección debe conocer qué grupo tiene más riesgo y utilizar los recursos a mano, desde la vigilancia hasta la endoscopia. Nunca llevar la carga de haber dejado pasar la oportunidad.

Desde una perspectiva más amplia es imperativo un movimiento colectivo motivado por las asociaciones involucradas y encabezada y patrocinada por autoridades sanitarias para crear una red de investigación coordinada en centros oncológicos. También debe mover a la población en general en cuanto a profilaxis primaria y concientización a través de la publicidad para búsqueda temprana de consulta en los centros de primer nivel donde los médicos de primer contacto inicien la referencia de pacientes a centros de especialidad. .

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dickshit R, et al. Cancer Incidence and mortality worldwide, sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136; E359-86.
2. CENETEC. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Adenocarcinoma Gástrico en Pacientes Adultos. Secretaría de Salud 2010.
3. De la Torre BA, Kettenhoffen EW, Roesch DF, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. Epidemiología, factores de riesgo, variedades histológicas e historia natural. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75: 237-39.
4. De la Torre BA, Oñate OLF, Poot BJJ, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. Tratamiento. *Rev Gastroenterol Méx* 2010; 75: 243-46.
5. Sampieri CL, Mora M. Gastric cancer research in Mexico: A public priority. *World J Gastroenterol* 2014; 28: 4491-4502.
6. Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, et al. Risk factors and clinical outcomes of gastric cancer identified by screening endoscopy: a case control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 301-9.
7. Karimi P, Isla F, Anadasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23 :700-13.
8. Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-31.
9. Corso G, Marrelli D, Roviello F. Familial gastric cancer and germline mutations of E-cadherin. *Ann Ital Chir* 2012; 83: 177-82.
10. Oliveira C, Pnheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology and implications for management. *Lancet Oncol* 2015; 16: e69-e70.
11. den Hoen C.M., Holster I.L., Capelle L.G. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy* 2013; 45: 249-56.
12. Dinis-Riveiro M, Areia M, de Vries A.C., et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94.
13. Gomez JM, Wang AY. Gastric Intestinal metaplasia and early gastric cancer in the west: a changing paradigm. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 10: 369-78.
14. Kato M, Asaka M. Recent development on gastric cancer prevention. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42:987-94.
15. Li HY, Dai J, Xue HB, et al. Application of magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosing gastric lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76:1124-32.

AUTOEVALUACIÓN

1. En la literatura el *Helicobacter pylori* se encuentra involucrado en la carcinogénesis del cáncer gástrico. ¿Cuál de las siguientes opciones explican su principal mecanismo de acción?
 - a) La virulencia de cada cepa
 - b) El tiempo de la infección
 - c) La inmunidad del hospedero
 - d) La presencia de cocarcinógenos ambientales
 - e) La ausencia de prevención primaria
2. Ante las sospechas de lesiones preneoplásicas en cáncer gástrico ¿qué conducta considera la más práctica?
 - a) Endoscopía a toda la población mayor de 40 años
 - b) Endoscopía a la población con riesgo
 - c) La confirmación de gastritis atrófica con medición de pepsinógeno sérico
 - d) Endoscopía en la población adulta con síntomas digestivos crónicos
 - e) Vigilancia en personas con infección de *Helicobacter pylori*.
3. ¿Cuál de las siguientes situaciones es una adecuada indicación de endoscopía gástrica?
 - a) Todo paciente con síntomas en tubo digestivo proximal
 - b) Paciente joven con pérdida de peso no explícable
 - c) Paciente mayor de 55 años con dolor epigástrico y anemia
 - d) Paciente sano con un familiar de segundo grado con cáncer gástrico
 - e) Paciente de 30 años asintomático con temor, familiarizado con la campaña de detección de cáncer gástrico
4. ¿Cuál cree usted que sería la mejor opción para abatir la letalidad del cáncer gástrico en México?
 - a) Una campaña masiva de detección cueste lo que cueste
 - b) Enfocar todo el esfuerzo diagnóstico en identificar el grupo de alto riesgo
 - c) Perfeccionar en el médico el diagnóstico a través de la historia clínica
 - d) Crear una Norma Oficial Mexicana que patrocine y coordine la investigación y genere estrategias para prevención, diagnóstico y tratamiento
 - e) Erradicar la infección por *Helicobacter pylori* en toda la población.

¿El SII es realmente funcional? A propósito de la disbiosis, la inflamación, las intolerancias, las alergias y la genética

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez

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

PUNTOS CLAVE

- El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno de la interacción cerebro-intestino en el que intervienen diferentes factores biológicos, psíquicos, ambientales y sociales, lo que da por resultado la expresión de la enfermedad.
- Se ha reconocido al SII como un modelo de disbiosis y diversos estudios han demostrado la presencia de sobrepoblación bacteriana en estos enfermos.
- La evidencia del papel de la inflamación en la generación del SII surgió de la detección objetiva de la infiltración de células inflamatorias en la mucosa intestinal de estos enfermos que no se limita al incremento de la densidad celular sino a una notable activación inmunológica.
- La alergia alimentaria, evidenciada por una activación de inmunoglobulina E y mediada por anticuerpos contra un alimento proteína, no se ha relacionado de manera convincente con la patogénesis del SII, aunque se ha demostrado que los pacientes con SII tienen una mayor incidencia de atopía.
- Diversos estudios han demostrado que existe agregación familiar en el SII, lo que sugiere la participación de factores genéticos o ambientales compartidos.

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno de la interacción cerebro-intestino que se caracteriza por malestar abdominal y alteraciones de los hábitos de defecación en ausencia de en

fermedad orgánica, alteraciones estructurales o marcadores bioquímicos (1). Esta definición permanece vigente a pesar de la creciente evidencia de alteraciones orgánicas subyacentes involucradas en la generación de los síntomas que produce. La evidencia sobre la presencia de alteraciones inflamatorias, alérgicas y genéticas entre otras, en esta enfermedad es cada vez mayor. Así, en los últimos años muchos mecanismos fisiopatológicos han sido descritos y, como se verá, no se ajustan estrictamente al concepto que tenemos del SII: una enfermedad sin alteraciones orgánicas, estructurales o bioquímicas.

INFECCIONES Y DISBIOISIS

El interés por la microbiota intestinal y su relación con múltiples enfermedades digestivas ha crecido en forma exponencial en los últimos años (2). Existe cada vez mayor evidencia que indica que las alteraciones en la microbiota intestinal podrían desempeñar un papel relevante en el desarrollo de SII (3). Se sabe que aproximadamente 10% de los pacientes que sufren infecciones gastrointestinales tienen un mayor riesgo de desarrollar SII luego del evento y los estudios de cohorte han confirmado que la prevalencia del SII aumenta luego de brotes disentéricos, lo cual se conoce como SII post-infeccioso (4). Incluso, la determinación de los anticuerpos anti-CdtB y antivinculina ha sido considerada por algunos expertos como el único marcador biológico del SII sin estreñimiento y su presencia parecer co-

rrelacionar bien con la respuesta a intervenciones terapéuticas específicas como la administración de rifaximina (5). Se ha reconocido al SII como un modelo de disbiosis y diversos estudios han demostrado la presencia de sobre-población bacteriana (SIBO por sus siglas en inglés) en estos enfermos. Varios estudios que utilizan métodos basados en el cultivo han demostrado que la microbiota, tal como se detecta en las muestras de heces, difiere entre los pacientes con SII y los controles sanos. Aunque se han reportado resultados contradictorios, los enfermos con SII parecen tener menor diversidad en su microbiota, con disminución en los niveles de lactobacilos y bifidobacterias y aumento en las bacterias anaerobias, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. A pesar del reconocimiento de estas diferencias, no existe por el momento un perfil de composición de la microbiota característico del SII, y la asociación entre los síntomas y las especies bacterianas específicas es incierta (6). Estos hallazgos han servido de justificación para el uso de antibióticos y probióticos en esta enfermedad y de forma similar, algunos probióticos específicos han demostrado un modesto beneficio en algunos sujetos con SII (6-8).

A pesar de todo lo anterior, las evidencias resultan controversiales pues el SII post-infeccioso explica solo la minoría de los casos de SII, no todos los pacientes con SII tienen SIBO, las alteraciones de la microbiota y la presencia de SIBO han sido detectadas empleando técnicas muy variables con resultados no reproducibles, la detección de los anticuerpos anti-CdtB y antivinculina no ha sido adecuadamente validada y la ganancia terapéutica obtenida con el uso de antibióticos y probióticos es austera y no ha superado a otras opciones terapéuticas existentes (8, 9). Es indudable que la microbiota intestinal juega un papel fundamental en la salud y enfermedad y ofrece un campo muy amplio de investigación y de posibilidades terapéuticas que apenas estamos explorando (10).

INFLAMACIÓN

La inflamación como factor causal del SII se relaciona íntimamente con las alteraciones de la microbiota. La evidencia del papel de la inflamación en la generación del SII surgió de la detección objetiva de la infiltración de células inflamatorias en la mucosa intestinal de estos enfermos que no se limita al incremento de la densidad celular sino a una notable activación inmunológica. A su vez, esta infiltración se ve favorecida por una mayor permea-

bilidad epitelial que abate la barrera de defensa intestinal y que se ha observado con mayor frecuencia en sujetos con SII (11). El resultado final es una inflamación de bajo grado que se caracte- riza por un incremento en los linfocitos T intra-epiteliales, mastocitos y células enterocromafines. El incremento en el número de linfocitos T intra-epiteliales se observa más comúnmente en pacientes con SII con predominio de diarrea en comparación con otros patrones de defecación. Estudios subse- cuentes han demostrado que el proceso inflama- torio se extiende a compartimientos mioneurales y otros han confirmado un perfil pro-inflamatorio en sangre periférica caracterizado por niveles destaca- dos de interleucinas específicas (12). Las citoci- nas son importantes moduladores de la respuesta inmune y de la reacción inflamatoria por lo que jue- gan un papel central en la inflamación intestinal. La producción de citocinas puede verse afectada por polimorfismos genéticos que codifican estos moduladores, de tal forma que la predisposición genética para producir una mayor o menor cantid- ad de una citocina específica puede hacer más o menos susceptible a un sujeto a padecer la enfermedad. Este es el caso de la IL-10, una ci- tocina antiinflamatoria cuyos niveles séricos se han detectado significativamente más bajos en pacientes con SII comparación con controles y cuyos polimorfismos parecer conferir una mayor susceptibilidad para el desarrollo de esta enfer- medad en algunos grupos étnicos (13).

Así, aunque existe una vasta evidencia de la existencia de inflamación de la mucosa intestinal en el SII, las pruebas se vuelven controversiales cuando se observa que la inflamación no se presenta por igual en todos los pacientes con SII, que no existe un perfil inmunológico claramente definido en la enfermedad y que los intentos por tratar este trastorno con antiinflamatorios y medidas que inhiban la migración y activación celular no han tenido el éxito deseado.

MOTILIDAD E HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL

Las alteraciones de la motilidad y la hipersen- sibilidad visceral siguen siendo dos factores fisiopatogénicos vigentes en el SII. Múltiples alteraciones de la motilidad intestinal se han iden- tificado en los pacientes con SII. Se ha observado que estos enfermos tienen un incremento en la frecuencia de las ondas de contracción de gran amplitud, una respuesta motora post-prandial

ALERGIAS

exagerada y prolongada, así como un tono muscular anormal del recto-sigmoides con atenuación del reflejo colorrectal. La motilidad se ve afectada por otros factores como la producción de metano por la microbiota tanto en pacientes con SII como en estreñimiento funcional (14). Estas alteraciones motoras se reflejan clínicamente en la generación de síntomas de estos pacientes y explican, al menos en parte, la elevada frecuencia de sobre-posición sintomática entre el SII y otros trastornos funcionales. Así, las puntuaciones en la escala de disfagia en sujetos con SII son comparables a la observada en pacientes con enfermedades autoinmunes (15), como también se ha observado que existe una asociación estrecha entre SII y enfermedad por reflujo erosiva pero no con esofagitis erosiva (16).

La hipersensibilidad visceral ha sido considerada por algunos como un marcador biológico del SII (17). Su presencia depende de múltiples factores que van desde la mayor expresión de receptores de capsaicina, serotonina, hormona liberadora de corticotropina, purinérgicos y otros receptores inflamación y permeabilidad intestinal, la producción de los neurotransmisores y péptidos intestinales que activan tales receptores hasta alteraciones en el procesamiento central de las señales nociceptivas influenciadas por factores psicológicos como el estrés (18).

Las células intersticiales de Cajal (CIC) actúan como mecano-receptores, mediadores de señales neuronales entre las células de músculo liso, así como generadores y reguladores de la propagación de las ondas lentas de contracción intestinal. Se ha observado una mayor expresión de receptores de serotonina y receptores purinérgicos en las CIC, y se ha detectado un papel relevante de estas células en las alteraciones en la neurotransmisión colinérgica y nitroérgica así como en la interacción con hormonas gastrointestinales (19).

Desafortunadamente no existe un patrón motor que caracterice al SII y la efectividad de tratamiento orientado a revertir estos defectos no ha mostrado beneficio superior a otras opciones. La hipersensibilidad visceral no se observa en todos los enfermos con SII y las opciones terapéuticas que la revierten tampoco son siempre efectivas. Finalmente, poco se sabe aún respecto a las alteraciones en la densidad o funcionamiento de las CIC en pacientes con SII.

Más de la mitad de los pacientes con SII atribuyen a la dieta la generación o exacerbación de sus malestares digestivos. El papel de la dieta en el SII es muy complejo, ya que interactúa con otros muchos factores como la motilidad, la microbiota y la percepción del paciente. Sin embargo, es posible que la dieta juegue un papel independiente en algunos sujetos a través de alergias o intolerancias a algunos alimentos. La alergia alimentaria, evidenciada por una activación de inmunoglobulina E y mediada por anticuerpos contra un alimento proteína, no se ha relacionado de manera convincente con la patogénesis del SII, aunque se ha demostrado que los pacientes con SII tienen una mayor incidencia de atopía (20). Otros han sugerido que las reacciones inmunes mediadas por IgG juegan un papel en el SII, pero su correlación con síntomas o su capacidad para predecir respuesta al tratamiento es mala. Mientras que la alergia a los alimentos puede explicarse como una reacción inmune específica al consumo de un determinado alimento, la intolerancia a los alimentos es una reacción adversa, no inmune. Por ejemplo, mientras que una persona alérgica a la proteína de la leche de vaca puede tener una reacción inmune después del consumo de productos que contienen leche de vaca, las personas con intolerancia a la lactosa tienen niveles reducidos o una ausencia de lactasa.

Las pruebas de intolerancia alimentaria están ampliamente disponibles y ofrecen análisis de sangre para detectar niveles de IgG contra una gran variedad de alimentos. Tanto la Academia Americana de Alergología como la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica concuerdan en que la utilidad clínica de las pruebas de IgG es, hasta el momento, infundada y podría dar lugar a restricciones dietéticas que aumentan el riesgo de insuficiencias nutricionales en pacientes con resultados positivos (21).

Existe evidencia acerca de la utilidad a corto plazo de diversas dietas de restricción en el tratamiento del SII (v.gr. dieta baja en FODMAP, libres de gluten o basadas en niveles de IgG), aunque sus principales limitaciones son el apego a las mismas y sus efectos a largo plazo en el estado nutricional y en la calidad de vida de los enfermos (22-24). Los esfuerzos actuales se encaminan a crear una dieta personalizada y menos restrictiva. La investigación futura parece centrarse en la identificación de otras terapias dietéticas efectivas que se enfoquen en la

suplementación de alimentos funcionales, además del desarrollo de dietas específicas basadas en biomarcadores que identifiquen el tratamiento correcto para el paciente adecuado (24).

GENÉTICA

Diversos estudios han demostrado que existe agregación familiar en el SII, lo que sugiere la participación de factores genéticos o ambientales compartidos. Los estudios llevados a cabo en gemelos con SII, realizados en diferentes partes del mundo, han mostrado tasas de concordancia más altas entre los gemelos monocigóticos que los gemelos dicigóticos, lo que sugiere un componente genético de este trastorno. Múltiples estudios han intentado relacionar los polimorfismos de un solo nucleótido con el SII, pero hay poca evidencia de que estos polimorfismos sean funcionales. Varias moléculas han sido estudiadas y de ellas, la serotonina ha sido explorada más extensamente. En este momento, las vías génicas subyacentes, los genes y las variantes funcionales relacionadas con el SII permanecen desconocidas y la promesa de la predicción del riesgo determinada genética-

mente y la personalización de la medicina no se han cumplido. Sin embargo, las tecnologías biológicas moleculares continúan evolucionando rápidamente y las investigaciones genéticas ofrecen muchas posibilidades en la intervención, el tratamiento y la prevención de SII (25).

CONCLUSIÓN

El SII es un padecimiento complejo y multifactorial. Actualmente se reconocen las complejas interacciones en el eje cerebro-intestino que se ven afectadas por los diferentes factores biológicos, psíquicos, ambientales y sociales, lo que da por resultado la expresión de la enfermedad. Estas interacciones son multidireccionales y van más allá del propio organismo. Las interacciones entre los microbios y el sistema inmune local producen la liberación de péptidos y neuro-transmisores que causan efectos neuro-musculares locales y sistémicos que se traducen en síntomas, incluso extra-intestinales (26). Ahora debemos considerar al eje cerebro-intestino-microbiota-inmunidad como un modelo ampliado y actual en la fisiopatogenia del SII.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Carmona-Sánchez R. Fisiopatología del síndrome de intestino irritable: microbios, inflamación, músculo, nervios, cerebro o psique. En: Valdovinos-Díaz MA, Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM, Icaza-Chávez ME, editores. Gastrotrilogía II Enfermedad por reflujo gastroesofágico y trastornos funcionales digestivos. 1a edición. México: Clave Editorial; 2014: 122-127.
3. Benno P, Dahlgren AL, Befrits R, et al. From IBS to DBS: The dysbiotic bowel syndrome. J Investig Med High Impact Case Rep 2016; 4: 2324709616648458.
4. 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.
5. Valdovinos MA, Schmulson-Wasserman MJ, Remes-Troche JM, et al. Anti-CdtB and Anti-vinculin antibodies are specific for the diagnosis of IBS-D and IBS-M and are predictors of rifaximine response in Mexican patients. Gastroenterology 2018; 154 (suppl 1): S-982.
6. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: Future in therapies. Adv Ther 2018; 35: 289-310.
7. Principi N, Cozzali R, Farinelli E, Brusaferro A, Esposito S. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. J Infect 2018; 76: 111-120.
8. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex 2017; 82:134 -155
9. Carmona-Sánchez R. ¿Están realmente listos los anticuerpos anti-CdtB y antivinculina para emplearse en pacientes con diarrea en México? A propósito de la colitis microscópicaRev Gastroenterol Mex 2017; 82:196-197.

10. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev Gastroentero Mex 2013; 78: 240-8.
11. Turcotte JF, Kao D, Mah SJ, Claggett B, Saltzman JR, Fedorak RN, Liu JJ. Breaks in the wall: increased gaps in the intestinal epithelium of irritable bowel syndrome patients identified by confocal laser endomicroscopy (with videos). Gastrointest Endosc. 2013; 77: 624-30.
12. Scalera A, Loguercio C. Focus on irritable bowel syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16: 1155-71.
13. Qin SY, Jiang HX, Lu DH, Zhou Y. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19: 9472-9480.
14. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, Chong K, Chang C, Pimentel M. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci 2011; 56: 1612-8.
15. Dupont AW, Jiang ZD, Harold SA, Snyder N, Galler GW, Garcia-Torres F, Dupont HL. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. Digestion 2014; 89:119-123.
16. Nam SY, Ryu KH, Park BJ. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. J Neurogastroenterol Motil 2013; 19: 521-31.
17. Nozu T, Okumura T. Visceral sensation and irritable bowel syndrome; with special reference to comparison with functional abdominal pain syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 Suppl 3:122-7.
18. Meerveld BG, Johnson AC. Mechanisms of stress-induced visceral pain. J Neurogastroenterol Motil 2018; 24: 7-18.
19. Eshraghian A, Eshraghian H. Interstitial cells of Cajal: a novel hypothesis for the pathophysiology of irritable bowel syndrome. Can J Gastroenterol. 2011; 25: 277-9.
20. Park MI, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. Neurogastroenterol Motil 2006;18: 595-607.
21. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EMM. Irritable bowel syndrome: The role of food in pathogenesis and management. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2014; 10: 164-174.
22. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. Gut 2004; 53: 1459-64.
23. Mansueto P, D'Alcamo A, Seidita A, Carroccio A. Food allergy in irritable bowel syndrome: The case of non-celiac wheat sensitivity. World J Gastroenterol 2015; 21: 7089-109.
24. Dolan R, Chey WD, Eswaran S. The role of diet in the management of irritable bowel syndrome: a focus on FODMAPs. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 12: 607-615.
25. Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2015; 21: 11353-61.
26. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? Neurogastroenterol Motil 2013; 25: 713-9.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta en relación a la disbiosis en el SII?
 - a) Algunos probióticos específicos han demostrado beneficio en el tratamiento del SII
 - b) Los antibióticos no absorbibles son la opción terapéutica más efectiva en el SII
 - c) El SII postinfeccioso explica la mayor parte de los casos de SII
 - d) Los enfermos con SII parecen tener mayor diversidad en su microbiota
 - e) Los pacientes con SII muestran menor densidad de bacterias anaerobias
2. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta en relación a la inflamación en el SII?
 - a) Existen perfiles específicos de citocinas que caracterizan al SII
 - b) La infiltración de células inflamatorias se limita a la mucosa
 - c) El tratamiento con esteroides y antinflamatorios es efectivo en el SII
 - d) La inflamación se relaciona íntimamente con las alteraciones de la microbiota
 - e) El cromoglicato de sodio es efectivo en el tratamiento del SII
3. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta en relación a la alergia alimentaria en el SII?
 - a) Las dietas de restricción mejoran la calidad de vida de pacientes con SII
 - b) Las pruebas de IgG son útiles para determinar la presencia de alergias alimentarias en el SII
 - c) Las dietas de restricción mejoran el estado nutricional de los enfermos con SII
 - d) Los pacientes con SII tienen mayor incidencia de atopía
 - e) La IgE se relaciona estrechamente con alergias alimentarias en el SII
4. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta en relación a los factores genéticos en el SII?
 - a) La agregación familiar es excepcional en el SII
 - b) La mayor prevalencia del SII en mujeres se explica por factores genéticos
 - c) Las tasas de concordancia del SII son más altas entre los gemelos monocigóticos
 - d) El SII es un trastorno autosómico recesivo
 - e) La genética no juega papel alguno en la fisiopatogenia del SII

Sobreposición de trastornos funcionales digestivos: prevalecia, abordaje e implicaciones terapéuticas

Dr. Armando Medina González

Unidad de Endoscopía Gastrointestinal, Hospital Regional Valle del Mezquital
Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo, Ixmiquilpan, Hidalgo

PUNTOS CLAVE

- La prevalencia de los trastornos funcionales digestivos es elevada y similar en las diferentes poblaciones en las que se ha investigado su presencia.
 - La prevalencia puede variar de acuerdo a los cambios realizados en las distintas versiones de los criterios diagnósticos de Roma.
 - Perfil clínico multidimensional (PCMD) es una herramienta de aplicación clínica que permite obtener de manera integral y completa la presentación de cada paciente y todas las dimensiones que se manifiestan clínicamente, con el objeto de planificar un tratamiento individualizado.
 - La comorbilidad psicológica es muy frecuente en los pacientes con trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC), por lo que su evaluación es relevante y permite establecer intervenciones terapéuticas.
 - Es importante reconocer la sobreposición de síntomas para implementar el uso de medicamentos tradicionales, así como de nuevas terapias para su control.
- el significado de la confluencia de múltiples síntomas, de uno o más mecanismos y en muchas ocasiones, con diferentes opciones terapéuticas.

PREVALENCIA

Desde su descripción a finales de 1980, se trató de determinar la prevalencia de los TFD y los primeros estudios realizados por Talley y Locke encontraron con frecuencia grupos de pacientes que cumplían con criterios de síndrome de intestino irritable (SII), dispepsia (no investigada (DNI) y dispepsia funcional (DF), enfermedad por reflujo gastroesofágico y estreñimiento (1, 2). Un meta análisis publicado por Lovell en 2012 evaluó la prevalencia de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con SII encontrando una prevalencia global del 42% (IC 95% 30 a 55) contra 16% en personas sin SII. Esta relación se mantuvo a pesar de los criterios utilizados para definir SII (Roma II o III), aunque la proporción de sobreposición varió de 14.2% al 26.7% (3). Un estudio publicado por Talley reportó una sobreposición de ERGE-SII y subdividiendo las variedades SII-E y SII-D, encontró ERGE/SII-C de 32.9% y ERGE/SII-D de 40.9%. La prevalencia de la sobreposición ha variado en los estudios realizados de manera significativa según los criterios utilizados para definir cada una de las enfermedades.

En el caso de dispepsia y SII, la definición de esta primera es muy variable, por lo que los resultados de estos estudios nuevamente fueron muy diversos. Un metaanálisis realizado por Ford a 239 artículos en 2010 reportó una prevalencia de dispepsia del 27% (IC95% 23 a 31) y la de SII

INTRODUCCIÓN

Los trastornos funcionales digestivos (TFD) son una causa muy común de consulta con el especialista en gastroenterología, cuando de síntomas gastrointestinales crónicos se trata. Tradicionalmente son clasificados por el órgano que da origen a las molestias. Originalmente cuando se presentaba una asociación de síntomas gastrointestinales altos y bajos en pacientes que cumplían con los criterios de Roma para más de un TFD, se denominaba síndrome de sobreposición. Es importante tratar de identificar

en DF fue de 37% (IC95% 30 a 45) comparada con el 7% en pacientes sin dispepsia. El riesgo de tener SII en dispepsia fue ocho veces mayor que en la población sin dispepsia (OR 8 IC 95% 5.74 a 11.16) (4). Un estudio realizado por Wang utilizando la versión china de los criterios de Roma III determinó que la presencia de llenura postprandial en un grupo poblacional de ese país fue un factor de riesgo independiente para sobreposición, así como para mayor puntaje de severidad de síntomas. El estudio europeo de Monnikes y cols. encontró sobreposición basal antes de tratamiento ERGE-DF en 61.8%, ERGE-SII en 13.3% y DF-SII en 13.3% además, sobreposición de los tres padecimientos en 12.9%. Después de recibir pantoprazol por 16 semanas, las variaciones de sobreposición fueron ERGE-DF, 25%; ERGE-SII, 1.8%; DF-SII 2.1% y ERGE-DF-SII en 1.6% (5).

En México ya se han realizado estudios de prevalencia de los TFD, se sabe que el SII-M es el subtipo más frecuente y se asocia más con síntomas gastrointestinales superiores lo que lo hace más predispuesto a sobreposición con otros TFD (6). El estudio SIGAME es un trabajo de investigación realizado en México por el Dr. José María Remes Troche y sus colaboradores para medir la prevalencia de los principales TFD, su intensidad e impacto en la calidad de vida de la población mexicana. Para las muchas encuestas realizadas se definió a la ERGE como pirosis al menos una vez por semana de acuerdo con Roma III; dispepsia como DNI y SII según criterios de Roma III. Al analizar la prevalencia de sobreposición entre los principales TFD, se encontró una sobreposición entre ERGE-dispepsia en 3.9% (IC 95% 3.3 a 4.6 n=133), ERGE-SII 1.1% (IC95% 0.7-1.5%, n=37), en dispepsia-SII en 0.9% (IC95% 0.6 a 1.2, n=31). Se encontró que un grupo de 21 sujetos cumplió con los criterios de sobreposición para los tres: ERGE-dispepsia-SII en 0.6% (7).

ABORDAJE

Los trastornos funcionales digestivos son el origen de múltiples síntomas crónicos, por lo general mal definidos, de presentación intermitente, intensidad variable, que obligan al paciente a buscar asistencia de manera recurrente, muy frecuentemente manejada por personal de salud de primer contacto. El diagnóstico y el tratamiento están entremezclados; ambos se inician con el interrogatorio y una exploración física adecuada

es indispensable, ya que usualmente no se encuentra nada anormal en los pacientes con TFD, pero aun estos pueden coexistir con entidades patológicas bien reconocidas y evidenciables. Por lo anterior el descubrimiento de una enfermedad física relacionada con algunos signos de alarma referidos por el paciente no niega la coexistencia de síntomas funcionales que podrían requerir tratamiento junto con la enfermedad orgánica. A pesar de la frecuencia y larga evolución de estos cuadros, es frecuente observar que no se realizan los protocolos diagnósticos y terapéuticos sugeridos. Los criterios establecidos en las últimas décadas por la Fundación Roma han establecido una herramienta útil en la evaluación, estadificación y auxiliar del tratamiento de estos pacientes. A lo largo de su historia, los criterios emitidos en cada versión han sufrido modificaciones como resultado de los avances en la investigación de dichas alteraciones. En su última versión (Roma IV), los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) son abordados como entidades patológicas, retirando el término "funcional" de la definición anterior. Actualmente conocidos como Trastornos de la Interacción Intestino Cerebro (TIIC) y se definen como un grupo de trastornos clasificados mediante síntomas, que son relacionados con cualquier combinación de la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteraciones de la mucosa y función inmunológica de esta, microbiota intestinal o procesamiento a nivel del sistema nervioso central (8).

Ahora los criterios de Roma IV han adquirido un enfoque multicultural, considerando el microambiente intestinal y los aspectos biopsicosociales para resaltar la naturaleza multideterminante de estos trastornos. Debido a la limitada información sobre la prevalencia de los síntomas en la población general, se realizó un estudio normativo de síntomas en población abierta para determinar la "frecuencia normal" con la que se presentan los malestares y determinar los umbrales para los nuevos criterios diagnósticos (9). De esta manera ya se considera que la población general puede presentar dolor o malestar abdominal desde y hasta 2 a 3 días al mes en el percentil 90, considerando ahora el criterio de al menos un día por semana para dolor abdominal en los nuevos criterios diagnósticos para SII. Los TFD se presentan en un continuo que puede migrar desde la ausencia de dolor a dolor, de estre-

ñimiento funcional hasta el SII con estreñimiento predominante o diarrea funcional hasta SII con diarrea predominante. Los cambios en los criterios para SII, trastornos biliares y del esfínter de Oddi, *proctalgia fugax*, trastornos funcionales de la defecación y la adición de capítulos relacionados con trastornos de dolor gastrointestinal mediados a nivel central y los nuevos trastornos relacionados al uso de opioides son algunos de las grandes novedades de última edición.

Otro de los grandes cambios fue el desarrollo del perfil clínico multidimensional (PCMD). Los criterios diagnósticos son útiles para fines de investigación, aunque frecuentemente no se adaptan a la práctica clínica porque muchos pacientes no cumplen estrictamente con los síntomas o el marco de tiempo requerido (trastornos subumbral). Este PCMD pretende ser una herramienta para capturar de manera integral y completa la presentación de cada paciente y todas las dimensiones que se manifiestan clínicamente, con el objeto de planificar un tratamiento individualizado (8), su primera publicación fue en 2014 bajo los criterios de Roma III, pero ya se ha actualizado en Roma IV (10). En este perfil clínico se incluyen 5 categorías: a) Diagnóstico categórico basado en criterios de Roma IV; b) modificadores clínicos; c) autopercepción de gravedad o impacto en la vida diaria; d) modificadores psicosociales y comorbilidades; e) modificadores fisiológicos y biomarcadores.

El PCMD se puede aplicar en el siguiente ejemplo de SII: a) Paciente con cuadro clínico compatible con los criterios de Roma IV para SII; b) definir el modificador clínico (variedad SII-E, SII-D, SII-M, postinfección, sensibilidad a FODMAP); c) Pregunta al paciente ¿qué tanto le afecta el padecimiento en su vida? (leve, moderado, grave); d) buscar factores ya sean categóricos o dimensionales (signos de alarma psicológicos como depresión o ansiedad) o reportados por los pacientes mismos (ej. Historia de abuso físico o sexual); e) etapa en la cual se cuenta ya o se solicitan estudios especiales con relevancia clínica para mejorar el conocimiento de los TIIC (como estudios radiológicos contrastados, biomarcadores como el anti-CdtB y anti-vinculina).

La comorbilidad psicológica tiene importancia a partir de que muchos pacientes que consultan a los médicos por TIIC presentan problemas psicológicos y sociales que requieren atención. Por eso es necesario reconocer la ansiedad, la depresión u otros trastornos psicológicos vinculados.

Se ha sugerido la búsqueda intencional de síntomas psicológicos de alarma como son la tensión o "angustia" (ansiedad), disminución del ánimo (depresión), depresión con deseos de lesionarse o matarse (ideas suicidas), gran dolor corporal (intensidad), síntomas que interfieren con las actividades normales como el trabajo; enfrentamiento inapropiado de su padecimiento (nunca me sentiré mejor); víctimas en el aspecto emocional, físico o sexual (abuso). En la publicación de algoritmos diagnósticos para síntomas gastrointestinales comunes de Roma IV se incluye un cuestionario de alarma psicosocial que incluye 9 preguntas clave, opciones de respuesta para el paciente y un "puntaje" o valor que se le debe asignar a dicha respuesta, no en una escala numérica sino un valor que le permite al clínico referir oportunamente a un profesional de la salud mental.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Como ya se comentó, la importancia de un adecuado diagnóstico de la presencia de un TIIC o la posibilidad de sobreposición de más de uno de ellos se basa en la búsqueda de criterios completos, trastornos subumbral o asociación con patologías orgánicas. La integración del estado biopsicosocial del paciente permite establecer una terapéutica adecuada a cada uno.

El paciente con TIIC con sintomatología de predominio de enfermedad por reflujo puede tener la variante erosiva de la enfermedad, pero será más común su asociación con la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), pero también presentar trastornos de la motilidad esofágica, así como hipersensibilidad visceral, pirosis o disfagia funcional. El tratamiento de los síntomas esofágicos incluye desde el uso de inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos tricíclicos, agonistas de la adenosina (teofilina), tegaserod, pregabalina y gabapentina cuando el dolor es el síntoma principal, también se han usado inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina y trazodone (antidepresivo de segunda generación del grupo de las fenilpiperazinas). Debido a los múltiples factores que modulan el dolor y/o la hipersensibilidad en estas entidades la respuesta a estas terapias es inconstante.

La ansiedad es una entidad frecuente que predispone al desarrollo de dispepsia funcional. Cuando esta asociación está presente, las estrategias farmacológicas han sido muy variadas. Una

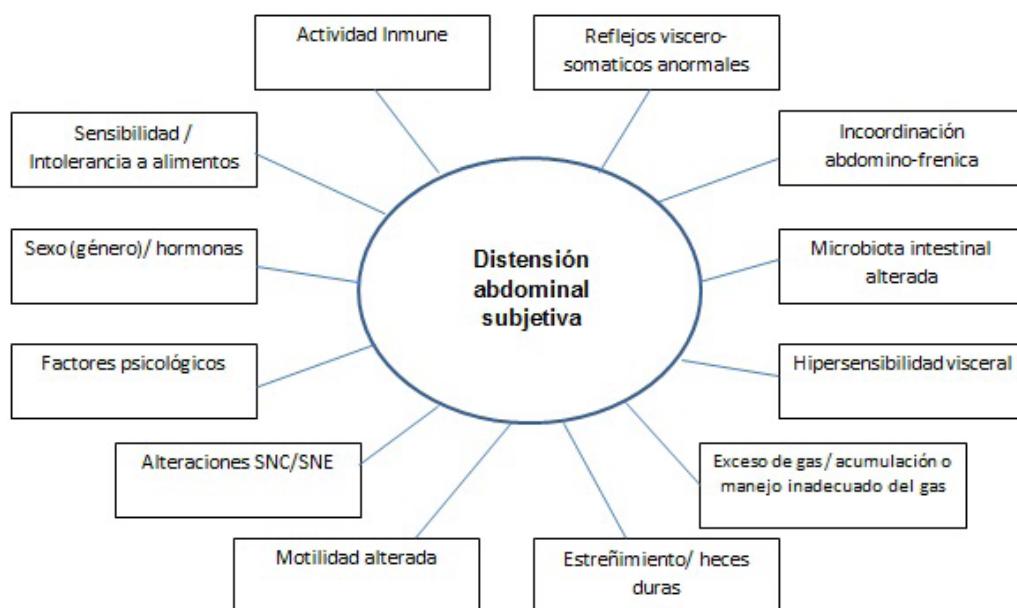
revisión que incluyó múltiples metaanálisis describe las posibilidades de éxito de estas diferentes modalidades de tratamiento, desde la erradicación de *Helicobacter pylori* (eficacia 36% vs. 30% placebo; NNT15) en 17 estudios aleatorios controlados (EAC), la utilidad del uso de inhibidores de la bomba de protones (33% vs. 23% placebo; NNT 10) en 10 EAC. Donde el uso de los antagonistas de los receptores H2 de la histamina resultaron más eficaces en el control del dolor epigástrico que los IBP, por otro lado, el uso de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina tales como el citalopram y el escitalopram no resultaron ser eficaces (11). Por otro lado, la mirtazapina, un antidepresivo y antagonista de los receptores H1 de la histamina, demostró ser más eficaz en el control de síntomas en pacientes con dispepsia funcional y perdida de peso por pobre tolerancia a la vía oral contra placebo (12).

La distensión abdominal subjetiva o el “bloating” ha sido un término de difícil interpretación por los pacientes en diversas partes del mundo donde el término en realidad no tiene traducción, motivo por el cual se ha desechado para la última versión de criterios de ROMA. Su etiología se ha considerado multifuncional y se encuentra frecuentemente asociado con enfermedades orgánicas y desordenes funcionales gastrointestinales.

La fisiopatología de la distensión abdominal es ambigua, incluye potenciales mecanismos como hipersensibilidad intestinal, alteraciones en la microbiota, sensibilidad a alimentos o intolerancia a los mismos, gas excesivo, entre otros (figura 1). Por lo anterior, las opciones terapéuticas son limitadas. El tratamiento médico incluye algunos prokinéticos, rifaxima, lubiprostone y lignaclotida, así como intervenciones en la dieta para el control de síntomas en estos pacientes. El uso de antidepresivos en los TFD con predominio en distensión abdominal permite un control parcial de las molestias utilizando fluoxetina, paroxetina, amitriptilina o citalopram por períodos de 6 a 12 semanas, pero en algunos casos no fue superior al obtenido con placebo (13).

El síndrome de intestino irritable es uno de los trastornos funcionales más prevalente a nivel mundial, definido por una gran variedad de síntomas incluyendo dolor abdominal recurrente asociado con la evacuación y un cambio en el hábito intestinal. El SII se clasifica en 3 subtipos principales según el trastorno predominante en el hábito intestinal: SII con predominio de estreñimiento (SII-E), SII con predominio de diarrea (SII-D) y SII con hábito intestinal mixto (SII-M) (14). Los criterios de Roma IV para SII son; 1) Dolor abdominal recurrente al menos un

Figura 1. Mecanismos propuestos de la distensión abdominal subjetiva



día a la semana en promedio, en los últimos tres meses, asociado con dos o más de los siguientes criterios: a) Relacionado con la evacuación, b) asociado con un cambio en la frecuencia de la evacuación, c) asociado con un cambio en la forma (apariencia) de las evacuaciones. Los criterios deben estar presentes durante los últimos 3 meses, pero con inicio de síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.

Una vez establecido el diagnóstico, el manejo de estos pacientes incluirá informar sobre la naturaleza de su padecimiento, la restricción de alimentos que ocasionen síntomas, lo cual será individual a cada paciente (lácteos, FODMAP-Oligo, di y monosacáridos y polioles fermentables así como frutas con fructosa excesiva). El tratamiento deberá dirigirse al control del o los síntomas predominantes, de tal manera en el paciente con SII-E son útiles la fibra soluble, laxantes, secretagogos y prokinéticos. El SII-D utiliza fibra soluble, antidiarreicos o co-

lestiramina. Cuando hay distensión asociada el uso de antibióticos no absorbibles como la rifaxima son de gran eficacia en el control de la distensión y el gas, mejorando la consistencia de las heces y el control del dolor abdominal (15). Múltiples estudios y revisiones han demostrado beneficios en el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos en el tratamiento del SII y la constipación crónica idiopática, logrando una mejoría global de los síntomas, el dolor abdominal la distensión y la flatulencia. El uso de antidepresivos en SII está justificado ante la alta asociación de este con ansiedad, depresión y otros trastornos psicológicos en los pacientes. Sus efectos de acción antidepresiva, analgesia visceral, cambios en la motilidad y relajación suave del músculo intestinal permiten un mejor control de los síntomas en particular, el dolor. La dieta baja en FODMAP (es efectiva, pero estos grupos alimentarios no deben prohibirse, solo limitar su consumo en menores porciones).

REFERENCIA

1. Talley NJ, Holtmann G, Agneus L, et al. Gastrointestinal symptoms and subjects cluster into distinct upper and lower groupings in the community: a four nations study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1439-47.
2. Locke GR III, Zinsmeister AR, Fett SL, et al. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:29-34.
3. Lovell RM, Ford AC, Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptom in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1793-801.
4. Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. Systematic review and metaanalysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:401-9
5. Monnikes H, Schwan T, Van Rensburg C, et al. Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1279-89.
6. Schmulson MJ, Remes-Troche JM, Lopez-Alvarenga JC et al. Rome III IBS-M subgroup is associated with increased severity of upper gastrointestinal symptoms. A report of the Mexicans IBS working group. *Neurogastroenterol Motil* 2009;1 (Suppl 1): 69.
7. Gómez-Escudero O. Sobreposición de trastornos funcionales digestivos. En: Remes-Troche JM editor. *Síntomas gastrointestinales en México –Un estudio epidemiológico- SIGAME*. 1ra. Edición. México: Editorial ASECOM; 2015: 159-178.
8. Drossman DA, Functional Gastrointestinal Disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262-1279.
9. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, et al. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaires for adults. *Gastroenterology* 2016; 150:1481-1491.
10. Sperber AD, Francisconi C, Fukudu S et al. Multicultural aspects of functional gastrointestinal disorders. In: Drossman DA, Chang LC. Kellow J, et al. And the Rome IV Committees, eds. *Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders – Disorders of gut-brain interaction. Volume I*. Raleigh-NC, 2016.
11. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1853-63.

12. Tack J, Ly Hg, Vanheel H, et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dispepsia and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:385-392.
13. Seo AY, Kim N, Oh DH., abdominal Bloating: Pathophysiology and Treatment, *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19:433-53
14. Lacy BE, Mearin F, Chang L., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2106; 150:1393-1407.
15. Lorio N, Malik Z, Schey R. Profile of rifaximin and its potential in the treatment of irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8:159-67.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los trastornos funcionales digestivos que se encuentran más comúnmente sobreplantados?
 - a) ERGE y SII
 - b) ERGE y Dispepsia
 - c) Dispepsia y SII
 - d) SII y estreñimiento
 - e) Dispepsia y estreñimiento
2. ¿Cómo se denomina actualmente a las alteraciones variables de síntomas gastrointestinales, de evolución crónica, designados según el órgano que les da origen?
 - a) Trastornos Funcionales digestivos
 - b) Trastornos Funcionales gastrointestinales
 - c) Síntomas GI comunes
 - d) Trastornos de la interacción Intestino cerebro
 - e) Trastornos Biopsicosomáticos gastrointestinales
3. ¿Qué es el perfil clínico multidimensional?
 - a) Una escala de severidad de síntomas
 - b) Un cuestionario para diagnosticar trastornos funcionales en población abierta
 - c) Un cuestionario de alarma psicosocial de Roma IV
 - d) Un Estudio normativo de síntomas en la población general
 - e) Ninguna de las anteriores
4. ¿Por qué se tiene que realizar un adecuado diagnóstico diferencial en los pacientes con sospecha de TIIC?
 - a) Porque los TIIC son diagnósticos por exclusión
 - b) Porque siempre están asociados de patologías orgánicas severas
 - c) No es necesario realizar un diagnóstico diferencial
 - d) Ninguna de las anteriores
 - e) a, b y c son correctas

¿Se justifica la búsqueda de enfermedad celiaca en pacientes con enfermedades funcionales?

Dr. Octavio Gómez Escudero

Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Endoneuro Gastro S.C, Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Puebla

PUNTOS CLAVE

- Tanto el SII como la EC pueden manifestarse de forma clínica similar, y puede existir sobreposición entre ambas enfermedades.
- El SII puede diagnosticarse en forma positiva en base a criterios clínicos, y no son necesarias pruebas diagnósticas, ya que la prevalencia de otras enfermedades es similar a la encontrada en población general, a excepción de EC, que puede asociarse con mayor frecuencia.
- EC es un trastorno inmune diferente a la SGNC con serología positiva y biopsias duodenales con atrofia y linfocitosis intraepitelial. Existen varias enfermedades que pueden compartir hallazgos histológicos similares.
- Se recomienda buscar EC en el subgrupo de SII con diarrea o con síntomas refractarios si la prevalencia de EC en la población es $\geq 1\%$. No se recomienda su búsqueda en otros TFD.
- En México la prevalencia de EC es similar a la reportada en otros países, hasta 12% tienen serología positiva, y entre 2.2 y 3.5% de los pacientes con SII-D tienen EC confirmada por biopsias.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo (TFD) caracterizado por dolor abdominal asociado a cambios en el hábito intestinal (estreñimiento, diarrea o ambos), y con duración sintomática de por lo menos 3 meses, y 6 desde el inicio de síntomas (1). Es una enfermedad con prevalencias mundiales entre 5-30%, 9.8-12.8% en Estados Unidos, y de 4.4-35% en nuestro país, que afecta gente joven, particularmente mujeres, y con afección importante en calidad de vida (2, 3). La enfermedad celíaca (EC) se define como

una enteropatía crónica en intestino delgado, mediada por inmunidad, precipitada por exposición al gluten de la dieta en individuos genéticamente predisponentes (HLA DQ-2, DQ-8). Las manifestaciones clásicas son síntomas y signos de malabsorción intestinal como diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, anemia, dolor y distensión abdominal, con daño a la mucosa intestinal manifestado por atrofia y linfocitosis intraepitelial, y con serología positiva (anticuerpos antitransglutaminasa IgA y antigliadina deaminada positivos) (4). Recientemente se han descrito un grupo de padecimientos llamados “trastornos relacionados al gluten”, que incluyen varias enfermedades asociadas a su consumo, entre ellas, la llamada sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC), un padecimiento controversial emergente en que los pacientes autoreportan síntomas asociados a su consumo, pero en el que no hay daño inflamatorio autoinmune, biomarcadores, ni predisposición genética (5).

Al compartir ambas enfermedades hallazgos clínicos similares, y asociarse al consumo de alimentos, es común que tanto los pacientes como los clínicos puedan confundir su presentación y tratarlos en forma equivocada. Se ha reportado además que puede existir sobreposición de ambas enfermedades, ya que los criterios diagnósticos no son mutuamente excluyentes, y más aún, pueden coexistir con otros TFD, como dispepsia que, aunque es una entidad manifestada principalmente como dolor epigástrico, saciedad temprana y plenitud postprandial, con frecuencia se asocia también a distensión abdominal (6, 7). En el presente capítulo revisaremos la asociación entre EC y TFD, así como la justificación de buscar intencionadamente esta asociación.

VALOR DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN SII

La mayoría de los pacientes con SII no tienen enfermedades orgánicas detectables al momento del diagnóstico, por lo que se puede establecer el mismo en base a los criterios clínicos de Roma (IV en su última versión), los cuales tienen un valor predictivo positivo de 98% cuando no existen síntomas o signos de alarma (1, 8). La probabilidad de encontrar resultados anormales en pacientes con SII es igual o menor que en la población general (9). Algunas asociaciones médicas como la American Gastroenterological Association (AGA) y el American College of Gastroenterology (ACG) en su momento recomendaron un escrutinio básico con al menos una biometría hemática, química sanguínea, velocidad de sedimentación globular y búsqueda de parásitos en heces (10, 11), sin embargo, las guías más recientes, incluyendo una actualización de la del ACG, y el recientemente realizado Consenso Mexicano sobre Enfermedad Celíaca proponen hacer un diagnóstico positivo basado en síntomas sin necesidad de exámenes adicionales en ausencia de signos de alarma (12, 13). Una de las excepciones a la regla es búsqueda de EC, ya que hasta 75% de los pacientes con EC pueden presentar síntomas sugestivos de SII, los cuales pueden responder a dieta, incluyendo abstención de gluten (14).

VALOR DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS EN EC

El diagnóstico de EC se puede establecer de varias formas: iniciar con dieta sin gluten y evaluar mejoría en la sintomatología, para posteriormente hacer un desafío con gluten esperando recurrencia; la segunda forma es mediante pruebas no invasivas (serología), y la tercera mediante hallazgos histológicos consistentes con atrofia vellosa en una biopsia de bulbo duodenal, lo cual requiere endoscopía (15). Existen varias pruebas serológicas que pueden identificar pacientes que requieran una biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico de EC. La serología celíaca ha evolucionado en los últimos años, desde los anticuerpos antigliadina (AGA), antitransglutaminasa tisular IgA (TTG), y antiendomisio (AE) hasta los anticuerpos IgG contra péptidos de gliadina deaminada (DGP). Se ha reportado que los AGA pueden estar presentes en 12% de la población general y hasta en 17% de los pacientes con SII en presencia de una biopsia intes-

tinal normal. El anticuerpo TTG es la mejor prueba no invasiva en personas mayores de 2 años, ya que tiene una sensibilidad de 95% en sujetos no tratados, con una especificidad similar, y a mayor titulación, mayor posibilidad de un resultado verdadero positivo (16), aunque puede variar de acuerdo al kit comercial utilizado (17). Un abordaje alterno es la medición de anticuerpos DGP, sin embargo, su positividad depende de la ingestión activa de gluten, y en 80% de los casos negativizan después de 6-12 meses de una dieta libre de gluten (18). El factor de riesgo genético más importante para EC es la presencia de los haplotipos HLA DQ-2 y DQ-8 los cuales se encuentran en 98% de los pacientes con EC, pero también en el 25-30% de la población general, por lo que la ausencia de estos haplotipos tiene un valor predictivo negativo mayor a 99% para excluir EC (19), pero no son específicos de EC, ya que han sido reportados como positivos en 45% de pacientes con hepatopatías, 53% en TFD, y 46% de otros trastornos orgánicos gastrointestinales (20). La guía del ACG recomienda su búsqueda solo en situaciones clínicas especiales como hallazgos histológicos no confirmatorios (Marsh I-II) en pacientes seronegativos, pacientes en dieta libre de gluten sin diagnóstico previo de EC, y en pacientes con hallazgos discrepantes entre serología e histología (14).

VALOR DE LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS EN EC

El diagnóstico confirmatorio de EC debe basarse en la combinación de hallazgos clínicos, serología y hallazgos histopatológicos compatibles en biopsias múltiples del duodeno, y que incluyan al menos 1 o 2 en bulbo (13, 14). Las alteraciones en la arquitectura intestinal se clasifican de acuerdo con la escala de Marsh, Marsh-Oberhuber o Corazza, y deben mostrar atrofia de vellosidades, e infiltración por linfocitos >40/HPF (v.gr: linfocitosis intraepitelial) (21-23). Dado que las anomalías histológicas ocurren en parches, se deben tomar múltiples biopsias de duodeno, y la probabilidad de diagnosticar EC aumenta cuando se toman al menos 4 biopsias (1.8 vs 0.7%, p<0.0001) (24). Existen varias enfermedades cuya biopsia duodenal puede mostrar atrofia vellosa, entre las que se encuentran: esprúe tropical, sobre población bacteriana intestinal, en-

teropatía autoinmune, esprúe hipogammaglobulinémico, enteropatía asociada a medicamentos (v.gr. olmesartán); enfermedad de Whipple, esprúe colagenoso, enfermedad de Crohn, enteritis eosinofílica, linfoma intestinal, tuberculosis intestinal, enteritis infecciosa (v.gr: giardiasis); enteropatía asociada a SIDA, y desnutrición (25). La presencia de linfocitosis intraepitelial (LIE) sin atrofia, por su parte, no es específica de EC y se deben considerar otros diagnósticos. Un conteo <25 LIE se considera normal, un valor >25 pero <40 puede observarse en varias condiciones clínicas infecciosas, secundaria a medicamentos o enfermedades autoinmunes, además de varios TFD como dispepsia funcional, SII, y distensión abdominal funcional (27, 28). Un estudio que evaluó en forma prospectiva 100 casos de LIE obtuvo un diagnóstico final de EC en solo 16%, SII en 18%, medicamentos en 21%, 19% por infecciones, y en 22% el conteo se normalizó en forma espontánea (28). El mensaje es que no todos los pacientes con atrofia o con LIE tienen EC.

SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA

El término “sensibilidad al gluten no celíaca” (SGNC) se refiere a un trastorno emergente en el cual los pacientes reportan síntomas gastrointestinales cuando ingieren gluten, pero que no tienen predisposición genética, serología o histología diagnósticas de EC, y que tampoco tienen alergia al gluten (29). El término fue descrito originalmente a finales de los años setenta, y la prevalencia reportada en países occidentales es de 5-10% pero se considera que ésta es extremadamente variable (0.6%-10.6%) debido a la popularidad actual de dietas y alimentos libres de gluten (5, 30-32). Los síntomas o respuesta sintomática a una dieta libre de gluten no deben ser utilizados para diagnosticar SGNC, la cual debe ser considerada una vez que se ha excluido EC mediante las pruebas apropiadas (14). Al igual que con EC, se ha descrito sobreposición sintomática entre SGNC y SII, aunque la evidencia disponible aún es escasa (33). Un estudio realizado en el Reino Unido en 1002 adultos reportó una prevalencia de SII (Roma III) de 20% en pacientes con SGNC (OR 6.23, p<0.0001) (34).

ASOCIACIÓN CLÍNICA Y SEROLÓGICA ENTRE SII Y EC

La asociación clínica entre ambas enfermedades fue reportada por primera vez en 2001, en un estu-

dio de casos y controles con 300 pacientes recién diagnosticados con SII por criterios de Roma III a los cuales se les buscó EC mediante serología, y de los 66 que tuvieron anticuerpos positivos, 14 fueron diagnosticados finalmente con EC (OR 7.0, IC 1.7-28, p=0.004) (35). A partir de entonces se ha reportado una asociación cada vez con mayor frecuencia entre ambas enfermedades, la cual puede estar relacionada a presentación simultánea, precedencia o desarrollo posterior de una sobre la otra. En una encuesta de la “Celiac Disease Foundation”, 73 y 77% de los pacientes reportaron dolor y distensión abdominal respectivamente meses a años antes del diagnóstico formal de EC, e incluso a 37% se les dio un diagnóstico inicial de SII (36). Varios estudios han reportado una prevalencia combinada de 4.5% de EC en SII al aplicar los criterios de Roma I y II. Una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2009 evaluó la prevalencia de EC en adultos no seleccionados con SII, e incluyó 14 estudios con 4204 pacientes, de los cuales 2278 (54%) cumplieron con criterios diagnósticos de SII. La prevalencia y OR de anticuerpos AGA IgA positivos fue 4.0% (IC 95% 1.7-7.2), OR 3.40 (1.62-7.13), de positividad para anticuerpos TTG y/o AE 1.63% (0.7-3.0), OR 2.94 81.36-6.35), y de EC comprobada por biopsias 4.1% (1.9-7.0), OR 4.34 (IC 95% 1.78-10.6) (37). Un estudio provocativo publicado un par de años después realizado en 4 instituciones, comparó los datos de 492 pacientes con síntomas de SII de variedades sin estreñimiento (SII-noE) con los de 458 sujetos asintomáticos, y no encontró diferencias entre grupos: 7.3% de los pacientes con SII-noE tuvieron serología positiva (6.51% AGA, 1.22 TTG, y 0.61% AE) versus 4.8% controles, OR 1.49, (IC 95% 0.76-2.90, p=0.25) (38). Un metaanálisis posterior evaluó 7 estudios con 3383 pacientes con EC, y encontró una prevalencia de síntomas sugestivos de SII de 38% (IC 95% 27-50%), con un OR de 5.60 (3.23-9.70). Al realizar un subanálisis de acuerdo a adherencia a dieta sin gluten, la prevalencia de SII fue de 22.4% en sujetos que se apoyaban a la dieta (OR 4.28, IC 95% 1.56-11.75) y de 46.9% en aquellos que no (OR 12.42, IC 95% 6.84-22.6) (39). Una actualización del metaanálisis de 2009 con 36 estudios encontró razones de momios para positividad de AGA, AE y/o TTG, y EC con diagnóstico histológico de 3.21 (IC 95% 1.55-6.65), 2.75 (IC 95% 1.35-5.61), y 4.48 (IC 95% 2.33-8.60) respectivamente, sin aumento en OR para ninguna prueba en los estudios provenientes de Norteamérica, y con resultados inconsistentes en los estudios po-

blacionales. Sin embargo, la prevalencia de EC demostrada por biopsia fue significativamente mayor en todos los subtipos de SII, particularmente en SII-D (OR 12.4, IC95% 4.98-30.9), pero con heterogeneidad entre estudios (40). Una cohorte en el Reino Unido encontró que a 15 años después del diagnóstico de SII, existía un riesgo acumulativo significativo de desarrollo de EC, con un OR de 4, y con una incidencia consistente sin ser afectada por edad (41). La asociación entre SII y EC parece operar en ambas direcciones, ya que los pacientes con EC en dieta sin gluten reportan con mayor frecuencia síntomas de SII que los controles sanos, y una proporción significativamente mayor cumple con los criterios de Roma para SII (20% vs 5%), además, de tener una menor calidad de vida y un mayor número de consultas que los pacientes con EC sin SII (42, 43). Se ha descrito también una asociación entre SGNC y SII, y "trastornos similares a la EC" y SII. Ya se ha comentado que cerca del 40% de los pacientes con SII y síntomas inducidos por consumo de cereales, pero sin biopsias diagnósticas de EC, tienen AGA positivos (44). Otro estudio reportó que la seropositividad a TTG y HLA DQ2 predice respuesta a una dieta libre de gluten en SII-D con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de 75%, 76%, 56% y 88% respectivamente (45).

BÚSQUEDA DE EC EN SII

Para determinar si se debe buscar una enfermedad en una población determinada, se debe tomar en cuenta la prevalencia de esa enfermedad, así como la probabilidad preprueba para poder determinar los valores predictivos positivos y negativos. El desempeño de una prueba diagnóstica puede alterar la estimación de la probabilidad preprueba, para asegurar que la enfermedad se encuentra presente o ausente en base a la positividad o negatividad de la prueba (7). En el caso del SII no hay pruebas diagnósticas o biomarcadores específicos (a excepción posiblemente de los anticuerpos antivinculina en SII-post-infeccioso), por lo que el diagnóstico está basado en criterios clínicos. Un estudio que evaluó la prevalencia de enfermedades orgánicas en SII y en la población general encontró prevalencias similares de enfermedad inflamatoria intestinal (EEI), cáncer colorrectal, hipotiroidismo e intolerancia a lactosa, pero una prevalencia mayor de EC (0.4-4% vs 0.7%) (46). La prevalencia de EC en Estados Unidos es de aproximadamente 0.7-1% (47), y los

análisis han demostrado que la estrategia de búsqueda de EC en SII es costo-efectiva cuando la prevalencia de EC es ≥ 1 (48), por lo que no todas las poblaciones están sujetas a las mismas recomendaciones. En Estados Unidos la guía del ACG para EC recomienda búsqueda de EC entre otros casos, en los pacientes con síntomas, signos o evidencia de laboratorio sugestiva de malabsorción, como diarrea crónica y pérdida ponderal, esteatorrea, dolor abdominal y distensión postprandiales (14), sin embargo, varios estudios en población estadounidense han encontrado prevalencias similares de EC en SII y población general (38). Un trabajo más reciente evaluó 3202 sujetos en el condado de Olmsted, en Minnesota, mediante un cuestionario de síntomas y serología celíaca, y encontró una prevalencia de SII de 13.6%, y de EC de 1.0% (IC 95% 0.7-1.4%), y en este estudio la prevalencia de SII fue menor en el grupo con EC (3%) que en pacientes sin EC (14%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (49). En Canadá, sin embargo, la evidencia publicada apoya la búsqueda de EC en SII, según se concluyó en un estudio donde 52% de 179 pacientes con EC recientemente diagnosticada cumplían criterios de Roma III para SII (50). En el Reino Unido tanto la British Society of Gastroenterology como el National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom recomiendan excluir EC en todos los pacientes referidos con SII, en ese país la prevalencia varía en forma regional, pero en promedio es de 10% (51, 52). En Asia, donde la prevalencia de EC es baja, un trabajo evaluó la prevalencia de DGP en 186 pacientes con SII, y 18% fueron positivos, pero solo 29% tuvieron biopsias confirmatorias, y 2% positividad para HLA-DQ2/8 (53). Otro estudio asiático encontró una prevalencia de 1.01% de EC en 395 pacientes con SII con diarrea (SII-D) y mayor asociación con el haplotipo HLA-DQA1-DQB1, frecuente en esa población (54). En nuestro país, la prevalencia se estima entre 0.5-0.7%, aunque se considera que en algunas áreas la prevalencia puede estar subvalorada, ya que se ha calculado que la prevalencia de TTG es de 0.59% (0.27-1.29%), particularmente asociados a un genotipo HLA DQ2 y DQ8, de acuerdo a los resultados de un estudio en 1009 donadores consecutivos, por lo que la prevalencia parece ser similar a la informada en otros países (55). La duración media de síntomas es de 10.3 años antes del diagnóstico, y los síntomas más comunes son diarrea (86%); distensión (77%), y dolor abdominal (71%).

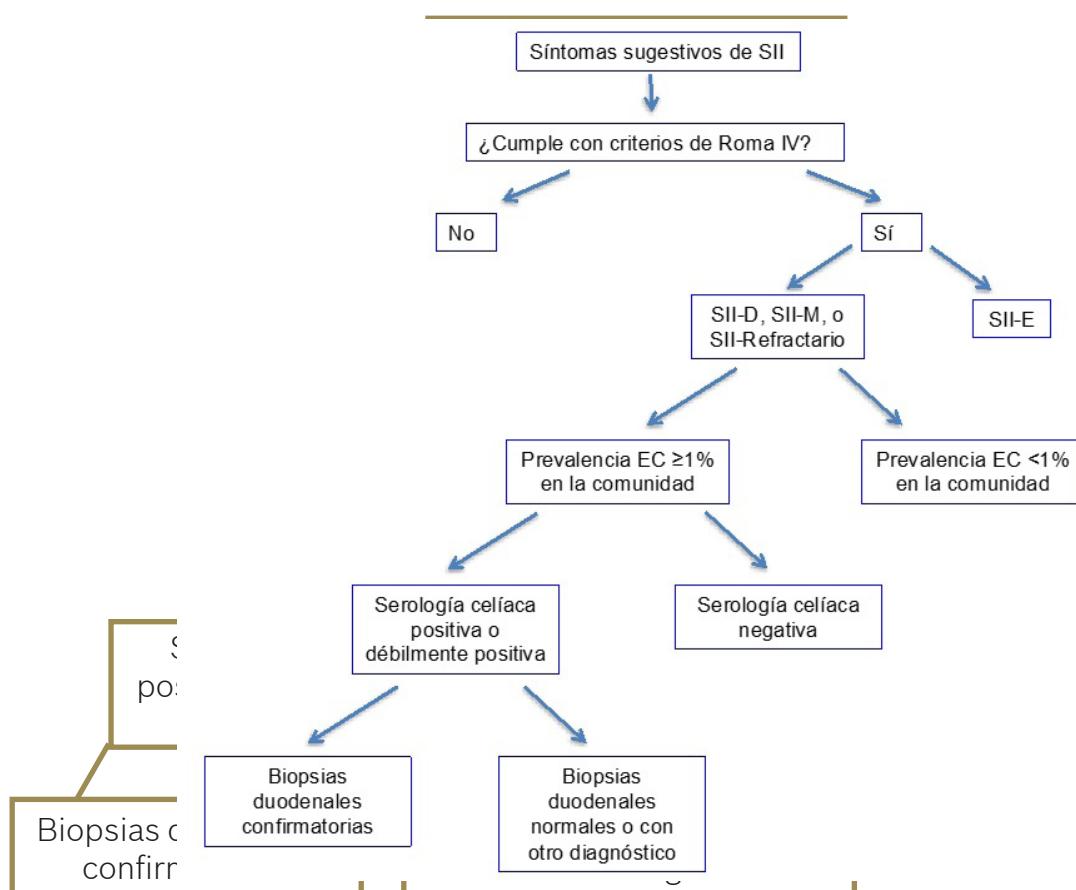
(3). En pacientes mexicanos con SII-D y SII-Mixto (SII-M) de acuerdo a criterios de Roma III, la prevalencia de EC varía entre 2.25% y 3.5%, comparado con 0.5% de la población general, y con un OR de 5.21 ($p=0.04$) (56). La guía clínica de EC realizada recientemente en nuestro país menciona al grupo de SII como de mayor riesgo para padecer EC (13), y el consenso mexicano de SII recomienda su búsqueda en pacientes con SII-D y en SII con síntomas refractarios (2). En población infantil, las guías de la NASPGHAN recomiendan la realización de pruebas serológicas en todos los niños con SII, pero no con otros TFD ni en población general. El razonamiento es que la sensibilidad y especificidad de los TTG en población infantil es 93 y 98% respectivamente, de manera que, si la prevalencia es 1%, la probabilidad de positividad de la prueba sería 3% si se hace en la población general, pero la prevalencia de EC en niños con síntomas sugerivos de SII es de 4.4%, por lo que hasta 68% de las endoscopías con biopsia confirmarían el

diagnóstico en este subgrupo de pacientes (57). En la figura 1 se describe el algoritmo propuesto para búsqueda de EC en SII.

COSTO-EFECTIVIDAD DE BÚSQUEDA DE EC EN SII

Varios estudios han evaluado la costo-efectividad de la búsqueda de EC en SII. Spiegel y cols. calcularon la costo-efectividad de dos estrategias usando un análisis de decisión: 1) empezar terapia empírica, y 2) serología para EC con biopsias duodenales en caso de positividad, y concluyen que la estrategia de buscar EC en SII-D es aceptable cuando la prevalencia de EC es mayor a 1%, y es la estrategia dominante si la prevalencia excede 8% (58). La duración sintomática antes del diagnóstico de EC en pacientes con SII suele ser mucho mayor que en pacientes con EEI, por lo que una estrategia donde se eviten retrasos en el diagnóstico es adecuada (59). Un estudio de casos y controles realizado en nuestro país

Figura 1: Algoritmo propuesto de búsqueda de EC en SII



en forma reciente evaluó la costo-efectividad de la búsqueda de EC en 800 sujetos con SII por criterios de Roma III, usando un grupo control pareado por edad y género, mediante una estrategia de anticuerpos múltiples y sus combinaciones, con confirmación histológica posterior. Veintiún pacientes y seis controles (5.25% vs 1.5%, p=0.003) tuvieron al menos un anticuerpo positivo (OR 3.63 (IC 95% 1.4-9.11). Las biopsias confirmaron EC en 2.5% de los pacientes con SII versus 0.5% de los controles (OR 5.21, p= 0.04). El subgrupo con SII-D fue el que tuvo la mayor prevalencia de seropositividad para TTG y DGP (12.7%) (56). Finalmente un estudio evaluó la costo-efectividad de la toma rutinaria de biopsias duodenales para evaluación de dolor abdominal durante endoscopías de rutina en 391 pacientes, en los cuales se tomaron biopsias duodenales en 263 casos, con diagnóstico de EC en 4 (1.5%), 3 con mucosa duodenal macroscópicamente normal, y calcularon en \$47,850 USD los costos por diagnóstico de EC en mucosa normal, los autores concluyen que el costo es alto y el rendimiento diagnóstico es bajo, por lo que se debe realizar solo en casos de manera confirmatoria cuando la serología es positiva (60).

¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE EC Y DISPEPSIA?

La evidencia de asociación entre EC y dispepsia es escasa. En el estudio de Silvester y cols., la prevalencia de dispepsia funcional en pacientes con EC al diagnóstico era de 27%, y 1 año después de dieta libre de gluten solo el 8% cumplían con los criterios diagnósticos de Roma III (50). Un estudio realizado en Argentina incluyó 320 pacientes con dispepsia a los cuales durante su endoscopía se les realizó toma de biopsias duodenales, y se compararon los resultados con un grupo en igual número de voluntarios sanos también sometidos a biopsias duodenales. Las biopsias fueron diagnósticas de EC en 1.2% del grupo de dispepsia y 0.6% del grupo control, por lo que los autores concluyeron que no existía una asociación definitiva (61), sin embargo, a ninguno de los grupos se les realizó serología, y no se menciona la presencia de síntomas sugestivos de EC, por lo que los resultados histológicos podrían representar alguna de las enfermedades mencionadas previamente con hallazgos similares en biopsia (22, 23, 25-28). Finalmente, un estudio realizado en nuestro país reportó que hasta 6% de los pacientes mexicanos con dispepsia no investigada, puede padecer de EC (62), sin embargo, es una línea de investigación que está abierta a resultados posteriores.

REFERENCIAS

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1393-1407
2. 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.
3. Ramírez-Cervantes KL, Remes-Troche JM, Milke-García MP, et al. Characteristics and factors related to quality of life in mexican mestizo patients with celiac disease. *BMC Gastroenterol* 2015; 15:4.
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62:43-52.
5. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:807-20.
6. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, y cols. Consenso mexicano sobre la dispepsia. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82: 309-27
7. Aziz I, Sanders DS. The irritable bowel syndrome-celiac disease connection. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 22:623-37.
8. Vanner SJ, Depew WT, Paterson W, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2912-7.
9. Furman DL, Cash BD. The role of diagnostic testing in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2011; 40:105-119.
10. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2105-7.

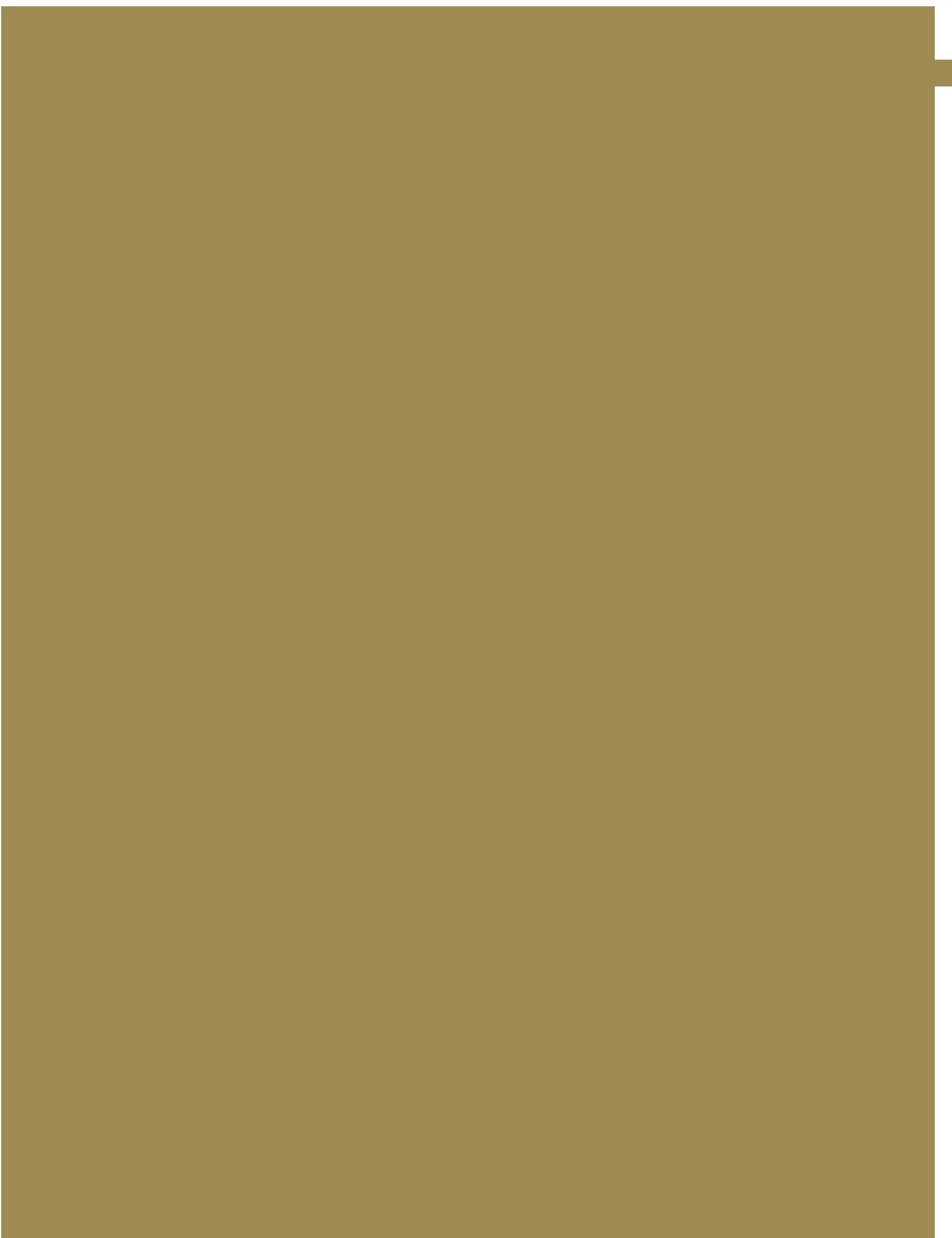
11. American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders Task Force. Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002;97: S1-2
12. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (Suppl 1): S1-35.
13. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares GR, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Mex* (en prensa)
14. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, et al. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci* 2003; 48:761-4.
15. Rubio-Tapia A, Kelly CP, Calderwood A, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656-76
16. Van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA* 2010; 303:1738-46.
17. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2520-4.
18. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, et al. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:426-32.
19. Hadithi M, von Blomberg BM, Crasius JB, et al. Accuracy of serologic test and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147:294-302.
20. DiGiacomo D, Santonicola A, Zingone F, et al. Human leukocyte antigen DQ2/8 prevalence in non-celiac patients with gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19:2507-13.
21. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.
22. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:368-72.
23. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:838-43.
24. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:103-9.
25. Owen DR, Owen DA. Celiac disease and other causes of duodenitis. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142:35-43.
26. Zanini B, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Clinical expression of lymphocytic duodenitis in “mild enteropathy” celiac disease and in functional gastrointestinal syndromes. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49:794-800.
27. Kakar S, Nehra V, Murray JA, et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal architecture. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2027-33.
28. Aziz I, Evans KE, Hopper AD, et al. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1392-7.
29. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the “no man’s land” of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1587-94.
30. Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978; 1:1358-9.
31. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, et al. “Gluten-sensitivity diarrhea without evidence of celiac disease”. *Gastroenterology* 1981; 81:192-4.
32. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21:7110-19.
33. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, et al. The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitivity irritable bowel syndrome (IBS): an update. *Nutrients* 2017; 9: E1268.
34. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26:33-9.
35. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling Rome II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001; 358:1504-8.

36. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, et al. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci* 2003; 48:761-4.
37. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome. Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169:651-8.
38. Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, et al. The prevalence of celiac disease is similar among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome as in controls. *Gastroenterology* 2011; 141:1187-93.
39. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:359-65.
40. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:65-76.
41. Canavan C, Card T, West J. The incidence of other gastroenterological disease following diagnosis of irritable bowel syndrome in the UK: a cohort study. *PLoS One* 2014; 9:e106478.
42. O'Leary C, Wieneke P, Buckley S, et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1463-7.
43. Barratt SM, Leeds JS, Robinson K, et al. Reflux and irritable bowel syndrome are negative predictors of quality of life in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:159-65.
44. Kaukinen K, Turjanmaa K, Mäki M, et al. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:942-6.
45. Wahnschaffe U, Ulrich R, Riecken EO, et al. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 121:1329-38.
46. Cash BD, Schoenfeld PS, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2812-9.
47. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163:286-92.
48. West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population-based cohort study. *BMJ* 2004; 329:716-9.
49. Choung RS, Rubio-Tapia A, Lahr BD, et al. Evidence against routine testing of patients with functional gastrointestinal disorders for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1937-43.
50. Silvester JA, Graff LA, Rigaux L, et al. Symptoms of functional intestinal disorders are common in patients with celiac disease following transition to a gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2017; 62:2449-54.
51. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. London National Institute for Health and Clinical Excellence 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG86>
52. Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56:1770-98.
53. Lu W, Gwee KA, Siah KT. Prevalence of anti-deamidated gliadin peptide antibodies in Asian patients with irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20:236-41.
54. Wang H, Zhou G, Luo L, et al. Serological screening for celiac disease in adult Chinese patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Medicine* 2015; 94: e1779.
55. Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, et al. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:697-700.
56. Sánchez-Vargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aguilera M, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28:994-1000.
57. Squires JE, Fei L, Cohen MB. Role of celiac disease screening for children with functional gastrointestinal disorders. *JAMA Pediatrics* 2014; 168:514-5.
58. Spiegel BMR, DeRosa VP, Gralnek IM, et al. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004; 126:1721-32.
59. Barratt SM, Leeds JS, Robinson K, et al. Prodromal irritable bowel syndrome may be responsible for delays in diagnosis in patients presenting with unrecognized Crohn's disease and celiac disease, but

- not ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:3270-5.
60. Nelsen EM, Lochmann-Bailkey A, Grimes IC, et al. Low yield and high cost of gastric and duodenal biopsies for investigation of symptoms of abdominal pain during routine esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 2017; 62:418-23.
 61. Lasa J, Spallone L, Gandara S, et al. Celiac disease prevalence is not increased in patients with functional dyspepsia. *Arq Gastroenterol* 2017; 54:37-40.
 62. Remes-Troche JM, Aedo-Garcés MR, Azmar-Jacome AA, et al. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) en pacientes con dispepsia no investigada: un análisis prospectivo mediante serología y biopsia duodenal. *Rev Gastroenterol Mex* 2013 (Supl 2):42-3.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuándo se considera costo-efectiva la búsqueda de EC en SII?
 - a) Cuando la prevalencia de EC es <1%
 - b) Cuando la prevalencia de EC es ≥ 1
 - c) Cuando la prevalencia de SII es <10%
 - d) Cuando la prevalencia de SII es >25%
 - e) En el subgrupo con SII-E
2. ¿Cuál es la prevalencia de EC en SII en nuestro país?
 - a) <1%
 - b) 2.2-3.5%
 - c) 3.5-5.7%
 - d) 5.7-9.3%
 - e) No hay estudios al respecto
3. ¿En cuál de los siguientes casos la prevalencia de SII es mayor en los pacientes con EC?
 - a) Cuando no se apegan a dieta sin gluten
 - b) Cuando se apegan a dieta sin gluten
 - c) Cuando no se apegan a dieta baja en FODMAPs
 - d) Cuando se apegan a dieta baja en FODMAPs
 - e) Cuando no se apegan a dieta sin gluten ni a dieta baja en FODMAPs
4. ¿Cuál es la mejor estrategia diagnóstica para búsqueda de EC en SII?
 - a) Dejar al paciente con dieta sin gluten, y hacer anticuerpos en 6 meses
 - b) Dejar al paciente con dieta sin gluten, y tomar biopsias duodenales
 - c) Búsqueda de anticuerpos, y si son positivos, tomar biopsias duodenales
 - d) Búsqueda de anticuerpos, y si son negativos, tomar biopsias duodenales
 - e) Búsqueda de HLA DQ2 y DQ8, sin anticuerpos ni biopsias duodenales



Intolerancia al gluten no celiaca ¿mito o realidad?

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La dieta libre de gluten es la única medida terapéutica de utilidad reconocida en personas que sufren enfermedad celiaca.
- Sin embargo, la mayoría de los consumidores de estas dietas no sufren ni enfermedad celiaca ni alergia a gluten. Una dieta sin gluten, además de costosa y difícil, puede ocasionar deficiencias nutricias que pasan desapercibidas y podrían tener consecuencias indeseables.
- La enfermedad celiaca es un trastorno autoinmune generalizado que afecta primordialmente al intestino delgado, ocasionando absorción deficiente de nutrientes y ocurre cuando el gluten despierta esta respuesta en sujetos con susceptibilidad genética.
- La sensibilidad a gluten no celiaca afecta a un grupo de personas que manifiestan síntomas cuando consumen alimentos preparados con cereales que contienen gluten pero que no reúnen criterios para ser considerados celiacos.
- La sensibilidad a gluten no celiaca existe, aunque en una proporción relativamente baja de personas. Su diagnóstico es complejo e incluye procedimientos que no son fáciles de implementar en la práctica clínica cotidiana.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años la dieta libre de gluten (DLG) ha ganado popularidad entre un gran número de personas que consideran que la ingesta de productos elaborados con trigo, cebada o centeno es nociva para la salud (1). El impacto de esta popular medida es impresionante y ha convertido

a la industria de alimentos sin gluten en un negocio muy lucrativo con ganancias proyectadas para 2019 cercanas a 7000 millones de dólares (2).

La DLG es la única medida terapéutica de utilidad reconocida en personas que sufren enfermedad celiaca (EC). Sin embargo, la mayoría de consumidores de estas dietas no sufren ni EC ni alergia a gluten (AG). La importancia del tema radica en que una dieta sin gluten, además de costosa y difícil, puede ocasionar deficiencias nutricias que pasan desapercibidas y podrían tener consecuencias serias.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

El trigo ha formado parte de la cultura alimentaria del hombre desde su domesticación hace miles de años, y prácticamente en todo el mundo se utilizan productos elaborados con él o con otros cereales similares. No es por tanto sorprendente que los trastornos relacionados con la ingesta de gluten (TRIG) sea un tema de interés mundial.

Un estudio de asociación que incluyó países y regiones de los cinco continentes encontró que el consumo de trigo variaba entre 21 y 564 gramos/persona/día. México se situó con un consumo intermedio con alrededor de 300 gramos/persona/día (3). En otro informe, el mismo grupo de investigadores encontró una correlación significativa entre el consumo de trigo y la expresión de genotipos HLA DQ2/DQ8 (4). Parecería existir una correlación entre el consumo de gluten y la presencia de genotipos de riesgo para TRIG, pero, con todo y los defectos metodológicos de los estudios epidemiológicos publicados hasta ahora, se ha demostrado que la prevalencia de EC es similar en países con alto o bajo consumo de

gluten y entre aquellos altamente desarrollados y los considerados en vías de desarrollo (5-7).

Las condiciones para padecer alguna de las variedades de TRIG están presentes en la población mexicana: 1. Consumimos alimentos con gluten de manera cotidiana y en cantidad moderada pero suficiente para causar daño (300 g/persona/día) y, 2. Expresamos, si bien de manera distinta, los genotipos de susceptibilidad. Por lo tanto, no debería sorprendernos que la frecuencia de inmunidad celiaca (presencia de auto-anticuerpos) y de la propia EC sea similar a la informada en otras partes del mundo (8-10).

TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE GLUTEN

Aunque se usen de manera indistinta, trigo y gluten no es lo mismo. El *gluten* es una proteína (prolamina) estructural y de almacenamiento que forma parte del *trigo*. La prolamina del *centeno* se llama *cecalina* y la de la *cebada hordeina*. Debido a que las tres comparten una composición química similar, que se caracteriza por un elevado contenido en prolina y glutamina, se les agrupa coloquialmente como *gluten*.

El gluten está constituido por dos fracciones: gliadinas (insolubles en agua y solubles en alcohol) y gluteninas. Aunque en algunos casos las gluteninas pueden producir daño, son las gliadinas las directamente responsables de activar procesos inmunes e inflamatorios en los enfermos celiacos (11). Hasta aquí, el engranaje parece encajar de manera perfecta: bajo ciertas condiciones determinadas primordialmente por el estatus HLA DQ2/DQ8 (susceptibilidad genética) un antígeno (gluten) ocasiona una enfermedad autoinmune generalizada que afecta primordialmente al intestino delgado ocasionando absorción deficiente de nutrientes (EC). Pero repentinamente re-aparece en el escenario clínico un grupo de personas que manifiestan síntomas cuando consumen alimentos preparados con cereales que contienen gluten pero que no reúnen criterios para ser considerados celiacos. A esta condición se le ha llamado sensibilidad a gluten no celiaca (SGNC) y la forman un número cada vez mayor de personas que se auto imponen un régimen dietético restrictivo (12, 13). Se debate actualmente si es el gluten o son otros componentes del trigo los que ocasionan los síntomas en este grupo de sujetos. En este punto conviene señalar que el endospermo, principal constituyente del

grano de trigo, contiene otros compuestos como enzimas proteolíticas, inhibidores enzimáticos y carbohidratos fermentables (FODMAP) que podrían ser causa de síntomas (14-16). Este hecho, ha llevado a proponer que el término *sensibilidad al gluten* sea cambiado por *sensibilidad al trigo* que, sin embargo, tiene el inconveniente de excluir a los otros cereales como la cebada, centeno y sus híbridos que también pueden ocasionar molestias (17).

Que el gluten puede causar síntomas en personas autodenominadas sensibles al trigo, cebada y centeno ha quedado claramente demostrado en los estudios que evalúan la respuesta de los enfermos con SGNC sometidos a retos y pruebas doblemente a ciegas donde se han utilizado cápsulas o sobres con y sin gluten y han evaluado con cuestionarios validados el impacto que el gluten ejerce sobre la calidad de vida y los síntomas (18-21).

En base a estos hallazgos es posible especular que existen personas sensibles al trigo, la mayoría de ellas presentan criterios de síndrome de intestino irritable y posiblemente los síntomas se deban a oligosacáridos presentes en los cereales y otros que verdaderamente son sensibles a gluten, que de acuerdo a los estudios antes mencionados varía entre 16% y 30% de la población que padece TRIG (18-21). En este grupo se debate si algún componente del gluten (gliadinas o gluteninas) u otros elementos presentes en el endospermo (inhibidores de tripsina-amilasa, ATI por sus siglas en inglés) son los responsables de los síntomas y del daño intestinal y sistémico que diferencia de lo demostrado en EC donde predominan las modificaciones en la inmunidad adaptativa en la SGNC parecen deberse a alteraciones en la inmunidad innata (11, 4, 17,22).

ENFERMEDAD CELIACA (EC) O SENSIBILIDAD A GLUTEN NO CELIACA (SGNC)

Con mucha frecuencia vemos personas que se auto designan intolerantes a gluten y que sin ser estudiadas correctamente siguen por su cuenta la DLG. El problema no es menor; actualmente se sabe que la dieta sin gluten es seguida por muchos individuos que no padecen o en quienes no se ha descartado EC y el inconveniente radica en que pudiendo ser celiacos no se atienden en forma apropiada (23). Bajo esta premisa la tarea inicial es eliminar la posibilidad de EC. La ruta clínica para este objetivo ha sido ampliamente documentada y publicada en la literatura (24-26).

La estrategia es distinta dependiendo de si el enfermo sigue una dieta con o sin gluten. Como previamente se señaló lo más frecuente en el momento actual es que haya eliminado el gluten. Un interrogatorio cuidadoso podría demostrar que éste no es el caso ya que en no pocas ocasiones el consumo de gluten pasa inadvertido. Una pregunta simple para situar el problema sería *¿cuántas veces por semana come fuera de casa?* La respuesta es útil porque al menos en México, pocos son los sitios en donde se ofrece un menú libre de gluten. Por otro lado, el limitado conocimiento sobre EC y otros TRIG ocasiona que con frecuencia los alimentos sin gluten sean preparados en utensilios de uso común permitiendo la contaminación inadvertida. Otros productos de uso frecuente y que generalmente no se asocian a gluten son embutidos y carnes frías, sopas industrializadas, cubos de caldo de pollo, chocolates y cosméticos entre otros.

Cuando el enfermo consume, consciente o inconscientemente gluten se deben solicitar anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA (anti-tTg IgA) y anticuerpos antigliadina deaminada IgG (anti-AGD-IgG). Esta combinación de pruebas disminuye el riesgo de que la deficiencia de IgA, común en personas celiacas, de un resultado falsamente negativo. La alternativa, propuesta por algunos grupos principalmente en Estados Unidos de Norte América es cuantificar primero los niveles de IgA en suero y si son normales entonces pedir anti-tTg-IgA.

Si alguno de los marcadores es positivo confirmaremos la posibilidad de EC con anticuerpos anti-endomisio (EMA) y/o biopsia de mucosa duodenal. Con el fin de facilitar el diagnóstico y, sobre todo, iniciar de manera oportuna el tratamiento, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en inglés) propuso evitar la biopsia de duodeno en los casos en que los títulos de auto-anticuerpos, tanto anti-tTg IgA como EMA, sobrepasan 10 veces el valor de referencia (27). Con esta medida se limita el uso de la biopsia una medida no aceptada por algunos expertos ya que no sólo es útil para confirmar el diagnóstico, sino que en la práctica se utiliza para evaluar respuesta al tratamiento. Se ha demostrado que en un número nada despreciable de personas que siguen rigurosamente la DLG persiste la atrofia de vellosidades que se asocia a mayor morbilidad y alteraciones nutricias. Por otro lado, la única manera de establecer un diagnóstico de EC seronegativa y EC refractaria es a través de los hallazgos histopatológico (28, 29).

Establecer un diagnóstico de certeza es más complicado en el enfermo que se auto definió como intolerante a gluten y está llevando de manera estricta DLG. Descartar EC es el objetivo primario. En estas condiciones existen dos posibilidades: 1. Convencer al enfermo para que reinicie una dieta normal consumiendo al menos 10 g de gluten por día y practicar pruebas serológicas en 4-6 semanas y 2. Si no acepta el reto con gluten solicitar HLA DQ2/DQ8 cuya utilidad radica en descartar, más que en afirmar, la posibilidad de celiaquía.

Con respecto al reto con gluten es conveniente recordar varios puntos: 1. La utilidad de los auto-anticuerpos es menor en los sujetos que han consumido DLG por mucho tiempo. Si la dieta restrictiva no se ha llevado por más de 30 días puede aplicarse la estrategia de diagnóstico que se sigue en los enfermos que consumen gluten de manera habitual, 2. Si la serología es positiva conviene confirmar el diagnóstico con una biopsia de duodeno, 3. Estudios recientes han demostrado que con 3 gramos de gluten por día ingeridos durante dos semanas es posible detectar al 70% de los enfermos celiacos (30, 31).

El problema es más complejo cuando el enfermo se niega a consumir gluten argumentando que sus molestias empeoran cuando come productos elaborados con cereales. Determinar HLA DQ2/DQ8 es útil para descartar EC, pero habrá que recordar que estos genotipos están presentes en 40% de mexicanos sanos (16% y 24% respectivamente). Es decir, al menos 4 de 10 personas que se dicen intolerantes a gluten tendrán los haplotipos de riesgo sin que necesariamente sufren EC (8). Si aun siendo HLA DQ8/DQ2 positivo el enfermo se niega a la prueba de reto con gluten entonces el caso debe asumirse como celiaco y ofrecer biopsias de duodeno (31).

La clara identificación del enfermo con SGNC ha sido motivo de mucha investigación en los últimos años. Al no existir un bio-marcador, como los auto-anticuerpos en el caso de EC, el diagnóstico se ha hecho por exclusión. La sospecha clínica se establece cuando una persona relaciona sus síntomas con la ingesta de cereales que contienen gluten. Las molestias pueden ser del aparato digestivo o de otros órganos y sistemas, desaparecen con la dieta de restricción y reaparecen cuando se consume gluten (32).

La necesidad de estandarizar un método de diagnóstico que permita la plena identificación del padecimiento y la comparación de los muchos estudios que el campo de los TRIG ha generado en los últimos años, motivó la reunión de un grupo de expertos para intentar unificar criterios y diseñar una

ruta de diagnóstico (33). Los autores consideran dos pasos esenciales en la evaluación de los enfermos con sospecha de SGNC: 1. Definir la respuesta a la DLG en el sujeto que está con dieta normal, no restrictiva y 2. En el paciente que sigue DLG realizar una prueba de reto administrando de manera ciega gluten o placebo en un diseño cruzado.

Para el primer paso (sujeto con dieta normal) los expertos recomiendan la aplicación de un cuestionario que evalúa, a través de una escala visual análoga (1-10), una serie de síntomas abdominales y extra-abdominales. Los enfermos deben recibir dieta normal por lo menos 6 semanas antes de iniciar una dieta restrictiva. El cuestionario se administra en la semana -2, -1 y 0. El propio enfermo selecciona 3 síntomas predominantes. Al tiempo 0 se inicia DLG que idealmente debe ser supervisada por un experto en nutriología. Cada semana, y durante 6 semanas el enfermo debe llenar el cuestionario de síntomas. Al final del periodo se evalúa la intensidad de las principales molestias. Se considera que el enfermo respondió y por lo tanto tiene SGNC cuando existe mejoría de >30% de al menos uno de los 3 síntomas dominantes sin empeoramiento de los demás durante la mitad del tiempo de observación.

El segundo paso es más complicado. Lo dividen en dos fases: La primera, que sugieren se utilice en la clínica, es la evaluación de la intensidad de los síntomas empleando el mismo cuestionario y administrando 8 gramos de gluten de manera ciega. La dosis

se escogió en base al consumo cotidiano de gluten en la dieta occidental. El vehículo y forma en la que debe administrarse el gluten no se ha determinado por completo, sugieren que no se utilicen cápsulas de gelatina y que se explore la posibilidad de que sea pan sin gluten, muffin o una barrita de cereales. Al igual que en la fase uno, se define positividad al reto cuando hay un incremento en la intensidad de los síntomas > 30%. Para fines de investigación el reto debe ser doblemente a ciegas y aquí, el problema se complica más. Se debe hacer un periodo de lavado entre las aplicaciones y certificar que no existe una mayor cantidad de otras proteínas (ATI). El placebo tiene que ser idéntico en forma, sabor y textura (33). Para interpretar los resultados se siguen los mismos criterios ya señalados.

SENSIBILIDAD A GLUTEN NO CELIACA: ¿MITO O REALIDAD?

La sensibilidad a gluten no celiaca existe, aunque en una proporción relativamente baja de personas. Su diagnóstico es complejo e incluye procedimientos que no son fáciles de implementar en la práctica clínica cotidiana. La demostración contundente de que algunos síntomas mejoran al suspender la ingesta de gluten y reaparecen o empeoran cuando se vuelve a consumir deshace el mito y lo convierte en una pequeña realidad que espera mayor evidencia científica.

REFERENCIAS

1. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48: 921-5.
2. Gluten-Free Products Market worth \$6839.9 Million by 2019. Available from: URL: <http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/gluten-free-products.asp>
3. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from global perspective. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 365-379.
4. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of Celiac Disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1057-63.
5. Malekzadeh R, Sachdev A, Fahid Ali A. Coeliac disease in developing countries: Middle East, India and North Africa. *B. Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 351-58.
6. Parra-Medina, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfel Y, Anaya JM. Prevalence of celiac disease in Latin America. A systematic review and meta-regression. *PLoS One* 2015; 10: e0124040
7. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis* 2015; 33:141-46.

8. Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol* 2008; 45: 1171-1178.
9. Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Alonso-Ramos A, Velazquez A, Uscanga LF. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40: 697-700.
10. Remes-Troche JM, Nuñez-Alvares C, Uscanga-Dominguez LF. Celiac disease in Mexican population: An update. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 283-284.
11. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac Disease: An Immunological jigsaw. *Immunity* 2012; 36:907-919.
12. Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10:13.
13. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions of coeliac disease and related terms. *Gut* 2012; 62:43-52.
14. Schuppan D, Zevallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis* 2015; 33: 260-263.
15. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145:320-8.
16. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24:154-76.
17. Schuppan D, Pickert G, Ashfak-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2015; 29:469-76.
18. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten uses gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:508-14.
19. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavatio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1898-1906.
20. Zanini B, Basche R, Ferraresi A, Ricci C, Lanzarotto F, Marullo M, Villanaci V, Hidalgo A, Lanzini A. Randomized clinical study. Gluten challenge induces recurrence in only a minority of patients who meet criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:968-76.
21. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016; 8: 84.
22. Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of celiac disease. *Gut*. 2016; 65: 1930-1937.
23. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Bratner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1538-44.
24. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520-2524.
25. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-676.
26. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT. Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7110-19.
27. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
28. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See Ja, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with Celiac Disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1412-20.
29. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010; 59:547-57.

30. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with celiac disease. *Gut* 2013; 62:996-1004.
31. Oxetenko AS, Murray JA. Celiac Disease: Ten things that every gastroenterologist should know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1396-1404.
32. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148:1195-1204.
33. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carricio A, Castillejo Gemma, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten sensitivity (NCGS): The Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-77.

AUTOEVALUACIÓN

1. En relación al diagnóstico de enfermedad celiaca ¿cuál de las siguientes frases es correcta?
 - a) Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti-tTg IgA) son indispensables para establecer el diagnóstico
 - b) Es posible evitar la biopsia duodenal si los niveles de anti-tTg IgA y anti-endomisio superan 10 veces el valor de referencia
 - c) La biopsia duodenal es obligada para establecer el diagnóstico
 - d) Los anticuerpos antigliadina deaminada IgG confirman la enfermedad
2. ¿Cuál de las siguientes pruebas descarta la presencia de enfermedad celiaca?
 - a) Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular negativos
 - b) Anticuerpos antiendomisio negativos
 - c) Síntomas persistentes a la dieta baja en gluten
 - d) Biopsia duodenal normal
 - e) HLA DQ2-DQ8 negativos
3. ¿Cuál de los siguientes alimentos está libre de gluten?
 - a) café en grano
 - b) carnes fritas
 - c) chocolates
 - d) sopas industrializadas
 - e) cubos de caldo de pollo

Estreñimiento por opioides y el síndrome de intestino irritable narcotizado ¿realmente son trastornos funcionales?

Dr. Miguel Morales Arámbula

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

PUNTOS CLAVE

- La clasificación de Roma IV incluyó tres trastornos nuevos: El síndrome de hiperemesis por canabinoides, el estreñimiento inducido por opioides (EIO) y el síndrome de intestino narcotizado (SIN) o hiperalgesia gastrointestinal inducida por opioides.
- El comité de Roma IV cambió la definición de los ahora llamados trastornos de la interacción intestino-cerebro, y por esa razón pudo incluir en su clasificación estos trastornos que no son funcionales porque tienen una etiología conocida.
- El consumo y la adicción a los opioides se ha incrementado en forma exponencial en los últimos años y se ha convertido en un problema serio de salud pública en los Estados Unidos, Canadá y algunos países europeos.
- El estreñimiento es el efecto adverso más frecuente del uso de opioides (41%). El diagnóstico se hace en forma clínica y descartando causas orgánicas. El tratamiento inicial es similar al del estreñimiento funcional con laxantes, pero en casos graves se utilizan antagonistas de receptor mu-opioides de acción periférica.
- El SIN se refiere al dolor paradójico que pueden llegar a presentar algunos pacientes por el uso de opioides. Es ocasionado por la activación de células gliales en la cresta dorsal de la médula espinal. Muchos de estos pacientes presentan alteraciones psicosociales y algunos tienen adicción a opioides. El tratamiento consiste en suspender los opioides mediante programas de desintoxicación intrahospitalarios.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos funcionales gastrointestinales (TFD) se han diagnosticado y clasificado utilizando los criterios de Roma en los últimos años. Estos criterios han cambiado con el tiempo conforme nuevos datos científicos aparecen. Los documentos (clasificación y criterios diagnósticos) de Roma IV se publicaron inicialmente en mayo de 2016 en un suplemento especial de la revista *Gastroenterology* y posteriormente en varios libros con información más extensa (1, 2).

Roma IV los define como trastornos de la interacción cerebro-intestino (TICI). Es un grupo de trastornos clasificados por síntomas gastrointestinales relacionados a una combinación de los siguientes mecanismos: alteraciones en la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteraciones en la mucosa y en la función inmune, alteraciones en la microbiota intestinal y alteraciones en el procesamiento del sistema nervioso central (SNC). Estos TICI se clasificaron en regiones anatómicas (esofágicos, gastroduodenales, intestinales, biliares y anorrectales). Además, se añadieron los trastornos de dolor gastrointestinal mediado centralmente, los trastornos funcionales en neonatos y lactantes y los trastornos funcionales en niños y adolescentes.

Se agregaron tres trastornos nuevos: 1) el síndrome de hiperemesis por canabinoides, incluido en los trastornos gastroduodenales; 2) el estreñimiento inducido por opioides (EIO), incluido en los trastornos intestinales; y 3) el síndrome de intestino narcotizado (SIN) o hiperalgesia gastrointestinal inducida por opioides, incluido en los trastornos

de dolor gastrointestinal mediados centralmente. Estos trastornos no son propiamente funcionales, porque tienen un factor etiológico conocido, aunque si se pueden incluir en la nueva definición de los TICI, porque también son trastornos caracterizados por una función alterada del SNC o del sistema nervioso entérico (SNE), porque sus presentaciones clínicas son muy similares a otros TFD, porque se tiene la necesidad de diferenciarlos de los anteriores y que los clínicos los reconozcan como entidades únicas (3, 4).

OPIOIDES EN GASTROENTEROLOGÍA

El término opiáceo se refiere al origen de la sustancia con respecto al opio, es decir, son sustancias que se extraen de la cápsula de la planta del opio u opioides naturales (morfina, narcotina, codeína, tebaína, papaverina y narceína). Por extensión se denominan así también a los productos químicos derivados de la morfina u opioides semisintéticos (heroína, oxicodeona, oximorfona e hidrocodona). El término opioide se utiliza para designar aquellas sustancias endógenas (endorfinas o encefalinas) o exógenas (buprenorfina, metadona, fentanil, alfentanil, levorfanol, meperidina y propoxifeno) que tienen un efecto análogo al de la morfina.

Los opioides son potentes analgésicos y son altamente adictivos. La dependencia de opioides afecta cerca de 5 millones de personas en los Estados Unidos y se asocia a 17,000 muertes anualmente (5). Los norteamericanos constituyen 4.6% de la población mundial y consumen aproximadamente el 80% de los opioides producidos mundialmente y cerca de dos terceras partes de todas las drogas ilegales a nivel mundial (5, 6).

De acuerdo a los Centros de Control de Enfermedades (CDC) la mortalidad por sobredosis de opioides aumentó de 6.1 casos por 100,000 hab. en 1999, a 19.8 en 2016. El número de muertes por sobredosis de fentanil y otros opioides sintéticos fueron 9,580 en 2015 y 19,413 en 2016 (5). La mitad de las muertes debidas a sobredosis están relacionadas a prescripciones médicas. En 2017, se ha reportado que la expectativa de vida en los Estados Unidos ha disminuido por segundo año consecutivo, causado por la epidemia de sobredosis de opioides; la primera disminución consecutiva por 2 años desde la epidemia de influenza de los años sesenta (7).

Además, de la mortalidad, el uso de opioides se asocia con morbilidades médicas serias, incluyendo adicción y un uso aumentado de los recur-

sos médicos (8). Por ejemplo, se reportaron más de 520,000 hospitalizaciones asociadas a abuso de opioides en los Estados Unidos de Norteamérica en el 2012 y se reporta además un aumento de casos del 300% de visitas a urgencias por la misma causa entre el 2004 y el 2011 (9, 10). Los efectos gastrointestinales inducidos por opioides más comunes son estreñimiento, náusea, dolor abdominal, gas, íleo, contracciones de la vesícula biliar y reflujo gastroesofágico (11-13). En un estudio de 2,055 pacientes que recibían opioides por dolor no producido por cáncer, 57% tuvieron estreñimiento, 13% náusea, 11% dolor abdominal y 10% incremento de gas intestinal (11).

ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPPIOIDES

En la opinión del comité de Roma, los efectos inducidos por los opioides en el tracto gastrointestinal no deben ser considerados como un TFD distinto, sino como un efecto adverso inducido por opioides. Sin embargo, existe una frecuente sobreposición entre ambos trastornos. Por ejemplo, el estreñimiento funcional puede sobreponerse con, o exacerbar el EIO y viceversa.

EIO puede ser definido como un cambio de los hábitos intestinales y los patrones de defecación, cuando se inicia un tratamiento con opioides. Se caracteriza por una disminución en el número de evacuaciones, el desarrollo o empeoramiento de pujo, sensación de evacuación incompleta, o una percepción del paciente de molestia relacionada con la defecación (14). Algunos pacientes pueden desarrollar impacto fecal mientras que otros pueden reportar síntomas compatibles con sobreposición de otros trastornos gastrointestinales inducidos por opioides como reflujo, náusea o distensión abdominal (tabla 1) (15). En una revisión sistemática de 8 estudios aleatorizados con placebo en pacientes que recibían opioides para dolor por enfermedades diferentes a cáncer, se encontró una prevalencia de EIO de 41% (16).

El diagnóstico de EIO debe hacerse en base a una historia clínica, examen físico y algunas pruebas diagnósticas. Lo primero que se recomienda es asegurarse que hay una relación temporal entre los síntomas de estreñimiento y el uso de opioides; después se debe identificar el tipo, la severidad y la frecuencia de los síntomas (disminución en la frecuencia de evacuaciones, pujo, evacuaciones duras, sensación de evacuación incompleta, etc.). Hay que descartar datos de alarma, antecedentes fami-

liares de cáncer de colon o síndromes de poliposis. En el examen físico se deben descartar causas orgánicas que justifiquen los síntomas y siempre es indispensable hacer un examen rectal para descartar problemas estructurales o defecación disinérgica. Se recomienda solicitar una biometría hemática, un perfil metabólico completo, calcio sérico y niveles de hormona estimulante de la tiroídes y una placa simple de abdomen. En pacientes mayores de 50 años, datos de alarma o antecedentes de cáncer, se recomienda hacer una colonoscopía.

El tratamiento inicial de EIO es similar al del estreñimiento funcional. El uso de laxantes como profilácticos o como manejo en pacientes que reciben opioides por dolor por cáncer es frecuente.

Lubiprostone, un activador de canales de cloro, es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de EIO en adultos. Otras opciones de tratamiento incluyen el uso de antagonistas de receptores de opioides (naloxona o nalbufina) que bloquean su acción tanto central como periféricamente minimizando los efectos negativos de los opioides en la secreción intestinal y en la propulsión colónica (17). Estos medicamentos pueden cruzar la barrera hematoencefálica y pueden producir síntomas de supresión de opioides (18, 19). Una combinación de un antagonista de opioide (naloxona) y un agonista (oxicodona) está disponible en Europa para pacientes con dolor intenso.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Roma IV para estreñimiento inducido por opioides

| |
|---|
| 1. Aparición o empeoramiento de síntomas de constipación cuando se inicia, cambia o incrementa el tratamiento con opioides. Debe incluir dos o más de los siguientes: |
| a. Pujo durante más del 25% de las evacuaciones b. Evacuaciones duras (Bristol 1 – 2) más del 25% de las evacuaciones c. Sensación de evacuación incompleta más del 25% de las evacuaciones d. Sensación de obstrucción ano-rectal o bloqueo en más del 25% de las evacuaciones e. Maniobras manuales para facilitar la evacuación en más del 25% de las evacuaciones (ej. maniobra digital o presión en el piso pélvico) f. Menos de tres evacuaciones espontáneas por semana |
| 2. Las evacuaciones blandas se presentan rara vez sin el uso de laxantes. |

De acuerdo al consenso mexicano sobre estreñimiento crónico, los antagonistas de receptor mu-opioide de acción periférica (PAMORA, que bloquean solo los receptores en el tracto gastrointestinal pero no en el SNC y no producen síntomas de supresión) han mostrado ser eficaces para el tratamiento del EIO, aunque no están disponibles en México aún. La calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación para naloxegol es A1 (fuerte a favor de la intervención), para Metilnaltrexona es B1 (fuerte a favor de la intervención, y de alvimopán B2 (débil a favor de la intervención) (20).

Los PAMORA se han convertido en el tratamiento de elección para EIO. El más estudiado es el na-

loxegol, un polímero conjugado de la naloxona con polietilenglicol, que demostró en un estudio mejorar en forma significativa el EIO en el 44% de pacientes sin cáncer a 12 semanas contra 29% de los que recibieron placebo (21). Los efectos secundarios más frecuentes son dolor abdominal y diarrea (22-24).

La metilnaltrexona es otro PAMORA que tiene pocos efectos secundarios en el tracto digestivo como retraso en el vaciamiento gástrico (25). En un metaanálisis de 6 estudios con 1,610 pacientes se demostró que la metilnaltrexona fue más efectiva que el placebo para tratar EIO (24). Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor abdominal, flatulencias y náuseas (26).

El alvimopan es el PAMORA más reciente, se administra por vía oral y tiene la ventaja de no revertir el efecto analgésico de los opioides o causar síntomas de supresión (27). Este medicamento en dosis de 0.5-1mg al día mejora el número de evacuaciones espontáneas y síntomas relacionados con estreñimiento en pacientes con EIO. La ganancia terapéutica estimada es del 13-24% comparado con placebo. Los efectos secundarios más comúnmente reportados son náuseas, mareos y diarrea (28). La naldemedina, otro antagonista de receptores mu-opioide está en vías de comercialización y aceptación.

SINDROME DE INTESTINO NARCOTIZADO / HIPERALGESIA GASTROINTESTINAL INDUCIDA POR OPIOIDES

El SIN se caracteriza por el desarrollo o incremento paradójico de dolor abdominal asociado con el uso continuo o el incremento de dosis de opioides (29). El SIN puede aparecer en pacientes con TFD o en pacientes con enfermedades gastrointestinales crónicas con dolor (ej. pancreatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal), por enfermedades malignas o no malignas, o aún en pacientes que reciben altas dosis de narcóticos en la recuperación de una cirugía (30). Estos pacientes tienen alivio o tienen una mejoría importante del dolor cuando los opioides se suspenden.

Los opioides son los medicamentos más frecuentemente prescritos en los Estados Unidos de Norteamérica (31). Muchos médicos dedicados a clínica de dolor no ven pacientes con SIN: lo reconocen con mayor frecuencia los gastroenterólogos cuando pacientes que reciben opioides son enviados por dolor abdominal severo presumiblemente secundario a un TFD (32).

Existen muchos mecanismos fisiopatológicos que pudieran explicar la hiperalgesia central por opioides, quizás el mecanismo mejor aceptado es el de la activación de células gliales en la cresta dorsal de la médula espinal, que regula las señales nociceptivas periféricas ascendentes (33). Las células gliales de la cresta dorsal (astrocitos y la microglía), cuando se activan, producen citoquinas proinflamatorias, óxido nítrico y aminoácidos excitatorios. Esto produce la hiperalgesia central y el aumento del dolor. La activación de las células gliales se produce en respuesta a inflamación o infección, a medicamentos como morfina, a quimiocinas endógenas, por daño periférico, por otras células gliales activadas o a respuesta a se-

ñales del SNC que abren la posibilidad para que se produzcan efectos centrales de estrés en casos de facilitar el dolor periférico (34). Las células gliales son células inmunocompetentes del SNC que se activan mediante receptores TLR4, los cuales modifican la farmacodinamia de los opioides produciendo una reacción proinflamatoria con alteración de la homeostasis del glutamato (35). Ciertos agentes farmacológicos pueden potencialmente interrumpir esta vía del dolor mediante la alteración en las señales de los receptores TLR4 y TLR2, incluyendo antidepresivos tricíclicos (36).

Otro posible factor contribuyente pudiera ser el sistema de modulación opioide bimodal excitatorio e inhibitorio en la cresta dorsal. El receptor de la proteína inhibitoria Gi/o se activa permitiendo una analgesia de corto plazo con el uso de opioides, pero también se puede activar el receptor de la proteína excitatoria Gs produciendo hiperalgesia en algunos individuos cuando se utilizan altas dosis de opioides en forma crónica (37). Estos receptores excitatorios Gs se sensibilizan progresivamente durante una exposición crónica de los ganglios de la raíz dorsal a los agonistas opioides, produciendo tolerancia a los efectos inhibitorios de dolor y produciendo finalmente hiperalgesia por la vía de la activación de estos receptores Gs. Clínicamente, el uso prolongado de narcóticos a altas dosis puede producir hiperalgesia y SIN.

Las vías descendentes que se originan en el área cingulada anterior y en la corteza prefrontal, la médula ventral y el área gris periacueductal pueden producir antinocicepción, mientras que los tractos descendentes a través del funículo dorso-lateral puede aumentar el impulso pro-nociceptivo. Se ha demostrado que estas respuestas aparecen por la activación o desactivación de células "encendido" y "apagado" en la medula rostral ventral. La activación de las células de "apagado" produce inhibición del estímulo nociceptivo, mientras que la activación de las células "encendido" facilita el proceso nociceptivo (38).

Los pacientes con SIN frecuentemente reportan un cólico moderado a intenso o un dolor abdominal constante, pobremente localizado. Estos pacientes desarrollan tolerancia y taquifilaxia rápidamente a los opioides, y requieren aumentar las dosis para tener analgesia (29).

El dolor puede estar asociado a otros síntomas gastrointestinales causados por una "disfunción intestinal por opioides", que pueden incluir náusea, vómito, pirosis, estreñimiento o diarrea por

supresión de opioides. Otros diagnósticos que se asocian con frecuencia al SIN son gastroparesia, pseudo-obstrucción intestinal y EIO. Los pacientes también pueden presentar alteraciones psicosociales, incluyendo ansiedad, somatización, depresión, estrés postraumático, y trastornos de personalidad, lo que provoca un aumento de la demanda de servicios médicos y un mayor costo (30).

La mayoría de los exámenes de laboratorio son normales y los exámenes radiológicos reflejan solamente retención fecal en colon. Es frecuente que los pacientes tengan ya una tomografía abdominal para descartar alguna patología orgánica causante del dolor. El tener estudios normales y una historia clínica enfocada con positividad de los criterios diagnósticos, además de una cuidadosa exploración física, puede hacernos el diagnóstico de SIN (tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Roma IV para síndrome de intestino narcotizado/hiperalgesia gastrointestinal inducida por opioides

| |
|---|
| <p>Debe incluir todos los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor abdominal crónico o frecuentemente recurrente tratado con dosis altas en forma aguda o en forma crónica con narcóticos * 2. La naturaleza y la intensidad del dolor no se puede explicar por algún diagnóstico gastrointestinal presente o previo ** 3. Dos o más de los siguientes: |
| <ol style="list-style-type: none"> a. El dolor empeora o se resuelve en forma incompleta con dosis continuas o ascendentes de narcóticos b. Empeoramiento importante del dolor cuando la dosis de narcóticos disminuye y mejoría cuando los narcóticos se readministran c. Progresión en la frecuencia, duración e intensidad de los episodios de dolor |

* Presencia de síntomas en los últimos 3 meses, con inicio al menos 6 meses antes del diagnóstico

** Un paciente puede tener un diagnóstico estructural (ej. enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis crónica), pero el carácter o actividad de la enfermedad no es suficiente para explicar el dolor.

El diagnóstico de SIN se hace de forma positiva y puede aparecer en forma aislada o asociado a alguna enfermedad crónica gastrointestinal, frecuentemente a enfermedad inflamatoria intestinal o pancreatitis crónica (39). Un grupo de pacientes con dolor abdominal por opioides pueden tener ya adicción (40) y tomar opioides en mayores cantidades de las prescritas, con frecuencia tienen ausentismos laborales y escolares y necesitan ser referidos a programas de abuso de sustancias (41).

Ayuda mucho a los clínicos entender que la mayoría de los pacientes con SIN quieren ser tratados, pero no ven que la reducción de opioides sea una opción viable y tienen miedo de que al retirar

los opioides aumente el dolor. Una buena relación médico-paciente a través de buenos métodos de comunicación es indispensable para el manejo de estos pacientes. El médico debe explicar al paciente las opciones de manejo incluyendo la necesidad de destoxicificación de los opioides, lo cual no es fácil y requiere de confianza mutua y compromiso del paciente a seguir el plan de manejo (29). Frecuentemente se utilizan antidepresivos tricíclicos, inhibidores de recaptura de serotonina o ansiolíticos de efecto central, durante y después de la desintoxicación. Ayuda de forma importante para el proceso el apoyo de familiares, amigos, o de médicos que conozcan al paciente de forma cercana.

Un estudio que incluyó a 39 pacientes que se internaron para un protocolo de desintoxicación de opioides durante un periodo de 7 días reportó un porcentaje de éxito del 89.7%. Se consideraron respondedores el 60% y 11% empeoraron del dolor durante el proceso (30). Los programas de desin-

toxicación intrahospitalarios han tenido mejores resultados que los programas con los pacientes en forma ambulatoria. Se requiere en los próximos años de mas estudios de investigación para caracterizar su prevalencia, entender la fisiopatología e identificar blancos terapéuticos más efectivos.

REFERENCIAS

1. Drossman DA and Hasler WL. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150:1257-61.
2. Drossman DA, Chang L, Chey WD, et al. The Rome IV Comitees. Rome IV functional gastrointestinal disorders – disorders of gut.brain interaction. Volume I. Raleigh, NC: The Rome Foundation 2016.
3. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders. History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150:1262-79.
4. Schmulson MJ and Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23(2):151-63.
5. CDC. Increases in Drug and Opioid Overdose Deaths – United States, 2000–2015. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm655051e1.htm>. December 16, 2016.
6. Trust for America's Health and the Robert Wood Johnson Foundation. The Facts Hurt: A State-By-State Injury Prevention Policy Report. The Facts Hurt: A State-By-State Injury Prevention Policy Report. June 2015. Available at <http://www.healthyamericans.org/reports/injuryprevention15/>.
7. Mortality in the United States, 2016. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db293.htm>. December 2017;
8. Inocencio, T. J., Carroll, N. V., Read, E. J. & Holdford, D. A. The economic burden of opioid related poisoning in The United States. *Pain Med* 2013;14;1534-47.
9. Ronan MV and Herzig SJ. Hospitalizations related to opioid abuse/dependence associated serious infections increased sharply 2002-2012. *Health Aff* 2016; 35:832-837.
10. Vowles KE. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 2015; 156:569-76.
11. Cook SF, Lanza L, Zhou X, et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1224-32.
12. Kraichely RE, Arora AS, Murray JA. Opiate-induced oesophageal dysmotility. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 601-6.
13. Szigethy E, Knisely M, Drossman DA. Opioid misuse in Gastroenterology and non-opioid management of abdominal pain. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 168-180.
14. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1393-1407.
15. Gaertner J, Siemens W, Camilleri M, et al. Definitions and outcome measures of clinical trials regarding opioidinduced constipation: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 9-16.
16. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112:372–380.
17. Brenner DM, Chey WD. An evidence-based review of novel and emerging therapies for constipation in patients taking opioid analgesics. *Am J Gastroenterol* 2014; 2:38-46.
18. Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:48–53.
19. Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1996; 10:135–144.
20. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, López-Colombo A, et al. Consenso mexicano sobre estreñimiento crónico. *Rev Mex Gastroenterol* 2018; 83:168-189.

21. Chey W, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid induced constipation in patients with non cancer pain. *N Engl J Med* 2014; 370:2387-96.
22. Webster L, Chey W, Tack J, et al. Randomized clinical trial: The long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40:771-9.
23. Webster L, Dhar S, Eldon M, et al. A phase II, doubleblind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid induced constipation. *Pain* 2013; 154:1542-50.
24. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1566-74.
25. Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, et al. Opioid-induced delay in gastric emptying: A peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology* 1997; 87:765-70.
26. Nalamachu SR, Pergolizzi J, Taylor R Jr. Efficacy and tolerability of subcutaneous methylnaltrexone in patients with advanced illness and opioid induced constipation: A responder analysis of 2 randomized, placebo-controlled trials. *Pain Pract*. 2015; 15:564-71.
27. Camilleri M. Alvimopan, a selective peripherally acting muopioid antagonist. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:157---65.
28. Irving G, Péñzes J, Ramjattan B. A randomized, placebocontrolled phase 3 trial (study sb-767905/013) of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Pain* 2011; 12:175-84.
29. Grunkemeier DMS, Cassara JE, Dalton CB, et al. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1126-1139.
30. Drossman DA, Morris CB, Wrennall CE, et al. Diagnosis, characterization, and 3-month outcome after detoxification of 39 patients with narcotic bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1426-1440.
31. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, et al. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006; 9:1-39.
32. Farmer AD, Ferdinand E, Aziz Q. Opioids and the gastrointestinal tract—a case of narcotic bowel síndrome and literature review. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 94-98.
33. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24:450-455.
34. Watkins LR, Hutchinson MR, Johnston IN, et al. Glia: novel counter-regulators of opioid analgesia. *Trends Neurosci* 2005; 28:661-669.
35. Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, et al. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev* 2011; 63:772-810.
36. Hutchinson MR, Loram LC, Zhang Y, et al. Evidence that tricyclic small molecules may possess toll-like receptor and myeloid differentiation protein 2 activity. *Neuroscience* 2010; 168:551-563.
37. Crain SM, Shen KF. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000; 84:121-131.
38. Fields HL. Is there a facilitating component to central pain modulation? *Am Pain Soc J* 1992; 1:71-78.
39. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, et al. Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain. *Gastroenterology* 2016; 150:1408-19.
40. Brabant M, Brissette S, Lauzon P, et al. [Opioid use disorder in patients with chronic non-cancer pain]. *Sante Ment Que* 2014; 39:117-132.
41. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 2013; 170:834-851.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes trastornos de la interacción cerebro-intestino está incluido en la clasificación de Roma IV dentro del capítulo de los Trastornos Intestinales?
 - a) El síndrome de hiperémesis por canabinoides
 - b) El estreñimiento inducido por opioides
 - c) El síndrome de intestino narcotizado o hiperalgesia gastrointestinal inducida por opioides
 - d) Todos los anteriores
 - e) Ninguno de los anteriores
2. Los opiáceos pueden ser naturales o semisintéticos, mientras que los opioides pueden ser endógenos o exógenos sintéticos y no son extraídos de la planta del opio. ¿De las siguientes sustancias cual es un opiáceo natural?
 - a) Codeína
 - b) Fentanil
 - c) Endorfina
 - d) Meperidina
 - e) Propoxifeno
3. De acuerdo al consenso mexicano de estreñimiento crónico ¿cuáles son los medicamentos más efectivos para el estreñimiento inducido por opioides y que además no producen síntomas de supresión?
 - a) Los antagonistas del receptor mu-opioide de acción periférica
 - b) Los activadores de los canales de cloro como la lubiprostone
 - c) Los laxantes osmóticos
 - d) Los antagonistas de receptores de opioides como naloxona
 - e) La combinación de un antagonista de opioide (naloxona) y un agonista (oxicodona)
4. ¿Cuál de los siguientes tratamientos para el síndrome de intestino narcotizado ha resultado ser el más efectivo?
 - a) Antidepresivos tricíclicos
 - b) Inhibidores de recaptura de serotonina
 - c) Ansiolíticos de acción central
 - d) Programas de desintoxicación intrahospitalarios
 - e) Programas de desintoxicación ambulatorios

Optimizando el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: a favor de iniciar con biológicos

Dr. Ricardo Humberto Raña Garibay

Hospital Español, Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- En la actualidad el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está cambiando del tratamiento tradicional, donde la potencia de los medicamentos (de agentes derivados de 5-ASA y cortisona como tratamiento de primera línea, hasta agentes biológicos e inmunomoduladores como medicamentos de segunda línea) y las dosis eran escaladas de acuerdo a la evolución de los enfermos, a una terapia más dinámica, donde los agentes biológicos e inmunomoduladores son ahora utilizados como tratamiento de primera línea de tratamiento.
- Con el conocimiento actual de los fenómenos inflamatorios y su activación, se han desarrollado nuevos medicamentos que actúan antagonizando diferentes mediadores de la respuesta inflamatoria, por lo que es importante conocerlos e identificar sus fortalezas y debilidades.
- Actualmente los medicamentos biológicos e inmuno-supresores en combinación (estrategia “top-down”) ha demostrado su eficacia, rapidez y capacidad de mantener la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa en un grupo de pacientes con calificación de gravedad, que antes con la terapia convencional eran de difícil control o tenían el riesgo de ir a cirugía para el control de su enfermedad.
- Aunque la terapia “top-down” en colitis ulcerativa es considerada terapia de segunda o tercera línea, cada vez hay más evidencia sobre su utilidad como tratamiento de primera línea, aún en pacientes con cuadros moderados/severos, que tradicionalmente se manejan con terapia convencional.
- En particular la población pediátrica con EII es un grupo vulnerable, ya que este tipo de patología, en particular la EC, se retarda el crecimiento y el desarrollo psicomotriz. Los resultados deben ser rápidos y exentos de efectos secundarios que tengan un efecto deletéreo en esta etapa del desarrollo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una condición inflamatoria crónica, progresiva, asociada con factores ambientales, en individuos genéticamente predispuestos y con trastornos en la respuesta inmunológica. La colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), afecta únicamente la mucosa del colon, mientras que la enfermedad de Crohn (EC), puede afectar cualquier parte del tubo digestivo, así como la totalidad de las capas de intestino. Tanto en CUCI como EC las alteraciones inmunológicas no solo permiten la sospecha diagnóstica, sino también guían el tratamiento (1).

MODALIDADES DE TRATAMIENTO EN LA EII

Tanto en CUCI como en EC existen dos modalidades de tratamiento: El tratamiento convencional o “step-up” y el tratamiento inicial con biológicos o “top-down”:

El tratamiento convencional o “step-up” es la modalidad de tratamiento en la cual la remisión clínica y endoscópica se busca a través de medicamentos menos potentes (según el caso) y tanto las dosis como el tipo de fármaco se aumentan progresivamente hasta conseguir el cometido. Tra-

dicionalmente se inicia con 5-ASA, posteriormente esteroides de uso local (budesonida o cortisona en enemas), cortisonas sistémicas (prednisona o prednisolona), agregando posteriormente inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) y al final el uso de agentes biológicos o medicamentos de rescate como la ciclosporina.

Tratamiento inicial con biológicos o "top-down" es una modalidad en la que el inicio del tratamiento se hace con agentes biológicos e inmunomoduladores para conseguir rápidamente la remisión clínica y endoscópica, para posteriormente continuar solo con alguno de los dos agentes dependiendo del caso en particular. Los resultados con estas dos modalidades son diferentes en cada sujeto y con el tipo de EI que se esté tratando, ya sea CUCI o EC (2).

Los mecanismos inmunológicos en la EI están clasificados en base al tipo de célula T helper (T facilitador) involucrada y las citocinas que ellas producen. La EC es generalmente considerada ser una enfermedad generada por Th1, con expresión de IFN γ e IL-2; así como por Th1 produciendo IL-12. Por otro lado, la CUCI es una enfermedad que atípicamente expresan citocinas tanto Th1 como Th2 (IL-5, IL-13, IFN γ) y la no sobreexpresión de IL-4 (3).

Además de la expresión de las células T, existen muchas citocinas que regulan la respuesta inmune alterando la frecuencia y función de los linfocitos T reguladores. Los linfocitos Th17 son células que son capaces de diferenciarse a células T + Foxp3 + TNF + IL-17 capaces de mantener la respuesta inflamatoria. La EI está asociada a sobreregulación de TNF y esto es la base de la actual terapia biológica de esta enfermedad (4).

La elección de la terapia adecuada dependerá de la enfermedad que se trate (CUCI o EC), la intensidad de los síntomas, así como la severidad de la enfermedad.

Para la EC existen dos herramientas para la medición de riesgo: el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI por sus siglas en inglés) y el índice de Harvey-Bradshaw (HBI por sus siglas en inglés).

El índice de actividad de la enfermedad de Crohn clasifica a la severidad de este trastorno. EC en remisión clínica aplica cuando el CDAI <150 y se trata de pacientes asintomáticos que requieren tratamiento para mantenerse en remisión. EC leve se refiere a CDAI 150-220, pacientes ambulatorios con tolerancia a la vía oral, que pueden tener pérdida de peso menor del 10% del peso corporal basal y no tienen signos ni síntomas de compromiso

sistémico. EC moderada aplica cuando el CDAI 220-450, en pacientes que han fallado al tratamiento del cuadro leve o moderado o pacientes que tienen compromiso sistémico y/o pérdida de la vía oral. Finalmente, EC severa/fulminante se refiere a CDAI >450, en pacientes con síntomas persistentes a pesar de dosis altas de esteroides o biológicos, con intolerancia a la vía oral, fiebre, dolor abdominal, obstrucción intestinal o signos de irritación peritoneal. Los valores del índice de Harvey-Bradshaw correlacionan bien con el CDAI. Para la evaluación endoscópica de la EC se utiliza la calificación endoscópica simple de la enfermedad de Crohn (SES-CD por sus siglas en inglés) (5).

Para CUCI, los parámetros que se siguen para calificar la severidad son clínicos. CUCI leve se refiere a pacientes con 4 o menos evacuaciones por día con o sin sangre, sin síntomas de toxicidad sistémica y velocidad de sedimentación globular (VSG) normal. Moderada se aplica para enfermos con más de 4 evacuaciones al día con sangre, anemia leve y dolor abdominal. Pueden tener signos mínimos de toxicidad sistémica, puede haber fiebre. Severa se refiere a pacientes con más de 6 evacuaciones con sangre al día, dolor abdominal severo y evidencia franca de toxicidad sistémica: fiebre, taquicardia. Anemia, VSG elevada. Para la valoración endoscópica de la CUCI se utiliza el índice endoscópico de severidad de la colitis ulcerativa (UCEIS por sus siglas en inglés) y la calificación endoscópica de la Clínica Mayo. Sin embargo, esta última no ha sido validada en estudios controlados, por lo que se prefiere el UCEIS (6).

Las valoraciones de leve a moderado, tanto en CUCI como en EC no han demostrado una diferencia significativa con tratamiento convencional vs tratamiento con biológicos con inmunosupresores, por lo que se corre el riesgo de sobretratar a pacientes que podrían beneficiarse con tratamientos menos costosos y con menos riesgos.

TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS EN LA EC

Menos del 50% de los pacientes con EC que reciben esteroides sistémicos como tratamiento permanecen en remisión sin esteroides o cirugía, pero la mayoría de esos pacientes requerirán tratamiento con inmunosupresores.

Uno de los estudios que más han apoyado el uso de los biológicos como tratamiento de primera línea en la EC es el de D'aens y cols. quienes compararon pacientes con EC, un grupo con infliximab

más azatioprina (“top-down”) *versus* tratamiento convencional con esteroides, la meta primaria del estudio fue la remisión libre de esteroides o de cirugía. A los 6 meses, el 60% del grupo de biológicos más azatioprina y solo el 36% del grupo convencional cumplieron con la meta del estudio. La diferencia se mantuvo a los 12 meses. A los 18 y 24 meses, la diferencia se perdió. Sin embargo, la tasa de cicatrización de la mucosa al tercer y cuarto año fue mayor en el grupo “top-down” *versus* tratamiento convencional (70.8 vs 27%, p=0.036) (7).

Tomando en consideración la cicatrización de la mucosa como la meta primordial del tratamiento, los biológicos han sido los que más evidencia han acumulado. El estudio EXTEND por Rutgeerts et al., aleatorizó 135 pacientes con EC ileocólico con inflamación de moderado a severo, ha recibir terapia de inducción con adalimumab y placebo. El objetivo primario era la cicatrización de la mucosa a la semana 12. Se realizó otra valoración endoscópica a la semana 52. Aunque a la semana 12 los resultados no fueron abrumadores entre el adalimumab y el placebo (27% vs 13% p=0,056), a la semana 52, 24 % de los que habían recibido adalimumab, mostraron cicatrización de la mucosa en la endoscopía y 0% en el grupo placebo (p < 0,001) (8).

Otros estudios como el estudio SONIC han valorado el uso de adalimumab más azatioprina (terapia combinada) *versus* adalimumab como monoterapia *versus* azatioprina sola, demostrando que la terapia de combinación fue superior en la cicatrización de la mucosa que los otros dos grupos, seguida en eficacia por adalimumab como monoterapia. Por otro lado, cuando el objetivo secundario fue la remisión clínica libre de esteroides en pacientes virgenes al biológico o al inmunomodulador, el estudio SONIC demostró que el 58.8% de los que recibieron terapia combinada, 44% (p=0.02) de los que recibieron monoterapia con infliximab y solo 30% (p<0.001) de los que recibieron azatioprina sola, alcanzaron el objetivo (9). Así mismo, otros estudios como el de Khanna et al., no demostraron superioridad de la terapia combinada (anti-TNF + inmunomodelador) sobre la terapia convencional con esteroides. Sin embargo, a los 24 meses del estudio, la terapia de combinación tenía una menor tasa compuesta de evolución adversa (cirugía, hospitalizaciones o evolución adversa relacionada a la EC) (10). Matsumoto et al., mostraron que no había diferencia significativa al usar adalimumab con y sin azatioprina en pacientes virgenes al tratamiento con biológicos e inmunomo-

deladores. El estudio DIAMOND tuvo seguimiento a 52 semanas. A la semana 26, el grupo de terapia de combinación mostró mayor respuesta endoscópica, lo cual se perdió para la semana 52. Los pacientes con terapia de combinación, tenían los niveles mas altos de adalimumab y los niveles mas bajos de anticuerpos anti-adalimumab (11).

En la terapia temprana de biológico más inmunomoduladores en pacientes virgenes a los componentes de la terapia de combinación existe un porcentaje que no van a responder y en esos casos, el aumentar la dosis del biológico o cambiar a otro, pueden generar una respuesta satisfactoria. Por otro lado, la terapia de combinación en pacientes que ya han sido sometidos a biológicos e inmunsupresores y que no han respondido, el cambio a otro biológico mejorará la respuesta; se puede agregar un inmunomodulador, ya sea metotrexate o azatioprina (12).

Las fallas al tratamiento con biológicos pueden tener como causa la producción de anticuerpos contra el biológico por parte del paciente. El uso de inmunomoduladores en la terapia de combinación tiene como finalidad: 1) Atacar a la EC a través de dos mecanismos diferentes de acción, además del efecto sinérgico de la combinación de dos medicamentos; 2) reducir la inmunogenicidad en contra de la terapia biológica la cual es mas importante contra el primer biológico empleado y, 3) mejorar la farmacocinética de la terapia biológica (13).

EC EN PACIENTE PEDIÁTRICO

Al igual que en el adulto, el tratamiento del paciente pediátrico se basa en el grado de actividad, el cual se mide por el índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrico (PCAI, por sus siglas en inglés). De acuerdo a esta la calificación se dividen enfermedad inactiva (0 a 10), actividad leve (11 a 30) y enfermedad moderada a severa (más de 30). La disminución de más de 12.5 en las calificaciones subsecuentes en el PCAI hablará de una respuesta clínica, es decir que se disminuye la actividad de moderada/severa a leve/inactiva, dependiendo de grado de mejoría (14).

Una de las principales indicaciones de la terapia “top-down” es el paciente pediátrico, donde el control de la inflamación, conseguir la remisión y mantenerla, le permitirá tener un mejor desarrollo psicosocial y físico, así como evitar retardo en la pubertad. La terapia convencional, podría no ser de primera elección debido a sus efectos a largo

plazo sobre la osificación (15). De tal manera que los pacientes de alto riesgo (aquellos con enfermedad extensa de intestino delgado, úlceras severas en colon, retraso en la pubertad media o tardía, enfermedad perianal severa o falta de respuesta a los esteroides) serán los pacientes con recomendación para la inducción temprana con el uso de biológicos (16). Lee et al., demostraron que pacientes pediátricos con EC de moderada a severa, quienes fueron sometidos a terapia de inducción temprana con infliximab con la estrategia de “top-down”, tuvieron un periodo mayor de remisión comparado con la estrategia “step-up” (17).

TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS EN LA CUCI

En el tratamiento con biológicos en la colitis ulcerosa es muy importante la elección del paciente, debido a que el tratamiento convencional tiene buenos resultados, de tal manera que los pacientes electos para el tratamiento con biológicos son aquellos con enfermedad mas severa, ya sea con colitis fulminante, que no responden a los tres días de terapia esteroidea o pacientes refractarios al tratamiento con esteroides después de 7-10 días. Sin embargo, tanto el infliximab como el adalimumab han demostrado inducir y mantener la remisión en pacientes con CUCI moderada y severa (18).

Panaccione y cols., realizaron un estudio comparando los efectos del infliximab a 5 mg/kg como monoterapia, azatioprina como monoterapia, placebo y terapia de combinación (infliximab más azatioprina). En la semana 16 del estudio, como meta principal la remisión libre de esteroides, la cicatrización mucosa fue mayor en el grupo de terapia combinada que en los grupos de monoterapia, tanto con infliximab como de azatioprina. Por otro lado, los anticuerpos anti-infliximab fueron más altos en el grupo de infliximab monoterapia que en la combinación (19).

Feagan y cols., llevaron a cabo el estudio GEMINI I, para valorar la respuesta de vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la integrina α4β7 unida a la IgG1 que bloquea la adhesión leucocitaria en el tracto digestivo, en dos cortes de pacientes. Un grupo fue tratado con vedolizumab y placebo intravenoso en la semana 0 y 2. Otro grupo recibió de forma manera abierta vedolizumab en la semana 0 y 2 con evaluación en la semana 6. Luego de 6 semanas el vedolizumab se asoció a una respuesta clínica mayor que el placebo (47.1% vs 25.5% p<0.001) y mayor proporción de pacientes

alcanzaron la remisión clínica (vedolizumab 16.9% vs. placebo 5.4%, p=0.001) y cicatrización de la mucosa luego de 6 semanas (vedolizumab 40.9% vs. placebo 24.8%, p=0.001), demostrando superioridad del biológico frente al palcebo (20). Los mismos autores realizaron un estudio complementario sobre terapia de mantenimiento en la que los respondedores del trabajo anterior fueron asignados a recibir tratamiento con vedolizumab cada 8 semanas y cada 4 semanas o cambiados a placebo hasta la semana 52. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos de vedolizumab (41.8% vs 44.8%), aunque los dos fueron superiores a placebo (15.9%, p<0.001) (20).

En cuanto a pacientes con CUCI refractaria, la complicación de una mala respuesta terapeútica es la colectomia. Gibson et al. (21), realizaron un estudio de un solo centro participante en pacientes con CUCI refractaria a terapia convencional. Un grupo estaba formado por 15 pacientes (grupo de terapia acelerada) los cuales recibieron tres dosis de inducción de 5m/kg 2 semanas, 12 pacientes siguieron con mantenimiento semanal cada 8 semanas y otro grupo de 35 pacientes (grupo de terapia convencional) recibieron inducción estándar con infliximab 6 semanas y mantenimiento semanal cada 8 semanas. A los tres meses pocos pacientes habían necesitado colectomia en el grupo de tratamiento acelerado en comparación al grupo de terapia convencional (1 of 15; 6.7% vs. 14 of 35; 40%). Sin embargo, en el seguimiento a 6 y 12 meses no hubo diferencia entre los dos grupos.

CONCLUSIÓN

Aunque la etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal no está bien dilucidada, su asociación con cambios en la respuesta inmune, no solo nos han permitido comprender los fenomenos inflamatorios, sino que han creado terapias específicas para controlar los síntomas, inducir la remisión y la cicatrización de la mucosa. Hasta el momento actual, los fármacos biológicos han permitido un control rápido de los síntomas, así como de la remisión y cicatrización de la mucosa en un porcentaje mayor que el obtenido en la terapia convencional, aunque no en todos por el momento. La utilidad de los biológicos como primera línea de tratamiento, se debe preferir en aquellos pacientes cuyos índices de gravedad sean altos, ya que los pacientes con cuadros leves podrían ser tratados con medicamentos, más accesible y de menor costo. En el

caso de la EC, los cuadros moderados y severos deben de ser manejados con terapia biológica y de preferencia agregando un inmunomodulador (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato), ya que esta terapia de combinación ha demostrado ser más rápida y eficaz en conseguir la remisión clínica y endoscópica, y mantener por más tiempo dicha remisión. El paciente pediátrico o adolescente con EC, debe ser manejado con biológicos, ya que en ellos es importante controlar rápidamente el fenómeno inflamatorio por los problemas en crecimiento y desarrollo que ocasiona la EC, ya que

por otro lado los esteroides producen cambios en la tasa de osificación en este grupo de edad. En cuanto a CUCI, aunque tradicionalmente los cuadros moderados/severos se manejan con terapia convencional (“step-up”), cada vez hay mayor evidencia de que en estos cuadros los biológicos son de gran utilidad y seguros, al igual que lo son en los cuadros muy severos o refractarios a esteroides. Los nuevos fármacos en estudios experimentales fase II, no sólo nos traerán nuevos conocimientos, sino además podrán controlar eficazmente a la enfermedad inflamatoria intestinal.

REFERENCIAS

1. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, et al. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci.* 2013; 58:519–25.
2. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 152:351-361.
3. Sun M, He C, Cong Y et al. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 969-978.
4. Cheng W, Su J, Hu Y et al. Interleukin-25 primed mesenchymal stem cells achieve better therapeutic effects on dextran sulfate sodium-induced colitis via inhibiting Th17 immune response and inducing T regulatory cell phenotype. *Am J Transl Res.* 2017; 9: 4149-4160.
5. Koliani-Pace JL, Siegel CA. Beyond disease activity to overall disease severity in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:624-6.
6. Peyrin-Biroulet L, Panes J, Sandborn WJ et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: Current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:348-354.
7. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and antiTNF-a biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145:1464-78.
8. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:1349-62.
9. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-a agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:826-31.
10. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:1825–1834.
11. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Comparison of adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, open-labelled clinical trial (DIAMOND study). *Ecco*. 2016;OP011.
12. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 613–623.
13. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Optimizing treatment with TNF inhibitors in inflammatory bowel disease by monitoring drug levels and antidrug antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:1999–2015.

14. Sun H, Lee JJ, Papadopoulos EJ, et al. Alternate endpoints and clinical outcome assessments in pediatric ulcerative colitis registration trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58:12-7.
15. Gasparetto M, Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13219-13233.
16. Pfefferkorn MD, Marshalleck FE, Saeed SA, et al. NASPGHAN clinical report on the evaluation and treatment of pediatric patients with internal penetrating Crohn disease: intraabdominal abscess with and without fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:394-400.
17. Lee YM, Kang B, Lee Y, et al. Infliximab "Top-Down" strategy is superior to "Step-Up" in maintaining long-term remission in the treatment of pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 737-743.
18. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142:257-65.
19. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146: 392-400.
20. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369: 699-710.
21. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13: 330-5.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de estas combinaciones de fármacos es denominada terapia de combinación "Top-Down"?
 - a) Budesonida + 5-ASA
 - b) Azatioprina + Prednisona
 - c) Adalimumab + Prednisona
 - d) Adalimumab + Metotrexato
 - e) Prednisona + 6-Mercaptopurina
2. ¿Cuál de los siguientes fármacos inhibe a la Integrina subunidad $\alpha 4\beta 7$?
 - a) Infliximab
 - b) Adalimumab
 - c) Vedolizumab
 - d) Ustekinumab
 - e) Certoluzimab pegol
3. ¿Cuál de los siguientes escenarios clínicos la terapia de combinación "top-down" es de primera línea?
 - a) Pacientes con EC leve independientemente de la edad
 - b) Pacientes pediátricos con CUCI de leve a moderada
 - c) Pacientes pediátricos con EC moderada/severa
 - d) Pacientes con CUCI moderada/severa independientemente de la edad
 - e) Pacientes jóvenes, con alto riesgo de neoplasia, para controlar la inflamación crónica
4. ¿Cuál es una de las funciones de los inmunomoduladores en la terapia de combinación "top-down"?
 - a) Evitar la excreción del infliximab
 - b) Aumentar la inmunogenicidad anti biológicos para degradarlos más rápido
 - c) Evitar la producción de anticuerpos en contra del biológico, lo que permite una remisión más prolongada en el paciente
 - d) Evitar la propensión de cáncer en los pacientes en terapia de biológicos
 - e) Se desconoce cuál es el mecanismo, pero a los pacientes les va muy bien

Enfermedad inflamatoria intestinal: a favor de iniciar con terapia convencional

Dr. Armando Medina González

Unidad de Endoscopía Gastrointestinal, Hospital Regional Valle del Mezquital,
Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo, Ixmiquilpan, Hidalgo

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enfermedades de etiología desconocida que comprende la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable (CI).
- Están relacionadas con un aumento en la expresión de mediadores proinflamatorios e infiltración celular tisular como consecuencia de una respuesta inmune inadecuada que ocurre en pacientes genéticamente susceptibles como resultado de una interacción compleja entre factores ambientales, microbianos e inmunológicos.
- La PANCCO elaboró un consenso que establece las definiciones que permiten estandarizar el criterio médico con la finalidad de diagnosticar, estandarizar y tratar a los pacientes de manera homogénea y basada en la evidencia científica.
- Existen múltiples fármacos disponibles con efecto antiinflamatorio e inmunosupresor que pueden ser de utilidad para inducir la remisión y mantener al paciente en este estado. La indicación de cada uno de ellos depende del tipo de enfermedad, la extensión y el grado de afectación, entre otros factores.
- Se han establecido criterios claros para emplear los tratamientos de primera línea en forma convencional.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn (EC) y

la colitis indeterminada o inclasificable (CI). Estas son crónicas e incurables, se caracterizan por períodos de recaída y remisión. Están relacionadas con un aumento en la expresión de mediadores proinflamatorios e infiltración celular a nivel tisular como consecuencia de una respuesta inmune inadecuada que ocurre en pacientes genéticamente susceptibles como resultado de una interacción compleja entre factores ambientales, microbianos e inmunológicos. La hipótesis más aceptada se basa en una respuesta inmune agresiva estimulada por bacterias enterales. Entre los factores involucrados se encuentran una menor cantidad de moco en la mucosa intestinal facilitando el contacto bacteriano con las células epiteliales. Cuando la integridad de las uniones celulares estrechas se ve afectada puede permitir el paso de sustancias y organismos a través de la capa epitelial iniciando una respuesta inflamatoria por daño directo (1). Lo anterior aumenta de manera secundaria la permeabilidad intestinal, defecto primario demostrado en pacientes con EII. Aunado a esto tenemos la intervención de factores ambientales como el tabaquismo (muy asociado en EC, pero considerado como un factor de protección en CUCI), antecedente de apendicectomía antes de los 20 años tiene cierto riesgo para padecer CUCI, incluso manifestaciones extraintestinales de la misma en el futuro (2). Se ha asociado el consumo de antibióticos en la infancia a un riesgo para el desarrollo de EII siendo este riesgo aun mayor para pacientes que recibieron antibióticos en el primer año de vida (3). El consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se ha

asociado al aumento en el riesgo de desarrollo de EII, así como a una mayor incidencia de recaídas. La depresión y ansiedad son factores comunes en los pacientes con EII y se sabe que la liberación por el sistema nervioso simpático de neuropéptidos en este estado emocional modifica la activación del sistema inmune y la permeabilidad intestinal (4). La presencia de depresión y ansiedad se asoció a un incremento en el tratamiento quirúrgico en pacientes con EC (5). Los estudios epidemiológicos sugieren que la susceptibilidad genética es el factor más importante para el desarrollo de la EII. Los estudios genéticos pretenden identificar las variantes génicas implicadas en la pérdida de la homeostasis intestinal. Ya se cuenta con diversos estudios en población mexicana se han asociados diversos alelos del HLA-DRB1 con diferentes características de la CUCI, como pancolitis, dependencia a esteroides, curso clínico benigno o hasta realizar proctocolectomía (6).

Existe una gran sobreposición genética con enfermedades mediadas por anticuerpos y enfermedades inflamatorias, hay aproximadamente 51 genes asociados con 23 enfermedades diferentes. En relación con la microbiota intestinal se han establecido dos teorías del papel de esta en la pérdida del mecanismo de tolerancia a la misma en pacientes con EII. La primera relaciona una susceptibilidad genética con el desarrollo de una respuesta inmune excesiva a la flora normal. La segunda propone a la disbiosis (cambio en la proporción de filotipos bacterianos) como el promotor de una respuesta patológica inmune de la mucosa ante esta composición de la Microbiota (7). Se ha demostrado un cambio en la composición bacteriana en pacientes con EII caracterizada por una disminución en la diversidad, presentando así un menor número de bacterias no reductoras (8), así como un perfil bacteriano diferente entre EC y CUCI.

La EII incluye las 3 entidades clínicas de etiología desconocida, cuya característica común es la inflamación crónica recurrente. El diagnóstico diferencial debe realizarse excluyendo aquellos procesos de etiología conocida como infecciosos, físicos o químicos, así como las colitis microscópicas que, aunque su etiología es desconocida no se acompañan de alteraciones radiológicas ni endoscópicas.

Debido a la enorme cantidad de información generada en torno a la EII en las últimas décadas se han realizado múltiples guías de práctica clínica, ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohorte y

estudios de caso y controles. En 2011 nace la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO), es una organización que tiene por objetivo la inclusión de todos los países del continente americano, pero se enfoca de manera específica en los países latinos. Esta Organización encabezada por el Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho, coordinó y organizó el Primer consenso Latinoamericano para el Diagnóstico y Tratamiento de la EII integrando a expertos de 6 países latinoamericanos, revisando la evidencia científica internacional de los últimos 15 años (2000-2014). En dicho consenso se resalta la importancia de contar con definiciones que permitan estandarizar el criterio médico con la finalidad de diagnosticar, estadificar y tratar a los pacientes de manera homogénea, basada en evidencia de la literatura (10).

El diagnóstico certero se busca basado en la determinación de los Biomarcadores séricos y fecales, índices clínicos, endoscopía, radiología (TC), enterografía por resonancia magnética.

El tratamiento debe considerar el uso de 5-aminosalicilatos (5-ASA), esteroides sistémicos, budesonida, tiopurinas (azatioprina, 6 mercaptopurina), inmunosupresores (ciclosporina, metotrexato), terapia biológica (infliximab, adalimumab, etc.) y tratamiento quirúrgico.

Es muy importante que los pacientes sean adecuadamente estudiados, para llegar a un diagnóstico de certeza, así mismo, es importante estadificarlos para que, en base a esta clasificación podamos ofrecer los cuidados generales, medidas dietéticas, el tratamiento inicial y realizar las modificaciones al mismo tiempo que nuestro paciente requiera según su evolución.

Entre los criterios establecidos en el Consenso latinoamericano de la PANCCO debemos establecer definiciones de esta enfermedad.

DEFINICIONES PARA LA CUCI

Distribución de la enfermedad: Según la Clasificación de Montreal se distribuye en: E1, proctitis (afectación limitada al recto); E2, colitis Izquierda o colitis distal hasta la flexura esplénica, y; E3 colitis extendida o pancolitis, que se extiende más allá de la flexura esplénica.

La edad de aparición de la enfermedad: Tiene importancia por el curso que pueda tomar según el grupo etario, siendo clasificada como: A1 < 16 años; A2 de 16 a 40, y; A3 >40 años.

La actividad clínica de la enfermedad: Se determina utilizando los criterios establecidos en el índice de Mayo (tabla 1) y la clasificación de True-love y Witts modificada (tabla 2), agrupando en 4 categorías: inactiva o en remisión, leve, moderada y severa según el puntaje alcanzado en cada brote.

Remisión: Debe describirse como la completa resolución de síntomas y/o cicatrización endoscópica de la mucosa.

Respuesta: Es la mejoría clínica y endoscópica, estimando un >30% en el índice de actividad, además disminución del sangrado rectal y en los criterios de puntajes endoscópicos.

Recaída: Es la exacerbación de síntomas en un paciente que había estado en remisión clínica, espontánea o después de tratamiento médico.

Recaída temprana: Aquella en que aparecen síntomas de actividad de la enfermedad en un periodo menor a 3 meses después de haber logrado la remisión clínica.

Patrón de Recaída: En base a la frecuencia de la misma puede ser Rara < una recaída al año, común > 2 re-

caídas por año o Continua (síntomas persistentes de la CUCI activa sin un periodo de remisión).

Colitis ulcerosa crónica idiopática refractaria a esteroides: Es aquella en donde el paciente permanece con enfermedad activa a pesar de una dosis sostenida de prednisona de hasta 0.75mgs/kg/día durante un periodo de 4 semanas.

CUCI dependiente de esteroides: 1) Pacientes incapaces de reducir la dosis de esteroides por debajo de 10 mgs/día de prednisona dentro de los primeros 3 meses de tratamiento, sin una enfermedad recurrente activa, o; 2) pacientes que tienen una recaída en los primeros 3 meses después de haber dejado el tratamiento con los esteroides.

CUCI refractaria a fármacos inmunomoduladores: Pacientes con enfermedad activa o recaída a pesar de la administración de terapia con tiopurina en la dosis apropiada por al menos 3 meses (azatioprina 2-2.5 mg/kg/día o 6-mercaptopurina 1-1.5mg/kg/día en ausencia de leucopenia).

CUCI distal refractaria: son síntomas persistentes causados por inflamación colónica limitada al recto

Tabla 1. Índice de mayo

| Frecuencia de evacuaciones | Rectorragia | Endoscopia | Evaluación global del médico | Puntuación |
|----------------------------|---------------------|-----------------------|------------------------------|------------|
| Normal | Trazas | Normal | Normal | 0 |
| 1-2 | Evidente | Eritema leve | Enfermedad leve | 1 |
| 3-4 | En las evacuaciones | Eritema leve | Enfermedad Moderada | 2 |
| >5 | Sólo sangre | Hemorragia espontánea | Enfermedad grave | 3 |

Leve 3-5

Moderado 6-10

Grave >10

Dignass. A es al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis; Definitions and diagnosis, Journal of Chonh's and Colitis (2010), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cronhs.2012.09.003>

o al colon izquierdo a pesar de administrar esteroides orales y tópicos y 5-ASA por 4 a 8 semanas.

DEFINICIONES PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN

Enfermedad activa: Se determina según el puntaje en el índice de actividad de la EC (IAEC) (Tabla 3) en 1) Leve: 150-220 puntos; 2) Moderada: 220-450 puntos; 3) Severa >450 puntos.

Remisión: Cuando se logra un índice de actividad de EC <150.

Respuesta al tratamiento: Cambio de puntaje en el IAEC; logrando >100 puntos en el índice.

Recaída: Exacerbación de síntomas en un paciente con EC que había estado en remisión clínica; incremento de 70 puntos en el IAEC.

Recaída temprana: Exacerbación de síntomas en un paciente con EC en remisión en menos de 3 meses bajo tratamiento médico.

Patrón de recaída: Poco común < una vez al año; común > 2 veces por año y síntomas persistentes continuos de la EC activa sin un periodo de remisión.

Enfermedad refractaria a esteroides: Paciente con actividad de la enfermedad a pesar de la administración de prednisona de hasta 0.75mg/kg/día durante un periodo de 4 semanas.

Enfermedad dependiente de esteroides: 1) Incapacidad de reducir la dosis de esteroides a menos de 10mg/día de prednisona (budesonida 3mg/día) dentro de los 3 primeros meses de recibir los esteroides sin enfermedad recurrente activa, o; 2) tener recaída en los 3 primeros meses después de descontinuar los esteroides, o 3) la duración total de los esteroides no debe exceder los 3 meses.

Recurrencia: Las lesiones vuelven después de someterse a una resección quirúrgica. Esta recurrencia puede ser morfológica, endoscópica (según puntaje de Rutgeerts) o recurrencia clínica (10).

Diagnóstico: Este debe basarse en integrar los aspectos clínicos del paciente, los hallazgos de laboratorio, endoscopía e histológicos, así como descartar los diagnósticos diferenciales. Una historia clínica detallada, dando importancia a todas las características de los síntomas. Los auxiliares diagnósticos deberán usarse según su disponibilidad y costo. Las siguientes pruebas son las recomendadas de acuerdo con la necesidad/el sitio/ condiciones locales: 1) exploración física; 2) pruebas de laboratorio como biometría hemática, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), albúmina, hierro, ferritina, examen coprológico, calprotectina fecal; 3) determinación de VIH, tuberculosis, pruebas sanguíneas y fecales para infecciones intestinales, isquemia; 4) íleo-colonoscopia; 5) ultrasonido abdominal; 6) tomografía

computada (TC) o resonancia magnética (RM); 7) tránsito intestinal y colon por enema en ausencia de TC o RM; 8) cápsula endoscópica en caso de no establecer el diagnóstico con las pruebas anteriores.

La determinación de la actividad en la enfermedad se establecerá con los índices mejor validados para dicho fin. Para la CU la puntuación clínica de Mayo (tabla 1) y el índice de Truelove – Witts modificada (tabla 2). Para EC el Índice de Actividad en Enfermedad de Crohn (IAEC) es el más útil (tabla 3). Puede considerarse realizar la determinación de anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) cuando haya duda entre CU y EC. Los reactantes de fase aguda como Proteína C Reactiva y la VSG pueden ser altamente sensibles, pero incrementan en otras condiciones, lo que los hace poco específicos. Los marcadores fecales como la calprotectina son más específicos para documentar la inflamación de origen intestinal, puede elevarse por consumo de AINE y por infecciones entéricas, pero es útil para distinguir entre EI y SII; la concentración calprotectina fecal regular es muy útil para determinar la presencia de inflamación. Aquellos casos con niveles entre 50 y 200 mg/kg son inconclusos y no pueden ser considerados significativos para la inflamación. Los niveles entre 200 y 20,000mg/kg indican la presencia de inflamación (10).

El análisis histológico es de ayuda en el diagnóstico y tratamiento de la EI. En la CU hay un infiltrado inflamatorio por linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos formando microabscesos en torno a las criptas; es muy típica la distorsión de las criptas. En

Tabla 2.

| Clasificación de Truelove & Witts modificada | | | |
|--|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Variable | Leve | Moderada | Severa |
| # de evacuaciones | <4 | 4-6 | >6 |
| Sangre | +- | ++ | +++ |
| Hb g/dl | Mujer >12 Hombre >14 | Mujer 10-12 Hombre 10-14 | Mujer <10 Hombre <10 |
| Temperatura | <37 °C | 37-38 °C | >38 °C |
| Taquicardia | <80x' | 80-100x' | >100x' |
| Vsg | <15 | 15-30 | >30 |
| Albumina (gr/l) | >32 | 30-32 | <30 |
| Leucositos (x1000) | 10 | 10-13 | >13 |
| Potasio | >3.8 | 3-3.8 | <3 |

Tabla 3. Índice de actividad en enfermedad de Crohn

| Variable | Descripción de la variable | Multiplicar | Total |
|----------|--|-------------|-------|
| 1 | Número de evacuaciones flojas o líquidas (cada día por 7 días) | x2 | |
| 2 | Dolor abdominal, suma del rango de 7 días (0=no 1=leve, 2=moderado, 3=severo) | x5 | |
| 3 | Bienestar general, suma del rango de 7 días (0= generalmente bien, 1=poco mal, 2=pobre bienestar, 3=muy pobre bienestar, 4=terrible) | x7 | |
| 4 | Número listado de complicaciones (artritis, irtitis o veitis, eritema nodoso o piodesma gangrenoso o estomatitis aftosa, fisura anal o fistula o abscesos, otras fistulas fiebre >37.8°) | x20 | |
| 5 | Uso de loperamida para diarrea (0=no 1=sí) | x30 | |
| 6 | Masa abdominal (0=no, 2=cuestionable, 5=definido) | x10 | |
| 7 | Hematocrito (hombres Hto. 47%, mujeres Hto. 42%) | x6 | |
| 8 | Peso corporal (1-peso/peso estándar) x100 (añadir o restar de acuerdo a lo indicado) | x1 | |
| IAEC | | | |

Fuente: Best WR, Bektel

JM, Singleton JW, Kem F. Development of the Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976;70:439-444.

la EC histológicamente el hallazgo más característico es la aparición de granulomas no caseificantes, pero su ausencia no excluye el diagnóstico (11).

REVISIÓN DE LAS DROGAS DISPONIBLES

Aminosalicilatos. Son la sulfasalazina y la mesalamina (5-ASA), disponible en presentaciones tópicas y para vía oral con diversas formulaciones para liberar el principio activo a diversos niveles. La presentación multi-matrix (MMX) libera el 5-ASA en todo el colon homogéneamente (12). Los efectos adversos son más frecuentes con el uso de sulfasalazina. Se recomienda la vigilancia de la función renal en pacientes con otros factores de riesgo que puedan comprometer esta durante el uso de la mesalamina.

Corticoides. Estos fármacos logran un gran cambio en la respuesta al ataque agudo, disminuyendo la mortalidad y el número de colectomías. Con eficacia clínica y endoscópica importante. De acción sistémica se cuenta con la prednisolona, prednisona, metilprednisolona e hidrocortisona; pueden usarse según la severidad por vía oral o parenteral. Los corticoides no sistémicos son budesonida, beclometasona para uso oral o local. Su uso de este

grupo de fármacos se limita a períodos de 8 a 12 semanas por sus efectos adversos; las dosis sub-terapéuticas están asociadas a efectos indeseables sin beneficios terapéuticos. En casos resistentes a los corticoides se debe descartar infecciones por citomegalovirus, *C. difficile* o colitis infecciosa.

Para manejo oral en enfermedad moderada que no responde a 5-ASA la prednisona se recomienda a dosis de 40mg/día por 7 días, seguido de 30mg/día por 7 días, 20 mg/día por 21 o 28 días, después reducir gradualmente hasta concluir en 8 a 12 semanas (13). Su uso intravenoso (I.V.) está indicado en enfermedad severa, se recomienda hidrocortisona 100 mg IV cada 6 hr durante 5 a 7 días. Se debe evaluar la respuesta a las 72 h para determinar continuar, cambiar la terapéutica o ir a colectomia.

La budesonida MMX es útil en CU leve a moderada, superior a mesalamina en alcanzar y mantener la remisión. El tratamiento corticoide vía rectal es útil en enfermedad distal y para el control de los síntomas de la enfermedad extensa. Los efectos adversos más frecuentes con hipocalcemia, hiperglucemia, hipertensión arterial, a largo plazo se asocian a osteoporosis y osteonecrosis, desarrollo de cataratas, insuficiencia suprarrenal,

alteraciones del sueño, edema y predisposición a infecciones.

Tiopurinas. Azatioprina y 6-mercaptopurina, son inmunomoduladores indicados en pacientes cortico-dependientes y no respondedores. Su efecto terapéutico se establece en 3 meses después de iniciado su uso, por lo que se debe utilizar una terapia de “puente” en espera de alcanzar el efecto deseado, por lo anterior no son de utilidad en ataques agudos. La dosis recomendada para azatioprina es de 2-2.5 mg/Kg/día y para 6-mercaptopurina es de 1-1.5 mg/kg/día. Están asociados a depresión medular según la dosis utilizada. Durante su uso se deben monitorizar la biometría hemática, pruebas de función hepática y pancreáticas cada semana durante el primer mes, cada 15 días el segundo mes y después mensual. A pesar de lo anterior siempre se ha demostrado mayor beneficio a los riesgos potenciales incluido el riesgo de linfoma en los primeros 5 años de uso de azatioprina (15). Se ha sugerido también descartar otras patologías antes de su uso como VIH, CMV, enfermedad de Chagas, VHB y VHC, tuberculosis.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

En Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática. En caso de CUCI con proctitis activa de leve a moderada, los aminosalicilatos tópicos son de primera elección. No hubo diferencia entre dosis de 1 -4 gr. Se recomienda el uso de supositorios para la proctitis ulcerosa, preferentemente utilizar 5-ASA en supositorios a dosis no excedentes de 1gr/día (16); para pacientes con proctosigmoiditis ulcerosa y colitis izquierda activa es preferible utilizar 5-ASA en enemas o espuma.

El uso de 5-ASA en dosis de 3 a 4.8 gr/día se recomienda para inducir la remisión en pacientes con CUCI activa leve a moderada en cualquier extensión más allá del recto (17). Las dosis superiores a 3 gr/día alcanzaron una remisión endoscópica superior que usar 2 gr/día. Se debe evaluar la respuesta de cada paciente dentro de 4-8 semanas de iniciado el 5-ASA; a falta de respuesta sintomática considerar modificarlo.

El uso combinado de 5-ASA tópico y oral es superior al uso por separado de estas vías de administración en la CUCI activa con cualquier extensión más allá del recto (18). El uso de 5-ASA de liberación prolongada reduce el número de tomas con mayor apego al tratamiento con los mismos resultados que el uso de dosis múltiples, tanto en

inducción de la remisión como en el mantenimiento de la misma. En el caso de la CUCI leve a moderada que ha alcanzado la remisión con 5-ASA, se recomienda continuar con la misma terapia para mantener la remisión completa. La dosis recomendada es al menos 2gr/día (19). El tratamiento nunca debe suspenderse. En pacientes con CUCI moderada a severa de cualquier extensión se indica el uso de esteroides sistémicos orales como primera elección para inducir la remisión. En CUCI leve a moderada resistente a 5-ASA está indicado también el uso de esteroides sistémicos orales como segunda línea para inducir la remisión (13).

No se recomienda el uso de esteroides orales por más de 12 semanas; estos no son de utilidad en la terapia de mantenimiento de remisión de CUCI, además que su uso prolongado se asocia a efectos adversos (13). Una revisión sistemática reportó que no hubo beneficio con dosis superiores a 60 mg/día de prednisona oral, por lo tanto, se indica utilizar entre 40 y 60 mg/día (0.75mg/Kg/día). Los esteroides rectales están indicados como terapia de segunda línea para inducir remisión completa en aquellos pacientes con proctitis leve a moderada que no responden a 5-ASA tópico.

El uso de esteroides de baja biodisponibilidad (budesonida Multi-Matrix), está indicada para la inducción de remisión en CUCI activa leve a moderada de cualquier extensión que sea resistente a los 5-ASA, además de asociarse a un menor número de efectos adversos comparado con otros esteroides orales (20).

Los inmunomoduladores de tiopurina (azatioprina o 6-mercaptopurina) no se recomiendan para inducir la remisión en pacientes con CUCI corticorresistente activa leve o moderada. Estos fármacos están recomendados para mantener la remisión en pacientes con CUCI corticodependiente. Entre los efectos adversos asociados al uso de tiopurinas están la supresión de la medula ósea, la pancreatitis, la hepatotoxicidad, reacciones alérgicas y las infecciones oportunistas, en especial cuando se asocia al uso de esteroides o inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. La respuesta a las tiopurinas debe evaluarse en 10 a 12 semanas.

El metrotexato no es recomendado para inducir ni mantener la remisión clínica completa en pacientes con CUCI. El uso de la ciclosporina IV se recomienda solo para centros con experiencia en su uso para inducir remisión en pacientes con CUCI activa severa refractaria a esteroides sistémicos.

En Enfermedad de Crohn (EC). El tratamiento de primera elección de la EC ileocecal localizada leve es budesonida de liberación ileal a dosis de 9 mg/día. Esta se prefiere sobre prednisona por sus menores efectos adversos. El beneficio de la mesalazina en la EC es muy limitado (13). Por lo que su uso no se recomienda. El uso de esteroides sistémicos orales está recomendado para la inducción a la remisión en pacientes con EC activa, ileo cecal o colonica, moderada a severa. La prednisona es adecuada en la EC leve a moderada. Se indica a dosis de 0.5-0.75mg/kg/día, pudiendo alcanzar remisión completa al mes de tratamiento. El uso de corticoides sistémicos orales se recomienda para la inducción a la remisión en pacientes con EC del intestino delgado extensa (>100 cm en longitud) con deficiencias nutricionales.

Para mantener la remisión se indica asociar el uso de tiopurinas o metotrexato, ya que el uso de corticoides no debe ser prolongado. Para este fin se recomienda la administración de metotrexato a dosis de 15 mg por semana por vía intramuscular, manteniendo remisión en 65% de los pacientes a 40 semanas (21). La azatioprina logró mantener una remisión del 71%, con un efecto de respuesta dosis dependiente de 1mg/kg/día (OR: 2.32; 95%: 0.60-2.41), 2mg/kg/día (OR: 3.01; IC 95%: 1.66-5.45) y 2.5 mg/Kg/día (OR: 4.13; IC 95%: 1.59-10.71) respectivamente (22).

La budesonida no es más efectiva que el placebo para mantener la remisión a los 3, 6, 12 meses (22). Las tiopurinas mantienen la remisión en pacientes corticodependientes o con cuadros moderados o severos, enfermedad fistulizante y la prevención de recurrencia postoperatoria. También son de gran utilidad combinados con terapia anti TNF en enfermedad de Crohn con factores predictivos de pobre pronóstico.

Ajuste de tratamientos según respuesta del paciente. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal deberá ajustarse a las condiciones y evolución de cada paciente. En el caso de la CU la respuesta será mejor con dosis > 3 gr/día mesalazina, si ya hay tratamiento incrementar la dosis. En la proctitis la 5-ASA local será mejor, pero el tratamiento combinado es más eficaz. En la colitis izquierda la terapia con 5-ASA combinada es mejor que su administración por una sola vía, pero en falta de respuesta agregar esteroides de 8 – 12 semanas. La enfermedad extensa activa que ya está siendo tratada con mesalazina debe recibir prednisona oral y/o tópica. En actividad severa o mode-

rada sin respuesta después de tratamiento bien establecido, el paciente debe ser hospitalizado ya que esta condición significa una emergencia médica, para tratamiento multidisciplinario, incluyendo el manejo quirúrgico. El uso de esteroides I.V. (metilprednisolona 60mgs/día o hidrocortisona 400 mg /día) requiere valoración de su eficacia a las 72 horas de iniciado para decidir continuar hasta 5 a 7 días por una respuesta favorable o en caso de falta de respuesta considerar el cambio al uso de Infliximab, ciclosporina o cirugía. El hallazgo de megacolon tóxico es indicativo de manejo quirúrgico.

En la enfermedad de Crohn el tratamiento debe integrarse según la localización y la actividad de la misma. En la enfermedad ileal o íleo cecal la budesonida oral a 9mg/día es adecuada. En afectación distal o de colon izquierdo la mesalazina rectal en enemas o espumas es la indicada. En afectación extensa se busca la remisión con manejo corticode (terapia puente) y simultáneamente el uso de tiopurinas para el mantenimiento de la remisión, en caso de intolerancia a este esquema considerar el uso de biológicos; es el mismo caso para el compromiso rectal. En aquellos pacientes con afectación esófago-gastro-duodenal el tratamiento inicia con el uso de IBP y corticoides y considerar el uso de azatioprina o anti TNF para mantener la remisión. El compromiso extenso de intestino delgado es necesario el inicio de la inducción con corticoides y como terapia puente al uso de azatioprina. En caso de intolerancia o por las condiciones del paciente o en lesión muy extensa cambiar a anti-TNF. En la actividad moderada o leve sin respuesta la opción siempre será prednisona como terapia puente para inducir la remisión asociado con tiopurinas, pudiendo cambiar a anti-TNF en caso de intolerancia o compromiso estructural severo. Los pacientes con actividad severa o moderada sin respuesta deben recibir manejo intravenoso en hospitalización a base de corticoides seguidos de terapia anti-TNF y/o azatioprina o manejo quirúrgico. En estos casos de EC con actividad severa y/o falta de respuesta se debe descartar la presencia de abscesos, perforación, enfermedad fibro-estenosante obstructiva intratable y megacolon toxic, así como buscar indicadores de mal pronóstico.

¿CUÁNDO ESCALAR A TERAPIA ANTI-TNF (TERAPIA BIOLÓGICA)?

Se recomienda escalar en pacientes refractarios a corticoides, dependencia a corticoides con intole-

rancia a tiopurinas, recaída bajo tratamiento con inmunosupresores, úlceras profundas, compromiso severo a nivel rectal, fistulas intestinales o entero-cutáneas y fistulas perianales complejas, comportamiento estenosante con posible reversibilidad y no respuesta a inmunosupresores o a corticoides intravenosos.

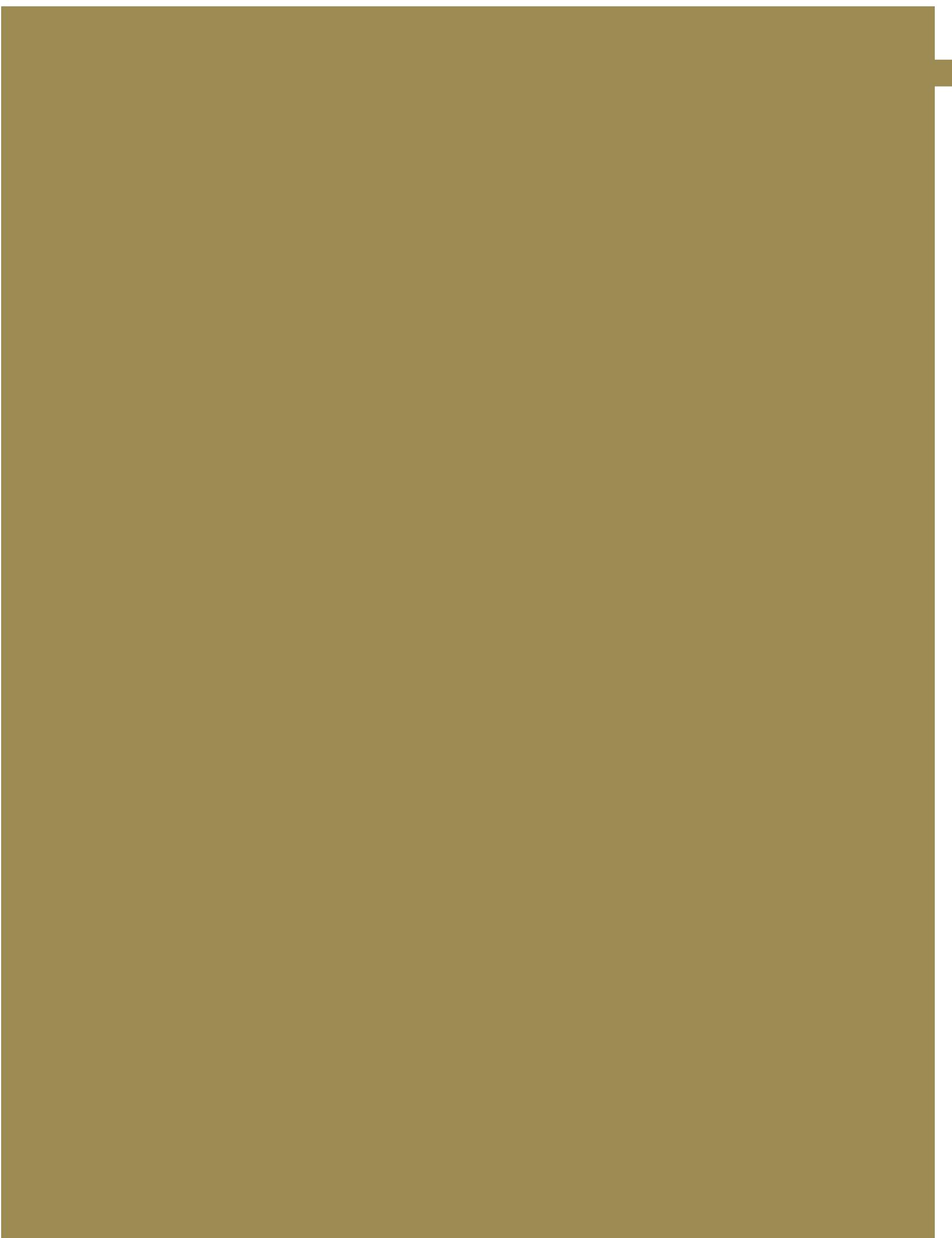
REFERENCIAS

1. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 2004; 36: 471-475.
2. Yamamoto-Furusho JK. Papel de la apendicectomía en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) en México. *Rev Mex Gastroenterol* 2011; 76:316-321.
3. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2687-2692.
4. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol*.2010; 105:1994-2002.
5. Ananthakrishnan AN, Gainer VS, Perez RG, et al. Psychiatric co-morbidity is associated with increased risk of surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 445-454.
6. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga F. Association of the HLA-DRB1•0701 allele with perinuclear anti neutrophil cytoplasmatic antibodies in Mexican patients with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006; 10:1617-1620.
7. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804-810.
8. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, Timmis KN, Schreiber S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 685-693.
9. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82: 46-84.
10. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, et al. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 742--56.
11. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Pat 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6, 965-990.
12. Caprilli R, J Cesarini M, Angelucci E. The long journey of salicylates in ulcerative colitis: The past and the future. *J Crohns Colitis* 2009; 3, 149-156
13. Dignass, A., Lindsay, J. O., Sturm, A., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030.
14. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1699-708.
15. Louis E, Irving P, Beaugerie L et al. Use of azathioprine in IBD: Modern aspects of an old drug. *Gut* 2014; 63: 1695-1699.
16. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-58.
17. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 601-16.
18. Ford AC, Khan KJ, Achkar J-P, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 167-76.

19. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, et al. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:104-14.
20. Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965-990.
21. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-32.
22. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000067.
23. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000296.

AUTOEVALUACIÓN:

1. ¿Cuáles son las mejores escalas para evaluar la actividad clínica de la CUCI?
 - a) Escala de la PANCCO
 - b) Índice de actividad (IAEC)
 - c) Escala de PANCCO y Truelove.Witts modificada
 - d) Índice de Mayo y clasificación de Truelove y Witts modificada
 - e) a y d son correctas
2. En relación a las definiciones empleadas en EII ¿qué significa "respuesta"?
 - a) Mejoría clínica y endoscópica, así como una reducción en el puntaje de los índices de actividad
 - b) Curación de las lesiones mucosas en la exploración endoscópica
 - c) Ausencia de síntomas de la enfermedad en los primeros 3 meses de tratamiento
 - d) Ausencia de síntomas de la enfermedad después de los 3 primeros meses de tratamiento
 - e) Ausencia de recaídas dentro de los 3 primeros meses de abandonar el tratamiento
3. ¿Cómo se define la EII refractaria a esteroides?
 - a) Aquella que no cede al uso de 5-ASA y requiere corticoides
 - b) Aquella que mantiene la enfermedad activa a pesar de 2 semanas de tratamiento con corticoides
 - c) Aquella que mantiene la enfermedad activa a pesar de 4 semanas de tratamiento con corticoides
 - d) Aquella que presenta actividad dentro de los 3 primeros meses de interrumpido el tratamiento con corticoides
 - e) Aquella que no permite interrumpir el tratamiento con corticoides



Optimizando el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México ¿Iniciar con biológicos o iniciar con terapia convencional?

El balance

Dr. Octavio Gómez Escudero

Clínica de Gastroenterología, Endoscopía Digestiva y Motilidad
Gastrointestinal Endoneurogastro S.C.
Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Puebla

PUNTOS CLAVE

- Tradicionalmente se definía respuesta a tratamiento en las enfermedades inflamatorias intestinales en base a mejoría clínica, actualmente el objetivo debe ser curación endoscópica e histológica.
- La terapia convencional consiste en derivados de aminosalicilatos, esteroides de acción local y sistémicos, y diversos inmunosupresores; la terapia biológica incluye modificadores de la respuesta biológica inflamatoria con grados más potentes de inmunosupresión.
- Existen dos tipos de abordaje terapéutico inicial: ascendente (step-up), que consiste en iniciar con terapia convencional, y descendente (top-down), en la cual se inicia con terapia biológica.
- Cada tipo de terapia tiene sus propias indicaciones, ninguna está libre de efectos secundarios, y la selección del agente inicial depende del grado de afección. En enfermedad severa o extensa la terapia descendente es superior.
- Existen numerosas guías internacionales, incluyendo en Latinoamérica, que comparan los pros y contras de cada tipo de terapia, y proponen guías de manejo de acuerdo al grado de afección y actividad.

INTRODUCCIÓN

Se denomina enfermedad inflamatoria intestinal (EII) a dos enfermedades crónicas recurrentes: colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) y enfer-

medad de Crohn (EC), las cuales comparten varias características, como predisposición genética, una respuesta exagerada del sistema inmune con pérdida de la tolerancia secundaria usualmente a una infección, inflamación y ulceración en la pared del colon (CUCI) o de cualquier parte del aparato digestivo (EC), y manifestaciones clínicas similares (diarrea, sangrado, dolor abdominal, anemia, y manifestaciones extraintestinales como oligoartralgias o sacroilitis, oculares como uveítis e iridocititis, y cutáneas como eritema nodoso o pioderma gangrenoso. Al ser dos entidades similares, el tratamiento por muchos años también ha sido similar, mediante el uso de antiinflamatorios del grupo de los salicilatos, esteroides sistémicos o locales, y diferentes inmunosupresores. Recientemente se han agregado al armamento terapéutico de ambas enfermedades los llamados agentes biológicos, potentes inmunosupresores que han demostrado su alta efectividad en ambas enfermedades, lo que ha cuestionado la utilidad del resto de los medicamentos, sin embargo, son drogas costosas y con un efecto inmunosupresor severo con consecuencias desconocidas a largo plazo (1, 2). El presente capítulo discute las ventajas y desventajas del uso inicial de cada estrategia terapéutica: la convencional con inhibidores 5-ASA, esteroides y otros inmunosupresores, o la terapia con agentes biológicos, y las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales al respecto.

TERAPIA CONVENCIONAL: DESCRIPCIÓN

Consiste en la administración de 5-aminosalicilatos (5-ASA), esteroides de acción local y/o sistémicos, inmunosupresores de primera o segunda generación (azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexate, ciclosporina). Los derivados 5-ASA (sulfasalazina y mesalazina) son antiinflamatorios que inhiben al NFκβ. Hasta 30% de los pacientes no toleran una dosis terapéutica de sulfasalazina, por lo que se han desarrollado derivados de mesalazina con sistemas de liberación mediados por pH u osmolaridad hacia diferentes partes del aparato digestivo, con disponibilidad en suppositorio, enemas o tabletas (3). Los esteroides tienen varios efectos antiinflamatorios que incluyen la inhibición del reclutamiento y proliferación de linfocitos, monocitos y macrófagos, la migración de neutrófilos a los sitios de inflamación, y disminución de la producción de citocinas, leucotrienos y prostaglandinas (4). Por muchos años la administración de esteroides sistémicos ha sido muy popular para inducción de remisión en ambas EII, sin embargo, pueden tener efectos múltiples secundarios sistémicos. La budesonida es un corticosteroide tópico con un metabolismo hepático de primer paso extenso, disponible por vía oral y en enema, sin los efectos secundarios de un esteroide sistémico (5). Varios inmunosupresores han formado parte por años del manejo de formas severas de ambas EII o como agentes ahorreadores de esteroides. Las llamadas tiopurinas: azatioprina (AZA) y su metabolito 6-MP, así como tioguanina (utilizada en pocos países), han sido utilizadas particularmente en pacientes con EII severa que no responde a esteroides (6,7), pero requieren varias semanas para alcanzar su efecto terapéutico, y pueden asociarse en algunos casos a efectos adversos serios, particularmente leucopenia, toxicidad o un riesgo mayor de desarrollo de linfoma y cáncer de piel (6). Metotrexate (MTX) es un análogo de folatos que inhibe en forma competitiva y reversible a la dihidrofolato reductasa, interfiere con la síntesis de DNA, y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias y apoptosis de linfocitos, se encuentra disponible en tabletas o solución intramuscular, y también ha sido utilizado en ambas formas de EII severa (8,9). Micofenolato mofetil (MMF) es un antimetabolito con efectos similares a las tiopurinas pero con un inicio de acción más rápido, que ha sido propuesto como alternativa a las mismas (10). Tacrolimus es otro inmunosupresor asociado a mejoría a corto plazo en CUCI, y EC perianal (11). La ciclosporina A

es un inhibidor de calcineurina, cada vez menos utilizado, pero que es útil para inducción de remisión en pacientes que no responden a esteroides IV, y que se encuentran hospitalizados (12). Finalmente, se ha descrito que el uso de ciertos antibióticos (v.gr: quinolonas, rifaximina), probióticos (v.gr: VSL-3) y posiblemente simbióticos pueden ser de utilidad en situaciones particulares (1).

TERAPIA CON AGENTES BIOLÓGICOS: DESCRIPCIÓN

Se les llama agentes biológicos a aquellas drogas modificadoras de la respuesta biológica, y se pueden dividir en: 1. Agentes que bloquean al factor de necrosis tumoral alfa (TNFα): infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, 2. Inhibidores de $\alpha 4\beta 7$ integrina: vedolizumab, natalizumab, 3. Inhibidores de IL12/IL23: ustekinumab, 4. Inhibidores de Janus Kinasa (JAK1 y JAK3): tofacitinib, 5. Oligonucleótidos SMAD7: mongersen, 6. Biosimilares o biocomparables (13-15). El TNF-α es producido por células inmunes y no inmunes, incluyendo macrófagos, células T, células dendríticas, fibroblastos y adipocitos, induce neoangiogénesis, producción de citocinas proinflamatorias y apoptosis de células de Paneth y enterocitos, y reduce la producción del inhibidor de metaloproteínas de matriz (MMPs). Los agentes anti-TNF-α son anticuerpos monoclonales que bloquean estos mecanismos. Los nuevos agentes biológicos bloquean otras vías inflamatorias. Una de las proteínas blanco son las integrinas, en especial la $\alpha 4\beta 7$ que media el tráfico selectivo de linfocitos CD4 al intestino, donde se unen a la molécula de adhesión celular 1 (MadCAM-1), una partícula sobreexpresada en sitios de inflamación. Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a esta integrina, inhibiendo su acción. Los inhibidores de interleucinas bloquean la actividad biológica de varias de ellas, el ustekinumab, por ejemplo, bloquea a la IL-12 y 23 través de la unidad p40, evitando su unión a células T, natural-killer y presentadoras de抗ígenos. Las Janus Kinasa (JAK) son tirosin cinasas que median la actividad de transducción que involucra la cadena gamma de los receptores de superficie de múltiples citocinas, incluyendo IL-2, 4, 7, 9, 15 y 21, y que son básicas para la función, activación y proliferación linfocítica. El tofacitinib inhibe

be selectivamente JAK1 y JAK3. La SMAD7 es una proteína intracelular que se une al receptor $\beta 1$ del factor de crecimiento tumoral (TGF- β) y previene su señalización para montar una respuesta contrarreguladora a los estímulos inflamatorios. Mongersen (GED0301) es una formulación oral que contiene el oligonucleótido antisentido SMAD7, causa hibridación del RNAm SMAD7 y facilita la degradación de RNA (13-15). Finalmente, los agentes biosimilares o biocomparables son definidos como tratamientos no innovadores que han demostrado calidad, eficacia y seguridad comparable al medicamento de referencia. Se ha reportado que el biocomparable CT-P13 (infliximab); ABP 501 y ZRC 3197 (adalimumab) tienen eficacia y seguridad similares a las drogas de referencia, y podrían ser cambiados por razones no médicas (16).

TERAPIA CONVENCIONAL EN CUCI

CUCI tiene tres fenotipos: afección en rectosigmoides, en hemicolon izquierdo y en todo el colon (extensa o pancolitis), y los grados de actividad pueden ser medidos mediante escalas diferentes, que evalúan actividad clínica (leve, moderada, severa, refractaria), y endoscópica (clasificaciones de Truelove y Witts, Baron, Powell-Tuck, Sutherland, Clínica Mayo, Rachmilewitz, UCEIS y UCCIS). Las recomendaciones terapéuticas dependen de la localización, severidad y complicaciones asociadas a la enfermedad, y la terapia debe ser individualizada de acuerdo a la respuesta sintomática y tolerancia a los medicamentos. Los objetivos de tratamiento en forma histórica han sido inducción de remisión, y mantenimiento de la misma, valorando aspectos como tipo de respuesta, remisión, recaída, recaída temprana, patrón de recaída, dependencia de esteroides, refractariedad a esteroides, y refractariedad a inmunosupresores (17-25).

Proctitis ulcerativa leve a moderada. En pacientes con proctitis leve a moderada se recomienda iniciar con aminosalicilatos tópicos (v.gr: mesalazina suppositorio 1 gr/día). Los supositorios tienen un OR 8.30 para inducir remisión clínica y 5.31 para remisión endoscópica vs placebo (84% a 4 semanas), y OR 1.65 para remisión sintomática versus esteroides rectales, siendo incluso más efectivos que los 5-ASA administrados por vía oral en este tipo de manifestación. En caso de afección que incluye sigmoides, se sugiere enema en lugar de suppositorio. Los esteroides rectales son terapia de segunda línea en pacientes que no mejoran a 5-ASA tópico (26, 27).

Proctosigmoiditis o colitis proximal al recto leve a moderada. En afección leve a moderada proximal al recto se recomienda inducción con aminosalicilatos orales (3-6 gr/día), de acuerdo a los resultados de dos metaanálisis que mostraron un riesgo de persistencia de actividad de 0.86 y 0.79 respectivamente, y número necesario a tratar (NNT) de 6. Una dosis >3 g/día es superior para inducir remisión endoscópica, y los aminosalicilatos orales pueden combinarse con terapia tópica lo cual incrementa su efectividad (RR 0.65). Aproximadamente 40-80% de los pacientes responden dentro de las primeras semanas de tratamiento. Hasta 15% de los enfermos no toleran los aminosalicilatos orales, particularmente sulfasalazina, y pueden requerir cambio de terapia, así como los que tienen persistencia sintomática a 4 semanas. Los esteroides orales de baja biodisponibilidad, como la budesonida, o en su caso los sistémicos en casos de falla, son la terapia de segunda elección en esos casos. La budesonida multi-matrix (MMX) es igualmente efectiva que los aminosalicilatos orales (5, 17, 24, 28-31).

CUCI moderada a severa de cualquier extensión.

En pacientes con CUCI con actividad moderada a severa se recomienda iniciar tratamiento con esteroides sistémicos, independientemente del grado de extensión, siendo superiores a placebo (RR 0.65, NNT=2) a una dosis entre 40-60 mg/día. Las tasas de respuesta a 30 días son: 54% remisión completa, 30% remisión parcial, y 16% falla a respuesta. Debido a los efectos secundarios de los esteroides sistémicos, el período de tratamiento a dosis altas no debe ser mayor a 12 semanas (4, 32-34).

CUCI severa aguda y severa refractaria. En pacientes con CUCI severa aguda y que requieren hospitalización se recomienda la administración de esteroides sistémicos IV, como hidrocortisona 100 mg cada 6-8 horas o metilprednisolona 60 mg/día, con tasas de remisión de 74% tras 5 días de tratamiento, y disminución en las tasas de mortalidad. No se han encontrado diferencias entre la administración en bolo *versus* infusión continua. Si la enfermedad es resistente a esteroides IV, se puede administrar ciclosporina IV a dosis de 2 mg/kg, con tasas de respuesta clínica de 82% a 7 días (RR 0.18), y reducción de necesidad de colectomía de entre 64-90%. En algunos centros se ha usado tacrolimus en lugar de ciclosporina con resultados similares. En CUCI grave de cualquier extensión se debe hacer una rectosigmoidoscopia sin preparación para excluir infección por citomegalovirus (CMV), la cual

se asocia a un curso refractario a esteroides, y otras causas de diarrea como *Clostridium difficile*. El resto del manejo es rehidratación, reemplazo de electrolitos, retirar antidiarreicos, agregar antibióticos en sospecha de infección, heparina de bajo peso molecular debido a mayor riesgo tromboembólico, transfusiones en caso necesario, y apoyo nutricional (4, 8, 11, 12, 17, 24, 32, 35).

CUCI activa dependiente de esteroides. Por definición, “CUCI dependiente de esteroides” se refiere a una enfermedad preestablecida en control que depende de un medicamento para mantenerse en remisión. Las tiopurinas son efectivas para inducir remisión clínica y endoscópica, aunque el efecto empieza a observarse después de 8-12 semanas, por lo que no se consideran buenos medicamentos para inducción de remisión sino para mantenimiento. Un metaanálisis que evaluó el uso de 6-MP/AZA para inducción de remisión en CUCI incluyó 4 estudios, y encontró un OR 1.59 a favor de las tiopurinas, pero con un intervalo de confianza que cruzó la unidad (0.59-4.29). En aquellos casos en los que la enfermedad se encuentra bajo control con esteroides, se puede iniciar AZA a dosis de 2 mg/kg/día, y continuar el esteroide en espera del tiempo de respuesta del inmunosupresor. Las tasas de remisión a 6 meses son mayores a 50%. Una vez lograda la remisión, las tiopurinas pueden continuarse como terapia de mantenimiento. Su suspensión se asocia a recurrencia moderada a severa hasta en 12% de los pacientes con CUCI (6, 17, 24, 36-38).

CUCI activa, resistente a esteroides. Las opciones en este subgrupo de pacientes, una vez que se han descartado otras causas de persistencia de diarrea, como infección por CMV son tiopurinas, tacrolimus, o un agente biológico. Si es resistente a inmunomoduladores: las dos opciones son tacrolimus o cambiar a biológico. Cabe mencionar que la evidencia con tacrolimus proviene de series de casos (11, 17, 24, 36, 39).

TERAPIA CON BIOLÓGICOS EN CUCI

En años recientes algunos paradigmas han cambiado en el manejo de la EEI. Los objetivos terapéuticos han cambiado de la remisión clínica a la curación endoscópica e histológica, con un seguimiento más proactivo y un monitoreo mucho más cercano de los pacientes y su enfermedad. De acuerdo a las guías internacionales el tratamiento con agentes biológicos está indicado en pacientes con CUCI que fallan al tratamiento con aminosalici-

latos, esteroides o inmunomoduladores y que tienen actividad moderada a severa. Un metaanálisis reciente concluyó que el uso de anticuerpos anti-TNF, fue superior a placebo para inducir remisión en CUCI de moderada a severa, con un RR de persistencia de síntomas de 0.72 (IC 95% 0.57-0.91). Un segundo metaanálisis comparó a los diferentes biológicos en el tratamiento de CUCI activa, y concluyó que los biológicos fueron superiores a placebo para respuesta y remisión clínica, y curación de la mucosa, y en un análisis indirecto infliximab fue superior a adalimumab y golimumab durante la fase de inducción. Recientemente se ha publicado evidencia de beneficio con nuevos agentes biológicos, incluyendo vedolizumab, y tofacitinib (13, 15, 17, 18, 36, 39-43).

Infliximab (IFX). El primer biológico evaluado en CUCI fue el anti-TNF- α IFX, el cual ha demostrado ser eficaz para inducir remisión clínica, promover cicatrización de la mucosa y reducir la necesidad de colectomía a corto plazo en pacientes con CUCI moderada a grave refractaria a esteroides y/o inmunosupresores. Un trabajo que incluyó dos estudios controlados llamados ACT1 y ACT2 y un total de 364 pacientes refractarios o intolerantes a tratamiento convencional, fueron aleatorizados a placebo o IFX a 2 dosis (5 mg/kg y 10 mg/kg), a 0, 2 6 y cada 8 semanas, y evaluados a las semanas 30 y 54. Las tasas de remisión fueron superiores con ambas dosis de IFX (47 y 60% vs 26% a semana 30 en estudio ACT2, y 45 y 44% vs 19.8% a la semana 54 en ACT1). Al menos 4 estudios han demostrado reducción de riesgo de colectomía con el uso de IFX, desde 70% menor riesgo a 90 días, mejor puntaje endoscópico que correlaciona con mejoría clínica y menor requerimiento de colectomía, hasta casi 5 veces mayor probabilidad de no ir a cirugía (OR 4.9, IC 95% 1.4-17) (44-47).

Adalimumab (ADA). Los estudios ULTRA1 y 2 evaluaron la eficacia de ADA a 2 dosis (80/40 y 160/80 mg o placebo) en inducción de remisión clínica en CUCI: ULTRA1 en 576 pacientes sin terapia previa con otro biológico, por 8 semanas, y ULTRA2 en 494 pacientes con CUCI moderada a severa en terapia concomitante con esteroides o inmunosupresores orales, por 52 semanas. En el estudio ULTRA1 las tasas de remisión fueron similares entre grupos, y en ULTRA2 la respuesta clínica fue significativamente superior con ADA, con porcentajes de mejoría de 30.2 vs 18%. El segundo estudio demostró efectividad de ADA en terapia de mantenimiento (48, 49).

Golimumab. Golimumab es un anticuerpo anti-TNF de origen humano administrado por vía sub-

cutánea que mostró su efectividad en inducción de remisión clínica y endoscópica a 6 semanas en CUCI moderada a severa, con una ganancia terapéutica de 24.6% sobre placebo en un estudio con 1064 pacientes (50).

Vedolizumab (VDZ). La eficacia del agente anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ VDZ en inducción y mantenimiento de remisión en CUCI fue evaluado en el estudio GEMINI I y un metaanálisis posterior. En la fase de inducción en GEMINI I se administró VDZ 300 mg en infusión IV a las semanas 0 y 2 a 374 pacientes y posteriormente se aleatorizaron a infusiones subsiguientes cada 4 u 8 semanas o placebo, logrando una mayor tasa de remisión, definida por reducción del puntaje Mayo de al menos 3 puntos o 30% con respecto del puntaje basal (47.1 vs 25.5%), y al final de las 52 semanas, ambos grupos de VDZ mantuvieron remisión en forma significativa comparados con placebo (41.8% grupo de infusión cada 8 semanas, 44.8% grupo de infusión cada 4 semanas, 15.9% grupo placebo, $p<0.001$). Un metaanálisis posterior incluyó 4 estudios con 606 pacientes y concluyó que VDZ fue superior a placebo para inducción de remisión (RR=0.86, IC 95% 0.80-0.91), respuesta clínica (RR=0.82, IC 95% 0.75-0.91), remisión endoscópica (RR=0.82, IC 95% 0.75-0.91) y remisión a 52 semanas en respondedores a la semana 6 (RR=2.73), con un análisis GRADE de alta calidad para inducción de remisión. Evaluaciones indirectas indican que la eficacia de VDZ es similar a los antagonistas TNF (13, 51-52).

Tofacitinib. El inhibidor selectivo JAK1-3 tofacitinib fue evaluado en un estudio fase 2 doble-ciego controlado con placebo en 194 pacientes con CUCI moderada a severa con falla previa a tratamiento convencional, aleatorizados a recibir 0.5, 3, 10 o 15 mg o placebo cada 12 horas durante 8 semanas. La eficacia fue dosis dependiente, alcanzando 78% de reducción en el puntaje de Mayo, comparado con 32, 48 y 61% de las dosis menores, y sólo la dosis mayor alcanzó significancia estadística sobre placebo ($p<0.001$), con mayor probabilidad de remisión clínica, respuesta y remisión endoscópicas. Los resultados preliminares de los estudios fase 3 muestran resultados similares (53, 54).

TERAPIA COMBINADA (INMUNOSUPRESOR + BIOLÓGICO) EN CUCI

En aquellos pacientes con CUCI y actividad severa que no han entrado en remisión clínica con un agente biológico existen dos estrategias: cambiar

a otro biológico, o combinar un agente biológico con otro inmunosupresor. Un metaanálisis evaluó la eficacia y seguridad del cambio a un segundo agente biológico tras falla al primero, e incluyó 46 estudios, 8 con CUCI (en todos se cambió de IFX a ADA), 6 de los cuales reportaron tasas de remisión de 0-50%, siendo mayores cuando la razón de cambio fue intolerancia que cuando fue falla a tratamiento. La segunda estrategia, combinando biológicos con inmunosupresores, ha sido ampliamente evaluada en EC, aunque la evidencia en CUCI es menor. La evidencia preliminar ha demostrado beneficio, particularmente cuando se utiliza IFX y se mantiene la inmunosupresión por lo menos durante un año, lo cual se ha asociado a remisiones libres de esteroides más prolongadas. La suspensión de monoterapia inmunomoduladora después de un episodio de remisión se asocia a tasas de recurrencia de hasta 75% a corto plazo, la suspensión de un agente anti-TNF se asocia a mantenimiento de remisión de 50% a 2 años, pero con una proporción de pacientes en remisión cada vez menor con el paso del tiempo (55-58).

TERAPIA CONVENCIONAL EN ENFERMEDAD DE CROHN

EC puede afectar cualquier parte del aparato digestivo, con una predilección especial por el íleon terminal y el colon, y tiene tres fenotipos de comportamiento: inflamatorio ulcerativo, obstructivo, y fistulizante (Clasificación de Viena). De manera similar a CUCI, la actividad de la EC puede ser monitorizada desde el punto de vista clínico (CDAI), y endoscópico (Puntaje de Rutgeerts, CDEIS, SES-CD). Recientemente la introducción de las enterografías por TAC y RM ha permitido contribuir a la valoración de la distribución de la enfermedad, sin suplir a la ileo-colonoscopia para valoración de la actividad endoscópica e histológica. Varias de las formulaciones de aminosalicilatos (v.gr: mesalamina) y esteroides de acción local (v.gr: budesonida) tienen formulaciones con liberación y acción en íleon terminal, sitio principal de afección en EC (13-15, 17, 39, 59, 60).

EC ileocecal leve. Como tratamiento de primera elección en EC leve y afección localizada a íleon terminal y ciego se recomienda el uso de budesonida de liberación ileal a dosis de 9 mg/día, la cual se asocia a tasas de remisión de 51-60% a 8-10 semanas, y es superior a placebo (RR 1.96) y a mesalamina (1.63), además de tener menos efectos se-

cundarios que los esteroides sistémicos orales (RR 0.91). Dos de tres estudios no mostraron mejoría con aminosalicilatos, y uno encontró tendencia a mejoría con sulfasalazina (61-63).

EC ileocecal o colónica moderada a severa, o ileal extensa. Los esteroides sistémicos son más efectivos que el placebo para la inducción de remisión clínica en EC moderada a severa, con un RR 1.99 (IC 95% 1.51-2.64, p<0.00001). En la EC con extensión ileal extensa, definida como una afeción mayor a 100 cm de longitud, también se recomiendan los esteroides sistémicos como terapia de primera elección. En los pacientes en que se logra remisión, se puede hacer el cambio a tiopurinas o MTX para tratar de lograr un mantenimiento libre de esteroides, ya que la evidencia con tiopurinas como monoterapia para inducción de remisión es escasa: un estudio mostró que AZA es superior a placebo para inducción de remisión y prevención de recaída (71 vs 52%, NNT=6), al igual que MTX (65 vs 39%, p=0.04), pero un metaanálisis posterior reportó beneficio no significativo. Se debe considerar AZA o 6-MP como terapia adicional cuando han ocurrido >2 exacerbaciones en un período de 12 meses, o los glucocorticosteroides no pueden ser reducidos. Se recomienda medir la actividad de tiopurin metiltransferasa (TPMT) antes de iniciar tiopurinas: si la actividad es deficiente (muy baja o ausente) el efecto clínico es nulo, si la actividad es baja, se debe ajustar la dosis. Se debe considerar MTX en casos de intolerancia o falla a tiopurinas. Ambos tipos de medicamentos son útiles para mantener remisión no dependiente de esteroides. Finalmente, la suspensión de tiopurinas se asocia a recurrencia moderada a severa en 23% de los pacientes con EC a 1 año (17, 36, 38, 41, 59, 64, 65).

TERAPIA CON BIOLOGICOS EN ENFERMEDAD DE CROHN

Múltiples trabajos han demostrado la utilidad y seguridad de los agentes anti-TNF- α IFX (ACCENT I y II), ADA (CLASSIC I y II, CHARM, ADHERE, GAIN), y certolizumab pegol (CTZ) (PRECISE 1 y 2) en pacientes con EC moderada a severa refractarios o intolerantes a esteroides e inmunomoduladores. Una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2011 y que evaluó 3061 artículos de los cuales incluyó 27, concluyó que los anticuerpos anti-TNF-alfa y natalizumab fueron superiores a placebo para inducción de remisión de EC luminal (RR de no remisión 0.87, IC 95% 0.80-0.94 para anti-TNF, y 0.88, IC 95% 0.83-0.94 para natalizumab), así como para

prevención de recurrencia de EC luminal (45). La mayoría de las guías y consensos internacionales recomiendan utilizar un agente anti-TNF- α como IFX o ADA para inducción de remisión en EC de moderada a severa, enfermedad refractaria o dependiente de esteroides, refractaria a inmunomoduladores o en pacientes intolerantes a tiopurinas o MTX. Los pacientes con EC fistulizante compleja también son candidatos a terapia anti-TNF. La evidencia de efectividad de los agentes biológicos como terapia de mantenimiento en EC ha sido probada en diversos estudios: ACCENT 1 (IFX), CHARM (ADA), certolizumab pegol (PRECISE II), y natalizumab (ENACT-2). Cabe mencionar que en enfermedad fistulizante solo IFX y ADA han mostrado ser efectivos, y no hay estudios controlados con CTZ o natalizumab (17, 48, 55, 59, 60, 65-69).

Infliximab (IFX). Actualmente IFX tiene la mayor y más extensa evidencia de experiencia clínica en las diferentes formas y manifestaciones de EC. Los estudios con otros biológicos (ADA, CTZ y natalizumab) sugieren beneficios similares, aunque las poblaciones de estudio son diferentes. IFX induce y mantiene remisión clínica y curación de la mucosa: el estudio ACCENT 1 demostró su eficacia clínica y seguridad, y un subestudio del mismo trabajo demostró que el 29% de los pacientes que recibieron tres infusiones lograron curación mucosa, comparado con 3% de los que recibieron solo una infusión, y a la semana 54, 50% lograron curación mucosa versus 7% que recibieron tratamiento episódico. Además, IFX disminuye la necesidad de colectomía en pacientes hospitalizados hasta en 70% comparado con 33% de placebo, por lo que puede utilizarse como terapia de rescate durante hospitalización en pacientes con falla a otros tratamientos (70, 71).

Adalimumab (ADA). Tres estudios grandes han demostrado la eficacia de ADA para inducción de remisión en EC: CLASSIC I demostró que 160/80 mg fue superior a 80/40 mg y placebo (36% vs 24% vs 12%) en EC moderada a severa. CLASSIC II confirmó su eficacia como tratamiento de mantenimiento semanal o bisemanal, y CHARM concluyó que ADA fue superior a placebo aunque no hubo diferencia significativa entre dosis semanales o bisemanales a 56 semanas en EC moderada a severa. ADHERE fue una extensión del estudio CHARM para seguimiento a 2 años, en el que 84% de los pacientes que recibieron ADA en el estudio CHARM mantuvieron remisión hasta el final del estudio ADHERE. El estudio GAIN evaluó 325 pacientes con EC moderada a severa que no respondieron o perdieron respuesta tras ser tratados con IFX, a los que se les administró

ADA 160/80 a las semanas 0 y 2 o placebo durante 4 semanas, y las tasas de respuesta fueron superiores con ADA (21 vs 7%, p<0.001) (72-76).

Certolizumab Pegol (CTZ). Dos trabajos han evaluado al CTZ en EC. PRECISE 1 es un estudio que incluyó 662 pacientes con EC moderada a severa aleatorizados a recibir CTZ 400 mg o placebo con seguimiento a 26 semanas, y aunque el biológico se asoció a mayor reducción en los puntajes de actividad, las tasas de respuesta y remisión no fueron diferentes a placebo. PRECISE 2 incluyó pacientes con respuesta inicial a una dosis abierta de inducción de 400 mg a las semanas 0, 2 y 4, con aleatorización posterior al medicamento o a placebo y con evaluación a 26 semanas, siendo superior CTZ (62 vs 34% respuesta clínica, 48 vs 29% remisión clínica) (77, 78).

Vedolizumab (VDZ). Los estudios GEMINI II y III evaluaron la eficacia de VDZ en EC moderada a severa. En GEMINI II VDZ logró el desenlace primario de remisión clínica a la semana 6 sin lograr el desenlace de mejoría en el puntaje de síntomas CDAL-100. El estudio GEMINI III incluyó pacientes con EC y falla a tratamiento anti-TNF previo. A la semana 6 VDZ no fue superior a placebo para lograr remisión clínica, pero a la semana 10 un porcentaje significativamente superior del grupo de VDZ logró mejoría clínica (26.6 vs 12.1%, p=0.001). Un análisis exploratorio del estudio GEMINI II publicado recientemente confirmó superioridad sobre placebo para remisión de EC fistulizante (28 vs 11%) a la semana 14 (79-82).

Tofacitinib. El único estudio con tofacitinib en EC no demostró mejoría significativa para lograr respuesta clínica o remisión a 8 semanas en pacientes con enfermedad moderada a severa. Se desconoce si el resultado se debía a una diferencia biológica con respecto a CUCI o una alta respuesta a placebo en el estudio (83).

Ustekimumab. El estudio CERTIFI incluyó pacientes con EC moderada a severa refractaria a agentes anti-TNF. En la fase de inducción los pacientes se aleatorizaron a 3 dosis o placebo, con una dosis respuesta superior a la semana 8 con la dosis 6 mg/kg. Durante la fase de mantenimiento los respondedores se aleatorizaron a recibir ustekimumab 90 mg o placebo a las semanas 8 y 16, y a la semana 22 un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de ustekimumab obtuvieron remisión clínica. Un estudio posterior reportó que cerca de dos terceras partes de pacientes refractarios al menos

a un agente anti-TNF en el grupo de ustekimumab lograron remisión libre de esteroides por más de 12 meses (84, 85).

Mongersen. Un estudio fase 2 con 166 pacientes con EC moderada a severa, y con enfermedad en íleon terminal o colon derecho, fueron aleatorizados a recibir mongersen 10, 40 o 160 mg/día o placebo. Al día 15, 65% de pacientes se encontraba en remisión clínica, y la respuesta clínica llegó a 72% durante el período de seguimiento. Un análisis post-hoc de este estudio reportó que los pacientes con puntaje de síntomas CDAL mayor requirieron dosis mayores de para lograr remisión clínica. Los estudios fase 3 se encuentran en curso (86, 87).

TERAPIA COMBINADA (INMUNOSUPRESOR + BIOLÓGICO) EN ENFERMEDAD DE CROHN

Algunos pacientes con EC moderada a severa se pueden beneficiar de terapia combinada con un agente biológico y un inmunosupresor. La terapia combinada ha mostrado ser más efectiva que la monoterapia con ambos agentes en EC virgen a tratamiento. El estudio SONIC demostró que la terapia combinada con biológicos y tiopurinas (IFX + AZA) a 26 semanas fue superior a cada tratamiento por separado, tanto en la remisión clínica libre de esteroides (56.8% vs 44.4% vs 30.1, p=0.02) como en curación de la mucosa (43.9 vs 30.1% vs 16%, p=0.06) respectivamente. En otro estudio Leman y cols., estudiaron 113 pacientes con EC dependiente de esteroides, 55 recibían además AZA o 6-MP, y se aleatorizaron a recibir IFX 5 mg/kg o placebo a las semanas 0, 2 y 6. El grupo al que se le agregó IFX mantuvo remisión sin esteroide a la semana 24 en 57% de los casos, versus 29% del grupo placebo (p=0.003). Otro estudio evaluó el beneficio de terapia combinada con IFX y MTX versus IFX solo en pacientes que recibieron terapia de inducción para remisión con esteroides, sin mostrar beneficio de la terapia combinada. Finalmente, este año se publicó una serie de 10 casos (4 con EC y 6 con CUCI) tratados con la combinación VDZ + agente anti-TNF, y al final de 20 meses, todos los pacientes se encontraban en remisión y 8 de los 10 habían podido suspender la terapia anti-TNF. Estos hallazgos deben ser confirmados en estudios controlados mayores y más largos (88-92).

CRITERIOS PARA SELECCIÓN DE TRATAMIENTO INICIAL

Tanto EC como CUCI son enfermedades crónicas con un curso heterogéneo, que va desde enfermedad localizada leve fácilmente controlable con terapia convencional, hasta enfermedad extensa agresiva con exacerbaciones frecuentes y que requiere medicamentos en combinación en forma permanente. Los recientes cambios en los objetivos terapéuticos para definir respuesta, incluyendo no solo criterios clínicos o bioquímicos sino también endoscópicos y finalmente curación histológica, agregado a la mayor disponibilidad de agentes biológicos para tratar EEI, y la alta tasa de respuesta a los mismos, ha hecho que se individualice la terapia de acuerdo a severidad y pronóstico,

y se han implementado dos tipos de estrategias diferentes de manejo médico: terapia “escalada” o “ascendente” (*step up*) y terapia “descendente” (*top down*). En la primera se inicia con el tratamiento convencional con esteroides y aminosalicilatos, seguido de inmunomoduladores y finalmente agentes biológicos en caso de falla, resistencia o efectos secundarios. En la segunda estrategia, se inicia con un agente biológico con o sin inmunomoduladores para lograr inducción de remisión más rápida. La evidencia reciente ha demostrado que el inicio temprano de agentes biológicos mejora los desenlaces clínicos y puede alterar la historia natural de la enfermedad. Los corticosteroides son muy eficaces

Tabla 1. Comparación entre terapia convencional y biológica

| Terapia convencional inicial (<i>Step up</i> , escalada, ascendente) | Terapia biológica inicial (<i>Top down</i> , descendente) |
|---|--|
| <p>A favor</p> <p>No todos los pacientes requieren terapia biológica</p> <p>Enfermedad leve o localizada</p> <p>Possibilidad de tratamiento con 5-ASA de acción local</p> <p>Possibilidad de tratamiento con esteroides de acción local</p> <p>Possibilidad de combinar o cambiar a inmunosupresores</p> <p>Possibilidad de suspender esteroides</p> <p>Menor riesgo de infecciones y malignidad</p> <p>Menor inmunosupresión</p> | <p>A favor</p> <p>Enfermedad severa o extensa</p> <p>Evita progresión irreversible de la enfermedad</p> <p>Evita daño estructural (estenosis, enfermedad penetrante)</p> <p>Respuesta clínica más rápida</p> <p>Curación endoscópica e histológica más rápida</p> <p>Retiro de esteroides en forma más temprana</p> <p>Possibilidad de combinación con inmunosupresores</p> <p>EC fistulizante compleja</p> <p>Disminución de riesgo de hospitalización y colectomía</p> |
| <p>En contra</p> <p>Respuesta clínica más lenta</p> <p>Curación endoscópica e histológica</p> <p>Efectos secundarios de esteroides</p> <p>Efectos secundarios de inmunosupresores</p> <p>Mayor probabilidad de dependencia de esteroides</p> <p>Mayor tiempo de espera para suspensión de esteroides</p> <p>Mayor tiempo de espera para suspensión de esteroides</p> | <p>En contra</p> <p>Costo, cobertura</p> <p>Varios requieren infusión hospitalaria</p> <p>Infecciones latentes, incluyendo TB</p> <p>Contraindicando en trastornos linfoproliferativos</p> <p>Contraindicando en historia de malignidad</p> <p>Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva</p> |

a corto plazo, pero se asocian a múltiples efectos secundarios, por lo que el limitar su uso a un tiempo corto, y a la menor dosis posible, agregando o cambiando a un inmunosupresor, o bien a un biológico es una estrategia razonable. La administración de inmunosupresores y/o biológicos temprano en la enfermedad han mostrado ser superior a la terapia convencional en términos de curación mucosa, in-

ducción libre de esteroides, y prevención de hospitalizaciones. Sin embargo, no todos los pacientes con EI requieren terapia biológica, por lo que las características de la etapa temprana de la enfermedad pueden ayudar a seleccionar pacientes que requieren terapia convencional o biológica temprana. Existen varias herramientas para predecir enfermedad severa, incluyendo presentación (forma inflamato-

ria, obstructiva o fistulizante), parámetros clínicos (puntajes mayormente clínicos y/o endoscópicos), serológicos (elevación de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular), marcadores fecales (calprotectina y lactoferrina), hallazgos endoscópicos, y grado de extensión en el colon (CUCI) o el aparato digestivo (EC). La estratificación de pacientes en base a variables objetivas ha demostrado que se pueden excluir pacientes que no tienen inflamación significativa y por ende no necesitan terapia agresiva de inicio. Por otro lado, se ha demostrado que no existe una correlación perfecta entre remisión clínica, endoscópica e histológica, por lo que un paciente que ha entrado en remisión clínica puede tener aún daño mucoso. La impresión clínica de la enfermedad tiene una sensibilidad de 56% y una especificidad de 81% comparado con colonoscopia como el estándar de oro, y otro estudio demostró que hasta 70% de pacientes con EC tenían recurrencia endoscópica tras resección cuando solo el 30% tenía recurrencia clínica, y que las ulceraciones pueden preceder al desarrollo de síntomas. Es por ésto que la valoración mucosa e histológica y su curación debe representar el objetivo en tratamiento de inducción. Existe evidencia de curación mucosa con corticosteroides, mesalazina MMX, AZA/6-MP, MTX, IFX, CTZ, ADA, y más recientemente con VDZ. En la tabla 1 se resumen los pros y contras de cada tipo de terapia como tratamiento inicial.

¿TOP-DOWN O STEP UP?

El racional de la terapia “top-down” o “descendente” (iniciar con biológicos) es evitar progresión irreversible de la enfermedad y daño estructural (estenosis, enfermedad penetrante). El racional de la terapia “step-up” (“ascendente” o convencional) es evitar inmunosupresión severa en forma innecesaria. El estudio SONIC comparó directamente IFX versus tiopurinas para inducción de remisión en EC moderada a severa virgen a tratamiento, e IFX fue superior. Un estudio controlado de pacientes con EC

recién diagnosticada virgen a tratamiento, aleatorizó a recibir terapia inicial con IFX 5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6, vs. AZA 2.5 mg/kg/d con IFX administrado de acuerdo a respuesta, o un abordaje tradicional con esteroides seguido de AZA en caso de recurrencia o dependencia. El desenlace primario fue remisión clínica sin esteroides y cirugía a las semanas 26 y 52. A este tiempo, el 60 y 62% respectivamente de los pacientes a los que se les administró IFX en forma inicial cumplieron el desenlace, versus 36 y 42% del grupo step-up. A 104 semanas, la tasa de curación histológica fue 71% en el grupo “top down” versus solo 30% en el grupo “step-up”. Un estudio reciente evaluó 11,962 pacientes con EII, de los cuales 3300 usaron agentes anti-TNF, el 39.3% fue tratado con la estrategia “top-down”, y el 60.7% con la estrategia “step-up”. Los pacientes con terapia descendente tuvieron menores tasas de uso de esteroides (32.5 vs 94.2%), y tuvieron mayores tasas de suspensión de agentes anti-TNF, con tasas de adherencia similares (83.7 vs 95.4%). Estos trabajos muestran que en enfermedad severa la terapia descendente es superior. Sin embargo, este concepto no se puede generalizar a todos los subtipos de EEI, por ejemplo, en formas de CUCI con afección rectosigmoidea o izquierda leve o la mayoría de los pacientes con EC en íleon terminal tienen formas leves a moderadas, que no requieren terapia biológica. Además, son medicamentos inmunosupresores muy fuertes, por lo que antes de iniciarlos se deben excluir infecciones latentes, particularmente tuberculosis, y ningún paciente con infección debe recibir terapia biológica hasta que la infección desaparezca. A su vez, los pacientes con historia de malignidad o trastornos linfoproliferativos no deben ser tratados con agentes anti-TNF si existen otras opciones. Finalmente, existen reportes de leucoencefalopatía multifocal progresiva con algunos de los nuevos biológicos para el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes, incluyendo EII, y aunque la incidencia es muy baja se desconocen aún los factores asociados a su desarrollo (1, 2, 14, 19-22, 33, 66-69, 93-99).

REFERENCIAS

1. Sohrabpour AA, Malekzadeh R, Keshavarzian A. Current therapeutic approaches in inflammatory bowel disease. *Curr Pharmaceut Design* 2010; 16: 3668-83.
2. Hart AL, Ng SC. Review article: the optimal medical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 615-27.
3. Desreumaux p, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid –new evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl 1): S2-9.
4. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterology Clin N Am* 2004; 33:171-89.
5. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD007698.
6. Van Gennep S, de Boer NK, D'Haens G, Löwenberg M. Thiopurine treatment in ulcerative colitis: a critical review of evidence for current clinical practice. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 67-77.
7. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD000545.
8. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, MacDonald JWD. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD006618.
9. McDonald JW, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD003459.
10. Neurath MF, Wanitschke R, Peters M, et al. Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 1999; 44: 625-8.
11. Baurngart DC, MacDonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD007216.
12. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD770042.
13. Chan HC, Ng SC. Emerging biologics in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2017; 52:141-50.
14. Hindrickx P, Castele NV, Novak G, et al. The expanding therapeutic armamentarium for inflammatory bowel disease: how to choose the right drug (s) for our patients? *J Crohn's Colitis* 2018; 12:105-19.
15. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:269-78.
16. Mayoral-Zavala A, Esquivel-Aguilar A, del Real-Calzada CM, et al. Actualización sobre los medicamentos biocomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal: posición y recomendación en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2018 (en prensa)
17. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82:46-84
18. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Segundo Consenso Europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática Parte 1: Definiciones y diagnóstico (versión española): *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79:263-89
19. Burger R, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140:1827-37.
20. Travis SPL. Review article: induction therapy for patients with active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 (Suppl 1): S10-6
21. Tun GSZ, Harris A, Lobo AJ. Ulcerative colitis: management in adults, children and young people – concise guidance. *Clinical Medicine* 2017; 17:5:429-33.
22. Stenke E, Hussey S. Ulcerative colitis: management in adults, children and young people (Nice clinical guideline CG166). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014; 99:194-7.
23. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, Daffra P, et al. Situaciones especiales en la enfermedad inflamatoria intestinal: primer consenso latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) (Segunda parte). *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82:134-55.

24. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Segundo Consenso Europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática Parte 2: tratamiento actual (versión española). *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80:32-73.
25. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Segundo Consenso Europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática Parte 3: situaciones especiales (versión española). *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80:74-106.
26. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004115
27. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, et al. Efficacy of oral vs topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:167-76.
28. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:601-16.
29. Kruis W, Bar-Meier S, Feher J, et al. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1:36-43.
30. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderate active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2009; 137:1934-43.
31. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143:1218-26.
32. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and meta-regression. *Clin Gastroenterol Heaptol* 2007; 5:103-10.
33. Devlin SM, Panaccione R. Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38:577-94.
34. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121:255-60.
35. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, et al. Continuous infusión versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:601-8.
36. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:630-42.
37. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, et al. Meta-analysis: efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:126-37.
38. Kennedy NA, Kalla R, Warner B, et al. Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:1313-23.
39. Love BL. Pharmacotherapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: evolving strategies. *Am J Manag Care* 2016;22: S39-50.
40. Im JP, Ye BD, Kim YS, Kim JS. Changing treatment paradigms for the management of inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med* 2018; 33:28-35.
41. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45:3-13.
42. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:644-59.
43. Mei WQ, Hu HZ, Liu Y, et al. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21:6044-51.
44. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353:2462-76.
45. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;41:1194-1201.
46. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128:1805-11.

47. Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, et al. Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 swedish patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 38:377-87.
48. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60:780-7.
49. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical repsonse and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146:96-109.
50. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146:85-95.
51. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369:699-710.
52. Bickston SJ, Behm BW, Tsoalis DJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD007571
53. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367:616-24.
54. Sandborn WJ, Sands BE, D'Haens G, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severre ulcerative colitis: results from 2 phase 3 randomised controlled trials. *J Crohns Colitis* 2016;150: S157.
55. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:613-23.
56. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:1368-74.
57. Bots S, Gecse K, Barclay M, D'Haens G. Combination immunosuppression in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24:539-45.
58. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, et al. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 149:1716-30.
59. Lichtenstein GR, LoftusJr EV, Isaacs KI, et al. ACG Clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481-517.
60. Mayberry JF, Lobo A, Ford C, et al. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and Young people. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:195-203.
61. Dignass A, Stoynov S, Dorofeyev AE, et al. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn´s disease: a multicentre, double-blind, randomized, parallel-grup phase II study. *J Crohns Colitis* 2013; 7:239-47.
62. Hanauer SB, Strömberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn´s disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:379-88.
63. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:617-29.
64. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn´s disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000542.
65. Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4:28-62
66. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145:1459-63
67. D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:199-212
68. Moss AC. Optimizing the use of biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep* 2015; 3:63-8

69. Etchevers MJ, Ordás I, Ricart E. Optimizing the use of tumour necrosis factor inhibitors in Crohn's disease. *Drugs* 2010; 70:109-20.
70. Hanauer SB, Feagan BG, Liechtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.
71. Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:912-20.
72. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130:323-33.
73. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56:1232-9.
74. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52-65.
75. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1296-309.
76. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:829-38.
77. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 357:228-38.
78. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrence IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 357:239-50.
79. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369:711-21.
80. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147:618-27.
81. Dulai PS, Singh S, Jiang X, et al. The Real-World effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:1147-55.
82. Feagan BG, Schwartz D, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab in fistulising Crohn's disease: exploratory analyses of data from GEMINI 23. *J Crohns Colitis* 2018; 12:621-6.
83. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1485-93.
84. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367:1519-28.
85. Barré A, Colombel JF, Ungaro R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:896-905.
86. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, et al. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1104-13.
87. Monteleone G, Di Sabatino A, Ardizzone S, et al. Impact of patient characteristics on the clinical efficacy of mongersen (GED-0301), an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:717-24.
88. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC study group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-95.
89. Lémann M, Mary JY, Dados B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-61.
90. Feagan H, Mac Donald JWD, Panaccione R, et al. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of infliximab in combination with methotrexate for the long-term treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;134 (4 Suppl 1): A682C.
91. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
92. Buer LCT, Hoivik ML, Warren DJ, et al. Combining anti-TNF-a and vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a case series. *Inflam Bowel Dis* 2018; 24:997-1004.

93. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharmacol* 2015;55: S60-S74.
94. Andersen V, Holmskov U, Serensen SB, et al. A proposal for a study on treatment selection and lifestyle recommendations in chronic inflammatory diseases: a danish multidisciplinary collaboration on prognostic factors and personalised medicine. *Nutrients*. 2017; 9: pii: E499.
95. Lee WJ, Briars L, Lee TA, et al. Top-down versus step-up prescribing strategies for tumor necrosis factor alpha inhibitors in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:2410-7.
96. Rodemann JF, Kip K, Binion DG, et al. Clinical assessment of ulcerative colitis activity correlates poorly with endoscopic disease activity, *Gastroenterology* 2009;136: A668.
97. Olaison G, Smedth K, Sjodahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992; 33:331-5.
98. Frosile KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133:412-22.
99. Baert FJ, Moortgat L, Van Assche GA, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in early Crohn's disease, *Gastroenterology* 2008;134: W1133

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes medicamentos se considera agente biológico?
 - a) Budesonide
 - b) Azatioprina
 - c) Metotrexate
 - d) Ciclosporina
 - e) Infliximab
2. ¿Cuál de los siguientes parámetros debe utilizarse como mejor predictor de respuesta tanto en CUCI como EC?
 - a) Disminución en el número de evacuaciones
 - b) Normalización de la hemoglobina
 - c) Normalización de la proteína C reactiva
 - d) Histología normal
 - e) Apariencia endoscópica normal
3. ¿En cuál de las siguientes situaciones se considera útil iniciar con terapia convencional?
 - a) CUCI leve a moderada con afección rectosigmoidea
 - b) CUCI con actividad leve a moderada en hemicolon izquierdo
 - c) EC con afección moderada no extensa en íleon terminal
 - d) EC ileocecal leve
 - e) Todas las anteriores
4. ¿Cuál de los siguientes beneficios se ha asociado mayormente a la terapia biológica en EEI?
 - a) Respuesta clínica más rápida
 - b) Curación histológica más rápida
 - c) Menor necesidad de uso de esteroides sistémicos
 - d) Disminución en el riesgo de colectomías
 - e) Todas las anteriores

¿La colitis microscópica es una entidad subdiagnosticada?

Dr. Jorge Alberto Blanco Figueroa¹

Dr. Francisco García Ramírez²

¹Hospital General del ISSSTE, Pachuca, Hidalgo

²Hospital General de Salubridad. Pachuca, Hidalgo

PUNTOS CLAVE

- La colitis microscópica (CM) es una causa común de diarrea crónica, asociada a dolor abdominal y artralgias, especialmente en personas mayores de edad y del género femenino.
- La piedra angular para el diagnóstico de la colitis microscópica es la realización de colonoscopia con toma de biopsias.
- Existen dos subtipos de colitis microscópica, collagenosa y linfocítica, en base a las características histológicas.
- La colitis microscópica y el colon irritable asociado a diarrea son muy similares, por lo que no es posible distinguirlas clínicamente, siendo indispensable la exploración endoscópica con toma de biopsias.
- El tratamiento con budesonida oral está recomendado para inducir remisión de los síntomas en la colitis microscópica.

INTRODUCCIÓN

La colitis microscópica es un término genérico que describe una variante de enfermedad inflamatoria intestinal caracterizada por: diarrea acuosa crónica o intermitente sin sangrado, mucosa colónica normal o casi normal durante una evaluación endoscópica, y características histopatológicas específicas (1). Universalmente se han descrito dos subtipos, colitis collagenosa (CC) y colitis linfocítica (CL); sin

embargo, se han observado pacientes en quienes coexisten ambos subtipos o pasan de uno al otro, lo que deja poco claro si son dos entidades separadas o parte de un mismo desorden (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Estudios en población de Europa y Norteamérica han reportado una incidencia anual de 4 en 100,000 habitantes (3-6). Algunos estudios han reportado incidencia incrementada en la última década; sin embargo, dicho incremento puede estar sesgado por incremento en el diagnóstico debido al mayor uso de la colonoscopia en estos pacientes (7). En México, se ha informado una prevalencia que varía del 4.9 al 18%, pero han sido estudios con muestras de población muy pequeñas (8-9). Múltiples estudios han demostrado que la incidencia incrementa conforme avanza la edad, sobre todo en mujeres (3, 5, 6, 10). Por otro lado, en un estudio de casos y controles, se han encontrado factores de riesgo epidemiológicos para la colitis microscópica como el tabaquismo (RM de para 2.4 CC y 3.8 para CL), uso de medicamentos como inhibidores de la bomba de protones (RM de para 6.4 CC y 2.7 CL) o antiinflamatorios no esteroideos (RM de para 3.8 CC y 4.7 CL), y enfermedades autoinmunes (RM 20.8 CC y 8 CL) (11). En términos generales, la CM puede considerarse una patología subdiagnosticada, ya que no se contempla inicialmente como una posibilidad

diagnóstica, además de que se requiere adecuada comunicación entre el médico de primer contacto, el médico que realiza la colonoscopía y el patólogo (12).

ETIOPATOGENIA

La causa de la colitis microscópica es desconocida. Pero se han descrito diferentes hipótesis que a continuación se analizan.

Desregulación inmune a la reacción de anticuerpos intraluminales. Diferentes factores soportan dicho supuesto. Una ileostomía derivativa, resulta en remisión histológica de la enfermedad (13). Se ha sugerido que el efecto de agentes quelantes de ácidos biliares es dependiente del aclaramiento de las toxinas más que la mala absorción de bilis. Se observó que algunos pacientes con colitis microscópica respondieron al tratamiento con metronidazol, lo que hizo suponer que un agente infeccioso podría desencadenar una respuesta inmune inadecuada; sin embargo, no se ha identificado hasta el momento ningún organismo causal.

Autoinmunidad. Se sugiere un componente autoinmune por la asociación de la CM con diferentes enfermedades autoinmunes y la respuesta de la enfermedad al uso de esteroides. Sin embargo, no hay evidencia suficiente ya que la gran mayoría de pacientes no presentan autoanticuerpos (12).

Predisposición genética. Existen reportes de casos de colitis microscópica dentro de la misma familia (14). Además, se han descrito haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) que son más frecuentes en estos enfermos.

Efectos secundarios de medicamentos. Aunque la diarrea es un efecto adverso de un sin fin de medicamentos, no existen métodos aceptados para evaluar la relación causa-efecto (12). Se ha demostrado una relación causal (en base a tiempo de exposición del fármaco y los síntomas, y remisión de síntomas al suspender el medicamento) en un número pequeño de medicamentos: acarbosa, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones, ranitidina e inhibidores de la recaptación de serotonina (en especial, sertralina) (11).

Malabsorción de ácidos biliares. Se ha investigado el papel de la malabsorción de ácidos biliares en la colitis microscópica, dado que en pacientes con resección ileal desarrollan diarrea o la infusión colónica en modelo animal induce cambios similares a colitis linfocítica (15-16). Pero ha

habido resultados contradictorios; estudios no controlados muestran mejoría clínica de la colitis colagenosa con el uso de agentes quelantes de ácidos biliares, pero también pacientes sin malabsorción responden a los mismos (17). Por otro lado, la remisión histológica no es significativa, por lo que se requieren mayores estudios.

Metabolismo anormal de la colágena. Se ha sugerido que la función alterada de los fibroblastos lleva a la formación y acumulación de colágeno a nivel subepitelial (18). Sin embargo, estos cambios no se ven en la colitis linfocítica, por lo que dichas alteraciones parecen ser una consecuencia y no una causa.

CUADRO CLÍNICO

El síntoma que predomina en los pacientes con colitis microscópica es la diarrea acuosa, intermitente o crónica. Otros síntomas incluyen dolor abdominal, distensión abdominal, urgencia defecatoria, incontinencia fecal, diarrea nocturna, pérdida de peso, fatiga, mialgias o artralgias. Todos estos síntomas son inespecíficos y muchos pacientes cumplen criterios para síndrome de intestino irritable por lo que es importante diferenciar entre ambos padecimientos (19). Un estudio en población mexicana determinó una prevalencia de colitis microscópica del 18% en pacientes con síndrome de intestino irritable asociado a diarrea (8). Por lo tanto, debido a que clínicamente no es posible distinguir ambas enfermedades, la colonoscopía con toma de biopsias se recomienda en pacientes con alta sospecha de colitis microscópica (edad mayor de 50 años, diarrea nocturna o presencia de enfermedad autoinmune) (20) o ausencia de respuesta clínica al tratamiento sintomático del síndrome de intestino irritable.

A pesar de que no existe un marcador biológico para definir la actividad de la enfermedad, se han propuesto definiciones para ello. La literatura muestra que la consistencia más que la frecuencia de la evacuación es el factor determinante de la calidad de vida. En un estudio retrospectivo, se definió remisión clínica en colitis colagenosa como un promedio de menos de 3 deposiciones al día o menos de 3 evacuaciones líquidas por día; por lo que quienes no cumplen estos criterios tiene enfermedad clínicamente activa (21). Además, el dolor abdominal, fatiga, mialgias y artralgias son factores que afectan la calidad de vida (22).

DIAGNÓSTICO

La colonoscopía con canulación del íleon terminal es un estudio considerado en cualquier paciente con diagnóstico de diarrea crónica; pero indispensable para establecer el diagnóstico de colitis microscópica. Macroscópicamente la mucosa del colon es normal, o con cambios inespecíficos como hiperemia o edema. Por otro lado, a pesar de que no se ha esclarecido el número de biopsias a realizar, se recomienda 2-4 biopsias por segmento de colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoides) y etiquetarlas especificando segmento derivado de que los cambios histológicos que permiten el diagnóstico son más a menudo detectados en el colon proximal (23).

La característica histológica en la colitis linfocítica es linfocitosis intraepitelial definida como más de 20 linfocitos por cada 100 células intraepiteliales, asociado a infiltrado inflamatorio mononuclear o mixto en la lámina propia. En la colitis colagenosa se tienen los mismos hallazgos que en la colitis linfocítica, pero se distingue por un engrosamiento de la banda de colágena subepitelial mayor a 10 µm (24).

TRATAMIENTO

El abordaje inicial de los pacientes con colitis microscópica incluye la búsqueda de factores causales de diarrea como el consumo de productos lácteos o uso excesivo de endulzantes artificiales. Se requiere una revisión cuidadosa de la medicación del paciente, incluidos los medicamentos administrados sin prescripción médica. La identificación y eliminación de dichos factores puede llevar a mejoría o resolución de los síntomas. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes requerirán tratamiento médico (24), desde fármacos antidiarreicos hasta el uso de esteroides e inmunomoduladores, con diferentes grados de respuesta dependiendo del subtipo de colitis a tratar.

Budesonida. La budesonida es el fármaco de elección para inducir remisión clínica en pacientes con colitis microscópica. Los estudios han mostrado que dicho medicamento es más efectivo que placebo para la resolución de síntomas, a dosis de 9 mg al día por 8 semanas y sin efectos adversos serios (25). En pacientes con respuesta clínica inicial, es importante mantener dicha remisión debido al alto porcentaje de recaídas. La evidencia científica demuestra que la budesonida es efectiva en mantener remisión en la colitis colagenosa;

sin embargo, no hay estudios que evalúen dicho parámetro en pacientes con colitis linfocítica.

Mesalazina. La mesalazina ha sido ampliamente usada para el tratamiento de la colitis microscópica, en base a buenos resultados en estudios observacionales y series de casos. Sin embargo, estudios recientes, donde se evalúa mesalazina vs. budesonida vs. placebo, la eficacia de la mesalazina no es superior al placebo, por lo que se concluye que es inefectiva en inducir remisión de síntomas en la colitis colagenosa (25). En pacientes con colitis linfocítica, estudios de observación y aleatorizados han mostrado elevado porcentaje de respuesta clínica al tratamiento con mesalazina (26); sin embargo, no se cuenta con estudios con grupo placebo, por lo que se considera que no existe suficiente evidencia para recomendar mesalazina oral para inducción clínica.

Loperamida. Se sugiere el uso inicial de loperamida en casos leves de colitis microscópica ya que reduce la frecuencia de evacuaciones, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. Hasta el momento no existen estudios controlados.

Colestiramina. Derivado de la hipótesis acerca del papel que juega la malabsorción de ácidos biliares en la fisiopatogenia de la enfermedad, la colestiramina se ha evaluado como tratamiento. Un estudio describió una serie de casos de mayor respuesta al tratamiento de la colitis microscópica cuando se agrega colestiramina al manejo médico (26); por lo que derivado de esto y al no existir efectos adversos serios, se podría considerar una alternativa, sobre todo en pacientes con colitis colagenosa.

Octreotide. El octreotide es un análogo de la somatostatina que ejerce su efecto reduciendo las secreciones hepatobilíopancreáticas y del tubo digestivo. Solo existe un caso reportado de su beneficio (27), y se considera para casos de diarrea severa donde el tratamiento convencional ha fallado. Se requieren mayores estudios de investigación para definir con certeza su rol.

Fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa. Existe poca evidencia de la aplicación de esta terapia, dado que la prevalencia de colitis microscópica severa refractaria al tratamiento con esteroides e inmunomodulares es muy baja. La literatura sugiere que el infliximab y adalimumab puede ser una alternativa a la colectomía en este tipo de pacientes (28).

Antibióticos. No existen estudios controlados al respecto. Las revisiones retrospectivas han mos-

trado índices de respuesta no mayor a 60% (29), sin embargo, no ofrecen información al respecto de recaídas ni dosis utilizada; por lo que no se recomienda el uso de antibióticos para el tratamiento de la colitis microscópica.

Subsalicilato de bismuto. Existe un estudio con un número muy pequeño de población, donde se demuestra que el subsalicilato de bismuto es efectivo en inducir remisión de síntomas (30). Sin embargo, la evidencia disponible es muy baja; por lo que se considera como una terapia de segunda línea en quienes fallaron al manejo con budesonida.

Probióticos. Estudios realizados comparados con placebo, no muestran significancia estadística

en la mejoría de síntomas, además no se observaron cambios histopatológicos ni en la consistencia de la evacuación (31). Por lo que no se justifica el uso de probióticos para inducir remisión de síntomas.

Inmunomoduladores. Las tiopurinas se han evaluado en pequeñas series de pacientes, mostrando que pueden ser efectivos en pacientes costi-costeroides-dependientes o fallan al tratamiento con esteroides (32). Debido a la falta de evidencia científica de calidad, y a los efectos secundarios, no se recomienda el uso de metrotexate en estos pacientes.

REFERENCIAS

- Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 827– 51.
- Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease – microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 79–90.
- Wickbom A, Bohr J, Eriksson S, et al. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Orebro, Sweden, 1999-2008: a continuous epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2387–93.
- Thörn M, Sjöberg D, Ekbom A, et al. Microscopic colitis in Uppsala health region, a population-based prospective study 2005-2009. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 825– 30.
- Vigren L, Olesen M, Benoni C, Sjöberg K. An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001-2010. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2821– 6.
- Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr ,et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 838–42.
- Mascllee GM, Coloma PM, Kuipers EJ, et al. Incidence of microscopic colitis in relation to the number of colonoscopies. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1246–7.
- Carmona Sanchez R, Carrera Alvarez MA, Perez Aguilar RM. Prevalencia de colitis microscópica en pacientes con criterios del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. *Rev Gastroenterol Mex* 2011; 76: 39-45.
- Manrique MA, Juarez Valdez EI, Chavez Garcia MA, et al. Incidencia de colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica del Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex* 2010; 77: 101-105.
- Guagnazzi D, Lucendo AJ, Angueira- Lapena T, Gonzalez-Castillo S, Tenias Burillo JM. Prevalence and incidence of microscopic colitis in patients with diarrhoea of unknown aetiology in a region in central Spain. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 384–8.
- Fernández-Bañares F1, de Sousa MR, Salas A, et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 411-7.
- Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y, et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 400-26.
- Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8804-10.
- Phull PS, Vijayan B, Bisset WM, et al. Familial collagenous colitis involving a 6-year old child. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 606-9.

15. Chadwick VS, Gaginella TS, Carlson GL, et al. Effect of molecular structure on bile acid induced alterations in absorptive function, permeability and morphology in the perfused rabbit colon. *J Lab Clin Med* 1979; 94:661–74.
16. Breuer NF, Rampton DS, Tammar A, et al. Effect of colonic perfusion with sulfated and nonsulfated bile acids on mucosal structure and function in the rat. *Gastroenterology* 1983; 84:969–77.
17. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, et al. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000; 46:170–5.
18. Aigner T, Neureiter D, Muller S, et al. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113:136–43.
19. Abboud R, Pardi DS, Tremaine WJ et al. Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:550–3.
20. Macaigne G, Lahmek P, Locher C, et al. Microscopic colitis or functional bowel disease with diarrhea: a French prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1461–70.
21. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, et al. Defining clinical criteria for clinical remission and disease activity in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1875–81.
22. Nyhlin N, Wickbom A, Montgomery SM, et al. Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 963–72.
23. Kirby JA, Bone M, Robertson H, et al. The number of intraepithelial T cells decreases from ascending colon to rectum. *J Clin Pathol* 2003; 56: 158.
24. Pardi DS. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 78-85
25. Miehlke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short- term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1222–30.
26. Calabrese C, Fabbri A, Areni A, et al. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 809–14.
27. Fisher NC, Tutt A, Sim E, et al. Collagenous colitis responsive to octreotide therapy. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 300–1.
28. Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, et al. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 612–8.
29. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, et al. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53: 536–41.
30. Gentile NM, Khanna S, Loftus EV, et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with bismuth subsalicylate. *Gastroenterology* 2015;148: 483.
31. Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, et al. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 395–401.
32. Pardi DS, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001; 120: 1483– 4.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el síntoma predominante en pacientes con colitis microscópica?
 - a) Sangrado rectal
 - b) Pérdida de peso
 - c) Dolor abdominal
 - d) Incontinencia fecal
 - e) Diarrea acuosa
2. ¿Cuáles son los dos subtipos descritos de colitis microscópica?
 - a) Colitis eosinofílica y colagenosa
 - b) Colitis linfocítica y eosinofílica
 - c) Colitis colagenosa y linfocítica
 - d) Colitis pseudomembranosa y colagenosa
3. ¿Cuál es la recomendación de la Asociación Americana de Gastroenterología en relación con el número y sitio de biopsias durante la colonoscopía en pacientes en quienes se sospecha colitis microscópica?
 - a) 8 biopsias del colon completo
 - b) 5 biopsias del colon izquierdo
 - c) 5 biopsias del colon derecho
 - d) Biopsias en los cuatro cuadrantes cada 1-2 cm
 - e) 8 biopsias exclusivamente del colon sigmoides.
4. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea recomendado para la remisión clínica de la colitis microscópica?
 - a) Loperamida
 - b) Budesonida
 - c) Mesalazina
 - d) Adalimumab
 - e) Subsalicilato de bismuto

Escrutinio de cáncer colorrectal: estratificación del riesgo, modalidades de escrutinio y recomendaciones

Dr. Francisco García Ramírez¹

Dr. Jorge Alberto Blanco Figueroa²

Dra. Elba Torres Flores³

¹Servicio de Cirugía. Hospital General de Salubridad. Pachuca, Hidalgo

²Hospital General del ISSSTE. Pachuca, Hidalgo

³Hospital General de Zona # 1, IMSS. Pachuca. Hidalgo

PUNTOS CLAVE

- El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común entre los hombres y el segundo más frecuente entre las mujeres
- Está bien establecido que el cáncer colorrectal (CCR) se genera hasta en un 90-95% de lesiones premalignas como adenomas.
- La colonoscopia con polipectomía reduce la incidencia de CCR de un 75% a 90% realizarla cada 10 años es una opción aceptable para escrutinio del CCR a partir de los 50 años de edad en pacientes con riesgo promedio.
- Las pruebas fecales y otras modalidades de endoscopía e imagen pueden aplicarse, pero su utilidad varía de acuerdo con las características del paciente y sus factores de riesgo.
- Los grupos con mayor riesgo, como los familiares de primer grado con CCR o adenomas diagnosticados después de los 60 años de edad y los síndromes hereditarios de cáncer colorrectal requieren esquemas de vigilancia especialmente estrecha.

ascendente. Hay un incremento en la demanda de atención médica por enfermedades oncológicas con serias repercusiones económicas. La transición epidemiológica observada en los países en desarrollo como México, coloca a la población en la necesidad de enfrentar enfermedades transmisibles con mortalidad infantil y materna, al mismo tiempo que encarar enfermedades crónico degenerativas, como la diabetes mellitus y el cáncer. Por este motivo en el Sistema de Salud en México se han estandarizado los registros de casos de cáncer, lo que permitirá establecer mejores políticas como nación, que deriven en estrategias efectivas de prevención, detección temprana y manejo oportuno.

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común entre los hombres y el segundo más frecuente entre las mujeres (1). Para dimensionar el problema, debemos tomar en cuenta que México tiene una población de 128,632,000 habitantes, de los cuales 23,925,552 son mayores de 50 años. La tasa de incidencia de CCR es de 7.8 por 100,000 habitantes y la tasa de mortalidad es de 4.1 por 100,000 habitantes. Algunas neoplasias han aumentado en México, entre ellas el CCR, cuya mortalidad es mayor en el norte del país. En Hidalgo se demostró que el cáncer colorrectal es la quinta neoplasia diagnosticada mediante estudios de histopatología en el 2015. En los Estados Unidos de Norteamérica es la segunda causa de muerte. La sobrevida a 5 años es

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

En el siglo XXI, la mortalidad por neoplasias malignas ha mostrado una tendencia a la disminución en países desarrollados, mientras que en países en vías de desarrollo se muestra una clara tendencia

de 90% cuando la enfermedad se encuentra localizada y de 10% en la enfermedad invasiva. El 50-75% de los casos de CCR el esporádico, 10-30% es familiar y 10-15% es hereditario. Algunos factores de riesgo asociados al desarrollo de CCR son (3): Síndrome metabólico, tabaquismo, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, dieta (el riesgo incrementa 12-17% consumiendo 100 gr diarios de carne cocinada a elevadas temperaturas), enfermedad inflamatoria intestinal, edad mayor a 50 años, historia familiar o síndromes hereditarios.

El diagnóstico se efectua en estados avanzados en el 70% de los casos (4), lo que impacta en la sobrevida, ya que si el diagnóstico se hace en etapas tempranas la sobrevida es del 90% a 5 años, mientras que si se hace en etapas tardías la sobrevida es

de 10% a 5 años. Aproximadamente el 30% de los casos tienen factores de riesgo y 70% es de novo.

El desarrollo de un programa de salud efectivo requiere del conocimiento del programa, la recomendación del médico de primer contacto, la aceptación del paciente, una cobertura económica, la estratificación de riesgos, la disponibilidad de pruebas de pesquisa, el diagnóstico oportuno y el seguimiento adecuado.

En la detección temprana, las pruebas en población abierta asintomática con impacto en la sobrevida el programa debe incluir: Prevención primaria (dieta y estilo de vida), evaluación diagnóstica oportuna en individuos con sangre oculta en heces (SOH) positiva, y tratamiento oportuno (polipectomía y cirugía) tabla 1.

Tabla 1.

| Consideraciones | Adultos 50-75 años | Adultos 76-85 años | Adultos >85 |
|------------------------|---|--|--------------------------|
| Recomendación | SOH alta sensibilidad Sigmoidoscopia Colonoscopia Grado A | NO vigilancia Rutinariamente Grado C | NO vigilancia Grado D |
| Tiempo de seguimiento: | SOH alta sensibilidad anual Sigmoidoscopia 5 años + SOH Alta sensibilidad Colonoscopia cada 10 años | | |

MODALIDADES DE ESCRUTINIO

Está bien establecido que el CCR se genera hasta en un 90-95% de los casos de lesión premaligna o adenoma. Por ello, actualmente existen varios indicadores de calidad en colonoscopia y uno de ellos es la tasa de detección de adenomas. La finalidad de establecer programas de escrutinio es identificar neoplasias en etapas tempranas en pacientes asintomáticos. La prueba de escrutinio es de gran utilidad si es sensible para identificar sujetos verdaderos positivos (escrutinio positivo y enfermedad presente) y específica para detectar a los verdaderos negativos (escrutinio negativo y sin enfermedad). El principal objetivo del escrutinio no es sólo detectar cáncer de colon y recto tempranamente sino encontrar pólipos premalignos y removerlos, interrumpiendo así la historia natural de la secuencia adenoma-adenocarcinoma.

La primera prueba está enfocada al análisis de materia fecal e incluye guayaco, la prueba inmunológica fecal y la detección del ADN en heces.

La segunda fase consiste en exámenes estructurales que incluyen sigmoidoscopia flexible y colonoscopia, y en algunos casos el enema de bario con doble contraste y la colonografía tomográfica computarizada (10).

Una prueba ideal de escrutinio debe ser no invasiva, económica, reproducible y capaz de detectar lesiones premalignas con un alto riesgo de degeneración, así como cáncer colorrectal en fase inicial con una alta sensibilidad y especificidad. Desafortunadamente ninguna de las estrategias disponibles cumple estas características para el CCR. Las exploraciones endoscópicas son más efectivas, pero invasivas y caras, mientras que las pruebas de detección

de sangre oculta en heces logran una disminución modesta de la mortalidad por cáncer colorrectal.

PRUEBAS DE MATERIA FECAL

Prueba inmunológica fecal. Este método se utiliza desde 1970 aunque su comercialización no se inició sino hasta 1980. Comparada con la prueba de guayaco (gFOBT), la prueba inmunológica fecal (FIT) dispone de tecnología más avanzada que permite detectar la globina, una proteína que constituye el grupo de la hemoglobina humana. La FIT es más específica que la prueba de guayaco para la detección de sangre humana. Además, a diferencia de aquella, no arroja resultados falsos negativos en presencia de altas dosis de vitamina C, que bloquea la reacción de la peroxidasa. La globina es degradada por enzimas digestivas en el tracto gastrointestinal superior. La FIT siempre es más específica para la hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior por lo que su especificidad para CCR es mayor; además la FIT requiere menos muestras y menos manejo manual.

Recientemente, un gran número de pruebas FIT ha entrado en el mercado, aunque no están disponibles en todo el mundo. Esta prueba ha sido evaluada sólo con respecto a su capacidad para detectar la presencia de concentraciones de sangre ya encontradas por el laboratorio. La FIT no ha sido evaluada en estudios aleatorizados en los que el resultado de interés sea la mortalidad por cáncer colorrectal.

El espectro de beneficios, limitaciones y daños es similar al de gFOBT pero con mayor sensibilidad. Una ventaja de la FIT sobre gFOBT es que no requiere restricciones en la dieta. La calidad de esta prueba depende de un buen asesoramiento al paciente para que ésta sea de utilidad en el programa de escrutinio y pueda repetirse en caso de que el resultado sea negativo; si éste es positivo el paciente deberá someterse a colonoscopia. La recomendación general es realizarla anualmente en los adultos mayores de 50 años de edad con riesgo promedio.

ADN en materia fecal (sDNA). La presencia de alteraciones del ADN en la secuencia adenoma-cáncer es bien conocida y las células que contienen el ADN alterado son continuamente almacenadas o fijadas en el lumen intestinal y desechadas o eliminadas en las heces. La prueba de ADN tiene una alta sensibilidad. El ensayo prototípico consiste en un panel de marcadores que incluyen 21 mutaciones puntuales separadas en genes de *K-ras*, *APC* y *p53*, una prueba para *BAT-26*, y un marcador de análisis integral de ADN_(DIA).

La prueba de ADN fecal actualmente disponible en el mercado es de segunda generación e incluye el mismo panel de marcadores, pero con avances tecnológicos incorporados. Se requieren como mínimo 30 gramos de materia fecal para calificar la muestra como adecuada. La sensibilidad para CCR en varios estudios ha oscilado entre 52% y 91%, con especificidad de 93% a 97%. La baja sensibilidad informada en algunos estudios ha sido atribuida al mal manejo del DIA, ya que éste se degrada durante el transporte de muestras en el laboratorio; debido a este problema, la prueba de sDNA ha sido comparada con la baja sensibilidad del gFOBT en varios estudios prospectivos.

Las nuevas versiones tienen mejor sensibilidad que las habituales, aunque tiene algunas limitaciones: la primera tiene que ver con la detección de CCR y adenomas avanzados ya que la sensibilidad de la prueba se basa en un panel de marcadores que al parecer identifica a la mayoría pero no a todos los tipos del CCR. Por otra parte, el costo es mucho más alto que el de otras pruebas y la frecuencia con la cual debe repetirse es incierta. Finalmente, la relevancia clínica de una prueba genética positiva sin identificar la causa de la anormalidad se considera nula.

Es importante destacar que esta prueba es más sensible para identificar cáncer que adenomas avanzados, el panel de marcadores no identifica todos los cánceres y un resultado positivo exige el seguimiento con colonoscopia. La muestra fecal deberá ser puesta en un paquete especial que se coloca a temperatura de congelamiento por lo menos durante ocho horas antes del análisis. Si no se cumple este requisito, la muestra es descartada. Se debe tener en cuenta que el manejo es incierto si el resultado es positivo sin evidencia de lesiones avanzadas o cáncer, por lo que el seguimiento deberá ser efectuado por expertos, y estos pacientes generalmente requieren un plan diferente de abordaje y vigilancia. Persiste la polémica sobre la eficiencia de esta prueba y la mayoría de las guías y asociaciones concluye que las bases de datos que han sido mostradas son insuficientes para recomendar la prueba de sDNA para el escrutinio. No obstante, se han encontrado numerosas evidencias en las bases de información de las últimas revisiones, las cuales han concluido que ésta es una prueba de escrutinio. El intervalo de tiempo que se debería observar para practicar la prueba en pacientes con resultados normales es de 5 años, aunque su recomendación para uso rutinario es aún polémica (11).

ENDOSCOPIA DE COLON Y RECTO

Sigmoidoscopia flexible. Este procedimiento examina la mitad inferior del lumen del colon. El sigmoidoscopio estándar tiene una longitud de 60 cm y la prueba se puede realizar con gran variedad de instrumentos endoscópicos, incluyendo el colonoscopio. Se practica sin sedación y con una limitada preparación intestinal en comparación con la colonoscopia. La Sigmoidoscopia flexible (FSIG) se caracteriza por su alta calidad en los estudios de casos y controles y estudios de cohorte. La FSIG se ha asociado con una reducción de la mortalidad por CCR en un 60% a 80%. La eficacia de la sigmoidoscopia para la detección de adenomas depende de la calidad con la que se realice dicho estudio (11).

El sigmoidoscopio debe introducirse más de 40 cm, la calidad de la prueba también depende del manejo dado a los hallazgos endoscópicos. Se deben obtener biopsias de pólipos ya que esta información es indispensable para decidir el manejo del paciente. Los pacientes en quienes se descubran adenomas en la sigmoidoscopia deben someterse a colonoscopia. El intervalo apropiado luego de una sigmoidoscopia cuyo resultado es normal es incierto y puede extenderse hasta en 10 años. Las guías de escrutinio han recomendado un intervalo de 5 años si la FSIG es normal y 10 años si se le realizó colonoscopia.

En la preparación para la FSIG se utilizan enemas para la limpieza del tracto intestinal inferior obteniendo mejores resultados con la preparación por vía oral con fosfato de sodio. La ausencia de sedación puede ser una ventaja o una desventaja dependiendo de cada paciente; sin embargo, son más los pacientes que no están de acuerdo y se quejan de dolor, por lo que rehusan la repetición del procedimiento en el programa de escrutinio. Los elementos clave para mejorar la calidad de la prueba son: apropiado entrenamiento de los endoscopistas, inserción del sigmoidoscopio mayor de 40 cm, detección de adenomas con base en la edad y sexo de los pacientes y habilidad para tomar biopsias de adenomas sospechosos. Si el adenoma se detecta en sigmoides o recto, el paciente debe ser referido para colonoscopia. No se ha establecido el intervalo apropiado entre resultados normales y se recomienda la FSIG en escrutinio cada 5 años. La combinación de FSIG y gFOBT con o sin FIT se ha recomendado cada año, pero aún no se ha probado en escrutinio.

Colonoscopia. La colonoscopia es uno de los procedimientos más comunes en Estados Unidos

de Norteamérica, permite la inspección directa de la totalidad de la mucosa del colon; además de la resección endoscópica, que puede ser el tratamiento definitivo de ciertas lesiones precancerosas y algunas en etapas tempranas del cáncer. Los pacientes suelen ser sometidos a dieta líquida días antes de la prueba, lo que va seguido de la ingestión de soluciones o lavado con laxantes salinos para estimular los movimientos intestinales. La preparación intestinal es un elemento crítico en una fase aguda. No hay estudios prospectivos y controlados que hayan demostrado la reducción en la incidencia o mortalidad por CCR con este método diagnóstico aislado. Sin embargo, la colonoscopia se utiliza para evaluar los resultados positivos de otras pruebas de escrutinio con las que sí se ha demostrado una reducción de la mortalidad por CCR. El beneficio de la colonoscopia es que permite la exploración estructural completa del colon y el recto en una única sesión y la detección de pólipos colorrectales y CCR cuando se acompaña de biopsia y polipectomía. Todas las demás formas de escrutinio positivas exigen colonoscopia como segundo procedimiento. La colonoscopia tiene varias limitaciones; una de ellas es que requiere uno o más días de restricciones en la dieta y la limpieza por lavado intestinal; otra limitación es que se trata de un procedimiento invasivo, que además depende de las habilidades y destrezas del operador. La polipectomía no es eficaz para erradicar totalmente los pólipos, factor que ha sido implicado como causa hasta del 25% de los cánceres de intervalo, es decir, aquellos diagnosticados en el periodo comprendido entre dos colonoscopias de escrutinio.

La colonoscopia tiene morbilidad asociada, la más común es la hemorragia posterior a la polipectomía; el riesgo aumenta cuando los pólipos son más grandes y están localizados en el colon proximal; otra posible complicación es la perforación, cuyo riesgo se incrementa en los pacientes mayores y en presencia de enfermedad diverticular; se estima que ocurre en uno de cada 500 pacientes con estas características y en uno de cada 1,000 pacientes en estudios de escrutinio en general. También son frecuentes las complicaciones cardiopulmonares como arritmias cardiacas, hipotensión y desaturación de oxígeno asociadas fundamentalmente con la sedación.

La calidad en una colonoscopia depende de diversos factores: apropiado entrenamiento y experiencia por parte del operador; obtención de consentimientos informados donde figuren todos los riesgos de la colonoscopia; exploración comple-

ta incluyendo examen histológico y lavado intestinal; habilidad para la detección y resección de los pólipos; documentación de lesiones polipoides y métodos de resección; manejo apropiado de eventos adversos; adecuado seguimiento en caso de hallazgos histopatológicos; apropiada recomendación para la vigilancia o considerar el escrutinio con base en las guías. La colonoscopia con polipectomía reduce la incidencia de CCR de un 75% a 90%. La colonoscopia cada 10 años es una opción aceptable para escrutinio del CCR a partir de los 50 años en pacientes con riesgo promedio (12).

PRUEBAS DE IMAGEN DE COLON Y RECTO

Enema baritado con doble contraste (DCBE). En esta prueba se evalúa la superficie de la mucosa colónica en su totalidad con bario de alta densidad, distendiendo el colon con aire insuflado a través de un catéter flexible insertado en el recto. Se requiere preparación colónica con 24 horas de antelación con laxantes y dieta. No se precisa sedación para el estudio y el procedimiento tiene una duración de 20 a 40 minutos. El DCBE es utilizado desde 1997 por la American Cancer Society (ACS); sin embargo, no se han realizado estudios controlados que evalúen su eficacia como modalidad primaria en escrutinio y observar así la reducción de la mortalidad por CCR. El DCBE ofrece la oportunidad de hacer una exploración estructural completa a sujetos previamente sometidos a colonoscopia que falló o en caso de que ésta esté contraindicada.

DCBE tiene algunas limitaciones: requiere preparación colónica y los pacientes pueden experimentar dolor durante y después del procedimiento; la inadecuada preparación colónica puede alterar la sensibilidad y la especificidad de la prueba; y no es posible tomar biopsias o realizar polipectomía en el procedimiento. El DCBE sólo permite encontrar pólipos mayores de 6 mm, hallazgo que implica que el paciente sea sometido a colonoscopia. La baja sensibilidad para adenomas pequeños en comparación con la colonoscopia no tiene impacto alguno en la mortalidad por CCR. El DCBE es un procedimiento relativamente seguro con una tasa muy baja de perforación comparada con la colonoscopia (uno de 25,000 contra uno entre 1,000 – 2,000 pacientes). Los factores que pueden afectar la calidad de la prueba son la dificultad para evaluar el colon completo ante la falta de retención del bario o el colapso de segmentos del colon, la inadecuada preparación intestinal y la interpretación de la prueba.

El DCBE se debe practicar cada 5 años como prueba de escrutinio y su resultado positivo exigirá una colonoscopia subsecuente (12).

Colonografía tomográfica computarizada. La colonografía por tomografía computarizada, o colonoscopia virtual, aunque fue descrita por primera vez en 1994 y desde entonces ha tenido un rápido crecimiento y evolución debido en parte al gran desarrollo tecnológico, es considerada como una técnica diagnóstica relativamente nueva siendo la única alternativa actual a la colonoscopia óptica en el diagnóstico del cáncer colorrectal. La interpretación bifásica de las imágenes es necesaria para detectar las lesiones endoluminales, el estudio 3D endoluminal es más sensible, pero menos específico y el estudio 2D es más específico, pero menos sensible. Además, de evaluar los hallazgos endoluminales es muy importante valorar el segmento del colon donde se localiza y su distancia al margen anal, lo cual es de suma importancia para cirujanos y endoscopistas. Cuando se compara la eficacia de las colonoscopias virtual y óptica para identificar el segmento donde asienta el cáncer colorrectal la virtual es claramente más eficaz con una sensibilidad de 100%.

La colonoscopia virtual tiene alta sensibilidad para la detección de los carcinomas de colon, diagnosticando tanto los procesos neoplásicos previamente visualizados por colonoscopia óptica como los procesos neoplásicos no conocidos y neoplasias sincrónicas. Este alto rendimiento diagnóstico convierte a esta técnica en electiva después de una colonoscopia incompleta, sobre todo si es por cáncer colorrectal estenosante.

La colonoscopia virtual permite realizar la estadificación del cáncer colorrectal en un único estudio, evitando así radiación innecesaria. También hace posibles hallazgos extracolónicos, lo que refuerza la necesidad de realizar el estudio con contraste intravenoso en los pacientes sintomáticos. La colonoscopia virtual es una exploración necesaria en pacientes sintomáticos con contraindicación de o riesgo en colonoscopia.

Existe una relación directa entre el tamaño del pólipos y su morfología con el grado de displasia. La colonoscopia virtual tiene sensibilidad alta (semejante a la óptica) sobre todo en pólipos grandes y de mediano tamaño, lo que la hace muy útil en programas de cribado para descartar a los pacientes no patológicos que se beneficiarían de la no realización de la colonoscopia óptica.

La colonoscopia virtual es una prueba de mínima invasión para la exploración de colon y recto. El uso de tres y dos dimensiones facilita la detección de pólipos, en tanto, que las imágenes de dos dimensiones son más limitadas para la evaluación de estructuras extra colónicas. Para la prueba se precisa la preparación intestinal y la distensión gaseosa del colon, ambas esenciales para que ésta sea de buena calidad. El procedimiento dura sólo cerca de 10 minutos y no necesita de sedación, lo que permite que los pacientes se reincorporen a sus actividades el mismo día del estudio. Las limitaciones son, que la colonoscopia virtual no es muy conocida como prueba de escrutinio y la capacitación a profesionales es muy limitada; se espera que incremente el número de profesionales para que ésta sea parte del programa de escrutinio requiere de preparación intestinal y algunas restricciones en la dieta. El procedimiento exige una cuidadosa coordinación entre radiología y gastroenterología, pero el mismo día puede realizarse la polipectomía sin necesidad de nueva preparación intestinal. La realización temprana de la CTC aumenta la sensibilidad y la especificidad para la detección de pólipos. La CTC tridimensional estima mejor el tamaño de las lesiones y permite una medición más exacta de los pólipos lo cual resulta muy útil para la polipectomía. Esta prueba requiere de precisión en las medidas para definir y ser complemento de la práctica clínica. La calidad de la prueba depende de la preparación intestinal, la adecuada insuflación del colon y técnica para la obtención de imágenes, el adecuado entrenamiento de los profesionales e interpretación de las CTC en dos y tres dimensiones.

El manejo de los hallazgos de la CTC es una parte muy importante del programa de escrutinio; en todos los pacientes con uno o más pólipos mayores de 10 mm o con tres o más pólipos mayores de 6 mm deberá realizarse colonoscopia. El manejo de pacientes con menos de tres pólipos de los cuales los más grandes midan entre 6 y 9 mm es controversial, ya que la prevalencia de malignidad es muy baja. El manejo de pólipos de menos de 6 mm es incierto. La vigilancia por CTC evalúa la historia natural de los pólipos en cuanto a tamaño, lo cual es una gran ventaja (12).

RECOMENDACIONES DE ESCRUTINIO

- Personas asintomáticas sin antecedentes de cáncer colorrectal o adenomas, con riesgo

promedio (edad > 50 años, sin otros factores de riesgo): se recomienda hacer prueba anual de sangre oculta en heces o sigmoidoscopia flexible cada 5 años o ambas pruebas cada 5 años, enema de bario de doble contraste cada 5 años o colonoscopia cada 10 años.

- Personas asintomáticas sin antecedentes de cáncer colorrectal o adenomas, con familiar de primer grado (padre, hermano o hijo) con cáncer colorrectal o adenomas diagnosticados a la edad <60 años o dos parientes de primer grado a cualquier edad: se recomienda realizar colonoscopia cada 5 años, a partir de los 40 años o 10 años antes de la edad del familiar afectado más joven (lo que ocurra primero).
- Familiar de primer grado con cáncer colorrectal o adenomas diagnosticados a la edad > 60 años, o dos parientes de segundo grado con cáncer colorrectal: se recomiendan las mismas opciones que el riesgo promedio, pero comienzan a los 40 años de edad.
- Síndromes hereditarios de cáncer colorrectal: en los casos de poliposis adenomatosa familiar se recomienda referir para pruebas genéticas o cribado anual mediante sigmoidoscopia, comenzando a los 10-12 años de edad. En los casos de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis se recomienda referir para pruebas genéticas o colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años o 10 años más joven que la edad más joven de diagnóstico de cáncer colorrectal en la familia.
- Vigilancia: en personas con antecedentes personales de adenomas, el intervalo de vigilancia se recomienda de acuerdo con los hallazgos de la colonoscopia más reciente: 1-2 adenomas tubulares <1 cm de tamaño: colonoscopia a los 5 años; 3 o más adenomas: colonoscopia a los 3 años; adenomas avanzados (>1 cm, displasia de alto grado o elementos vellosos): colonoscopia a los 3 años; numerosos adenomas o un adenoma sésil resecado en piezas; examen de seguimiento normal (generalmente se considera que los pacientes con pólipos hiperplásicos de 5 años tienen un examen normal).
- En pacientes con antecedentes personales de cáncer colorrectal se recomienda realizar una colonoscopia antes de la operación o dentro de los 6 meses posteriores a la operación si existió obstrucción preoperatoria. Si es normal realizar una colonoscopia en 3 años, y luego en 5 años (13).

REFERENCIAS

1. Panamerican Health Organizaton. [homepage on the Internet]. Cancer in the Americas.Tamizaje de Cáncer Colorrectal en las Américas. 2017. Disponible en https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=8612&Itemid=270&lang=es
2. Decker K, Demers A, Nugent Z, et al. Reducing income-related inequities in colorectal cancer screening: lessons learned from a retrospective analysis of organized programme and non-programme screening delivery in Winnipeg, Manitoba. *BMJ Open* 2016; 6:e009470.
3. Ballesteros-Amozurrutia MA. Detección oportuna del cáncer colorrectal. En: Uscanga-Domínguez LF, editor. Setenta años de Gastroenterología en el Instituto Nacional de ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán: Los grandes temas del departamento. 1ra. Edición. México: Editorial Permanyer México; 2016: 273-282.
4. Gurza LI. Cáncer de colon: ¿Estamos listos para las modalidades de cribado? En: Uscanga-Domínguez LF, editor. Setenta años de Gastroenterología en el Instituto Nacional de ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán: Los grandes temas del departamento. 1ra. Edición. México: Editorial Permanyer México; 2016: 283-287.
5. Díaz L, Riquelme A, Caro L, et al. Colonoscopy quality criteria: A study with three Delphi rounds. A scoring initiative from Latin America. *Gastrointest Endosc* 2016; 83 (5 Suppl): AB549.
6. Rodríguez ML, Saénz R. Actualización en tamizaje de cáncer colorrectal Guiando las guías de los últimos años.: *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013; 43: 149-56.
7. Organización Mundial de Gastroenterología.Guias Prácticas de la Alianza Internacional para Cáncer Digestivo: Tamizaje del cáncer colorrectal. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/colorectal-cancer-screening-spanish-2007.pdf>
8. Rex D, Boland R, Domintz J, et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1016-1030.
9. Medina F, Suarez B. Escrutinio y vigilancia del cáncer colorrectal, *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75 (Suppl 2):131-137.
10. Castells A. Utilidad de las pruebas fecales en el cribado del cáncer colorrectal, *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37 (Supl 3):71-76.
11. De Lazo y de Molina S, Marco Domenech SF, Casanovas Felius E. Utilidad de la colonografía por tomografía o colonografía virtual. *An Radiol Mex* 2016; 15: 177-193.
12. American Cancer Society/US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer/American College of Radiology (ACS/USMSTF/ACR). Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:130-60.
13. Davila RE, Rajan E, Baron TH, et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance *Gastrointest Endosc* 2006; 63:546-57.

AUTOEVALUACIÓN

1. Todos los siguientes con factores de riesgo asociados para cáncer colorrectal son, excepto:
 - a) Factores dietéticos (el consumo de más de 100 gr diarios de carne roja incrementa el riesgo 12-17 % más consumiendo 100 gr diarios, consumir carne cocinada a elevadas temperaturas)
 - b) Enfermedad inflamatoria intestinal
 - c) Edad mayor 50 años = riesgo promedio
 - d) Historia familiar
 - e) Consumo elevado de fibra en la dieta
2. Las modalidades de escrutinio para cáncer colorrectal incluyen las siguientes, excepto:
 - a) SOH
 - b) PET
 - c) Sigmoidoscopia flexible
 - d) Colon por enema
 - e) Colonoscopia
3. ¿En qué porcentaje la colonoscopia con polipectomía disminuye el riesgo de cáncer colorrectal?
 - a) 10-20%
 - b) 30-45%
 - c) 55-65%
 - d) 75-90%
 - e) 100%
4. ¿Cómo se sugiere hacer la vigilancia en personas portadoras de adenomas la sugerencia de vigilancia?
 - a) 1-2 adenomas tubulares <1 cm de tamaño: colonoscopia a los 5 años
 - b) 3 o más adenomas: colonoscopia a los 3 años
 - c) Adenomas avanzados (>1 cm, displasia de alto grado o elementos vellosos): colonoscopia a los 3 años
 - d) Todos los anteriores
 - e) Ninguno de los anteriores

Isquemia mesentérica aguda y crónica

Dr. Andrés Márquez Acosta¹

Dr. Andrés Márquez González²

Dr. Arsenio Torres Delgado³

¹Sociedad Española de Beneficencia de Pachuca, A.C.

²Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

³Hospital General de Tulancingo SSA
IMSS Hospital General de Zona #6, Tepeji del Río

PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico oportuno de la isquemia intestinal es importante, debido a que la mortalidad aumenta de manera significativa una vez que se produce el infarto intestinal.
- En este padecimiento, Inicialmente el dolor es intenso, pero los hallazgos físicos son mínimos.
- La exploración quirúrgica es a menudo la mejor medida de diagnóstico para los pacientes con hallazgos peritoneales claros.
- En otros casos puede estar indicada la angiografía mesentérica o angiotomografía o la resonancia magnética nuclear.
- Las opciones de tratamiento son embolectomía, revascularización y resección.

clínica y sus posibilidades de supervivencia son inversamente proporcionales al retraso en el diagnóstico. El mejor conocimiento de este padecimiento, el incremento en la expectativa de vida y el desarrollo de los procedimientos intervencionistas han aumentado el número de casos tratados. Sin embargo, la evidencia es escasa, por lo que dificulta la estandarización de su manejo.

La isquemia intestinal fue descrita en el siglo XV en Florencia por Beneviene. En 1875 Litten describió la isquemia mesentérica aguda y sus cambios anatómicos en animales. En 1894 Councilman describió la isquemia mesentérica crónica. En 1895 Elliot describe la trombosis venosa mesentérica, que no fue aceptada como entidad independiente hasta 1936. En 1958 Ende publicó en la *New England Journal of Medicine* “*Infarction of the bowel in cardiac failure*”, hablando por primera vez de la isquemia mesentérica no oclusiva.

En la actualidad, la isquemia intestinal presenta una incidencia del 1-2% de las enfermedades gastrointestinales, de los cuales hasta el 1% de los casos dan datos de abdomen agudo. Representa 1 de cada 1000 ingresos hospitalarios en los EEUU y hasta el 5% de la mortalidad hospitalaria. Existe un reciente aumento de la incidencia que se ha informado 8.6/100,000 personas al año, probablemente en relación al aumento de la edad de la población, diagnosticándose más frecuentemente

INTRODUCCIÓN

La isquemia intestinal es una condición clínica que aparece cuando el flujo sanguíneo del territorio mesentérico es insuficiente para satisfacer los requerimientos del intestino. Es un padecimiento que afecta principalmente a pacientes mayores de 60 años de predominio en sexo masculino, representando de manera progresiva una mayor cantidad de ingresos hospitalarios, su frecuencia es baja, pero con mortalidad elevada, es una urgencia cuyo diagnóstico requiere una alta sospecha

de manera preoperatoria con la realización de estudios de imagen (Figura 1).

FISIOPATOLOGÍA

La irrigación del intestino delgado y grueso se efectúa básicamente en tres ramas directas de la aorta abdominal: 1) Tronco celiaco; 2) arteria mesentérica superior, y; 3) arteria mesentérica inferior. Dichos vasos tienen múltiples ramas interconectadas entre sí, dando una circulación adecuada a los diversos órganos, los sitios anatómicos en donde se anastomosan los tres vasos anteriormente citados, dan origen a la arteria gastroduodenal, pancreático duodenal, gastroepiploicas, ileocólicas, arcadas, yeyunales e ileales, la arteria marginal de Drummond, el arco de Riolano, así como varias otras, teniendo en cuenta que pueden existir variantes anatómicas. Por lo tanto, dependiendo del sitio de la obstrucción vascular es la magnitud del área intestinal afectada.

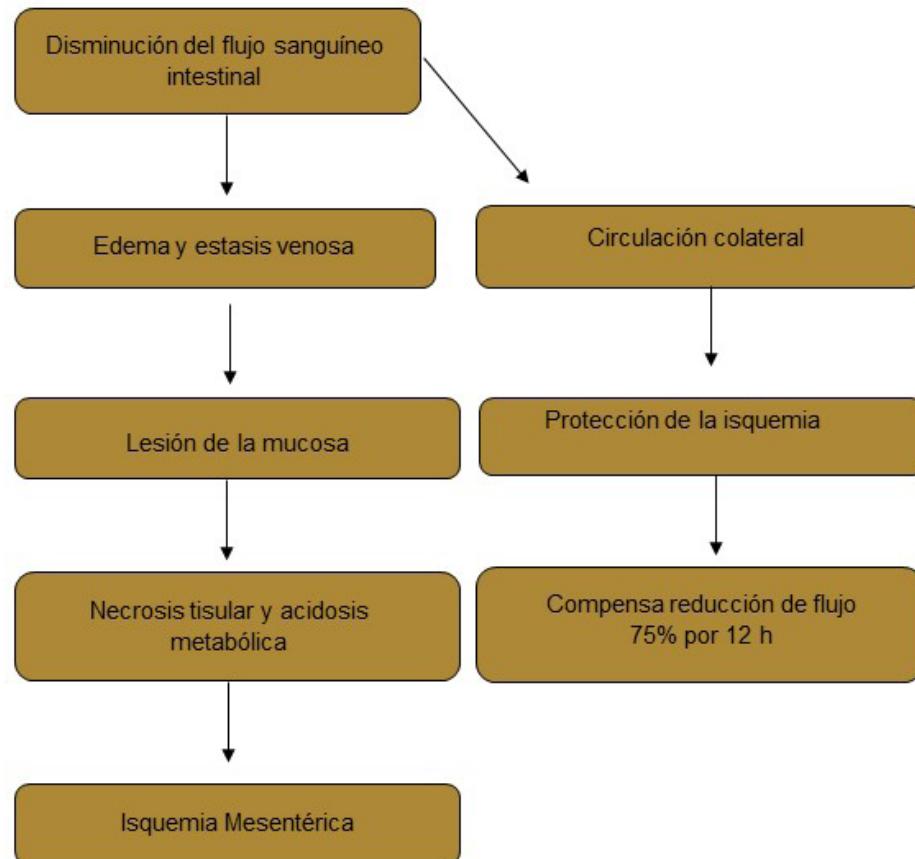
La isquemia intestinal produce cambios a nivel celular que dependen de su grado y duración;

siendo evidentes entre los cinco y diez minutos del episodio con daño capilar, edema entre las células y membranas basales, necrosis del epitelio a nivel de mucosa, acumulación de fibrina, células inflamatorias y bacterias, hemorragia en submucosa con evolución a necrosis y perforación. Cuando los cambios isquémicos duran más de seis horas los cambios son irreversibles. La revascularización exitosa puede producir falla orgánica múltiple (Figura 1).

La fase de reperfusión se inicia cuando la sangre oxigenada penetra en los tejidos isquémicos lo cual sucede al producirse la lisis parcial de los émbolos o trombos o la revascularización. La revascularización produce un flujo vascular rico en toxinas que pueden ocasionar falla orgánica múltiple. Los mediadores vasoactivos y las endotoxinas bacterianas pasan del intestino isquémico a la cavidad peritoneal produciendo cambios isquémicos a nivel cardiaco, choque séptico e insuficiencia renal aguda, lo cual en muchas ocasiones produce la muerte del individuo.

El embolismo de la arteria mesentérica superior representa el 55% de todos los casos y es

Figura 1.



susceptible a episodios embólicos debido a su calibre y a la bifurcación de la aorta en un ángulo muy cerrado. La arteria mesentérica inferior raramente sufre fenómenos embólicos por su diámetro más reducido, y el tronco celiaco por que se bifurca de la aorta en un ángulo recto. El factor de riesgo para el embolismo arterial mesentérico incluye émbolos que se originan principalmente en las cavidades izquierdas del corazón y las arritmias son el factor precipitante más común y con menor frecuencia la cardioversión o el cateterismo cardiaco. El 15% de los émbolos se impacta en el origen de la arteria mesentérica superior, mientras que la mayoría lo hace entre los 3 y 10 centímetros siguientes pasando el origen de la arteria cólica media.

La trombosis arterial mesentérica es responsable del 15% de la isquemia mesentérica aguda, aparecen generalmente sobre estenosis preexistentes cerca de la arteria mesentérica superior o del tronco celiaco, generalmente con datos de arteroesclerosis difusa y casi el 30% presenta una historia sugestiva de isquemia mesentérica crónica que incluye dolor

postprandial, mala absorción y pérdida de peso antes del episodio agudo.

La trombosis mesentérica no oclusiva explica 20 al 30% de todos los casos y se debe a vasoconstricción mesentérica, que se presenta en estados de hipoperfusión (choque), en especial en pacientes con lesiones ateromatosas. Los fármacos vasoconstrictores, los diuréticos y los digitálicos pueden contribuir a la isquemia mesentérica no oclusiva.

La trombosis venosa mesentérica, que causa entre 5 y 10% de los casos, puede clasificarse con finalidades terapéuticas en forma aguda, crónica y asintomática; se presentan con mayor frecuencia en los pacientes entre 45 y 60 años, que son los de mejor pronóstico y su diagnóstico con los estudios actuales puede efectuarse hasta en un 80% de los pacientes y tiene como factores de riesgo síndrome de hipercoagulabilidad, hipertensión portal, infecciones abdominales, perforación de víscera hueca, pancreatitis y trauma, coexistiendo en un gran porcentaje más de uno de estos factores (1) (tabla 1 y tabla 2).

Tabla 1. Factores predisponentes de isquemia intestinal

| | |
|------------------------------|---|
| Embolia (55% de los casos) | Arritmia cardiaca (fibrilación auricular) Disquinesia miocárdica Prótesis valvular Cardioversión Cateterismo cardiaco Infarto de miocardio reciente Embolismo previo/simultáneo |
| Trombosis (15% de los casos) | Antecedentes accidentales vasculares <ul style="list-style-type: none"> • Coronario • Cardiovascular • Periférico Edad avanzada Situaciones de bajo gasto cardíaco Diabetes Hipercolesterolemia Hipertensión Insuficiencia cardíaca congestiva Estados de hipercoagulabilidad Vasculitis Aneurisma aórtico/mesentérico Trauma |
| No oclusiva (30% de casos) | Choque cardiogénico Choque hipovolémico Insuficiencia cardíaca congestiva Edema agudo de pulmón Insuficiencia aórtica Cirugía cardíaca/ abdominal Diálisis Fármacos vasoconstrictores |

| | |
|--------------------------------|--|
| Estados de hipercoagulabilidad | Mutación factor V Leiden Deficiencia antitrombina III Hiperfibrinogemia Síndromes antifosfolípidos Deficiencia proteína S Deficiencia proteína C Embarazo/Tratamiento hormonal Neoplasias |
| Síndromes de hiperviscosidad | Síndromes mieloproliferativos Anemia drepanocítica |
| Infección /Inflamación | Pancreatitis Apendicitis Diverticulitis Absceso intraabdominal |
| Hipertensión portal | |
| Trauma | |

EPIDEMIOLOGÍA

La isquemia aguda ocupa no más del 0.2% de admissions en los servicios de urgencias y la isquemia crónica tiene una frecuencia de 7 a 23 personas por millón. La isquemia colónica se encuentra más frecuentemente en el lado izquierdo. De las diferentes causas de isquemia intestinal 50% es por embolismo, 25% por trombosis 15% no oclusiva y 10% por trombosis venosa en la variedad aguda.

CLASIFICACIÓN

La forma clínica de isquemia intestinal engloba tres condiciones clínicas bien diferenciadas: a) Isquemia mesentérica aguda, b) isquemia mesentérica crónica y, c) colitis isquémica.

Las clasificaciones se dan en base al factor desencadenante pudiendo ser por tiempo (agudas y crónicas), por segmento afectado (intestinal o colónica), por etiología (embólica, trombótica arterial, venosa y no oclusiva) y por causa (mecánica, farmacológica, hematológica, endocrina, vascular, arteritis o vasculitis).

SIGNS Y SÍNTOMAS

En la isquemia mesentérica aguda los síntomas que más frecuentemente se presentan son el dolor abdominal que es súbito y severo, a veces acompañado de náusea o vómito. En la isquemia mesentérica

crónica el dolor suele presentarse en los 45-60 minutos posteriores a la ingesta de alimentos, es de duración variable y puede acompañarse de náusea, vómito, diarrea y pérdida de peso.

La manifestación temprana distintiva de la isquemia mesentérica es el dolor intenso con hallazgos físicos mínimos. El abdomen permanece blando, con dolor a la palpación leve o nulo. Puede haber taquicardia leve. Más adelante, a medida que se produce la necrosis, aparecen signos de peritonitis con intenso dolor a la palpación abdominal, defensa, rigidez y ausencia de peristalsis. Puede presentarse sangrado en las heces cada vez más notorio a medida que progresa la isquemia. Se presentan los signos habituales de shock, que frecuentemente son seguidos de muerte. El comienzo súbito del dolor sugiere una embolia arterial, aunque no es diagnóstico, mientras que el comienzo gradual es típico de la trombosis venosa. Los pacientes con antecedentes de malestar abdominal postprandial (que sugiere angina intestinal) pueden tener trombosis arterial.

Isquemia intestinal aguda. El cuadro clínico dependerá de la etiología, siendo la producida por *embolismo* la que presenta manifestaciones clínicas más características como son el dolor abdominal intenso, habitualmente localizado en cuadrante superior derecho o peri umbilical, vómito, la intensidad del dolor en un inicio no acorde con los hallazgos a la exploración. Al evolucionar el cuadro

se presenta diaforesis, diarrea melénica, cambio en los exámenes de laboratorio incluyendo cifras de amilasa baja en un inicio y posteriormente elevación de la misma, al presentarse el infarto mesentérico el pronóstico es muy grave.

El cuadro clínico desencadenado por *trombosis* habitualmente es de tipo insidioso con dolor de tipo cólico, puede sugerir obstrucción intestinal, presencia de distensión abdominal, vómito, evacuaciones sanguinolentas, datos de hipovolemia y hemoconcentración con cambios importantes en los leucocitos, fiebre y datos de sepsis (2).

Colitis isquémica crónica: El cuadro clínico es insidioso pero progresivo, con dolor, distensión, diarrea y presencia de evacuaciones con sangre siendo su repercusión más grave necrosis y perforación (3).

DIAGNÓSTICO

Los antecedentes y el cuadro clínico pueden sugerir la posibilidad diagnóstica, cuando acuden por dolor abdominal se solicitan exámenes de laboratorio habituales en pacientes con abdomen agudo (biometría hemática, química sanguínea entre otros) pudiendo encontrar incremento en hemoglobina y hematocrito, leucocitosis, acidosis metabólica, de acuerdo al estadio incremento de las cifras de amilasa, deshidrogenasa láctica, dímero-D creatinina fosfocinasa o fosfatasa alcalina, dichos parámetros pueden ser comunes a otras condiciones clínicas intra-abdominales como pancreatitis, diverticulitis aguda, obstrucción intestinal o incluso colecistitis por lo que es muy relevante tener un elevado índice de sospecha clínica para esta entidad, considerando siempre los factores de riesgo, los datos de la exploración física abdominal y tener en cuenta que en pacientes con isquemia no oclusiva pueden presentarse sin dolor, y en pacientes ancianos el cuadro puede no ser muy florido.

Los estudios radiográficos simples de abdomen pueden ser inespecíficos incluso en un estadio inicial, estos estudios pueden ser normales pero su utilidad es para excluir otras causas de dolor abdominal que, para confirmar el diagnóstico de isquemia mesentérica aguda, hasta el 25% de estos pacientes tienen una radiografía de abdomen completamente normal, siendo el ileo adinámico una de las primeras alteraciones que se pueden presentar. El "signo de la huella" (edema y hemorragia intramural) se presenta en casos avanzados al igual que la neumatosis de la pared intestinal y

gas en el sistema portal y son indicadores de mal pronóstico.

Los estudios de ultrasonido Doppler pueden ser utilizados y permiten documentar la existencia de estenosis proximal a la arteria mesentérica superior o del tronco celiaco con una especificidad del 95% pero con sensibilidad del 85%, tienen limitaciones como son que únicamente las porciones proximales de los vasos mayores pueden ser explorados de manera más eficaz, el observar una obstrucción vascular no establece con seguridad el diagnóstico ya que puede estar presente en pacientes asintomáticos, el flujo de los vasos mesentéricos es muy variable lo que hace difícil su interpretación y en los casos de isquemia mesentérica no oclusiva no suelen ser diagnosticados por éste método (4).

La tomografía computarizada de abdomen habitualmente reporta una combinación de hallazgos para establecer el diagnóstico como son la neumatosis intramural, gas en el territorio venoso mesentérico portal y falta de realce con el contraste intravenoso, existen datos de menor relevancia como son engrosamiento de la pared, congestión de las venas mesentéricas. Así mismo, sirve para excluir patologías de origen no vascular. Existen alternativas como la tomografía computarizada helicoidal o la tomografía helicoidal angiográfica que dadas su resolución pueden aumentar más hacia el sitio de la obstrucción y vascularidad intestinal (5).

La resonancia magnética nuclear, con una elevada especificidad para detectar estenosis u oclusión ya sea de la arteria mesentérica superior o una trombosis de vena mesentérica, no útil en formas no oclusivas.

La angiografía mesentérica con una sensibilidad de 90% y especificidad de 100%, permite la perfusión intra-arterial de agentes vasodilatadores o sustancias trombolíticas, además de proporcionar imagen de la vascularidad de la región. Algunos inconvenientes es que en pacientes críticos sólo se debe efectuar el estudio cuando el paciente se encuentra estable, la ausencia de un radiólogo experto o datos francos de peritonitis ya que esto solo retrasaría el tratamiento quirúrgico. La misma situación se aplica a la angioresonancia y a la angiotomografía ya que, si bien nos dan una idea de la morfología vascular, se requiere de personal capacitado.

La laparoscopía puede ser de utilidad en la trombosis mesentérica venosa, sobre todo en el paciente de la tercera edad con dolor abdominal de origen

oscuro y cambios en los estudios de laboratorio, esto debe ser llevado a cabo por un experto y tener en cuenta que el incremento en la presión intraperitoneal pudiera agravar el cuadro.

La endoscopía proximal es realizada con frecuencia, pero sólo en un porcentaje muy bajo se encuentra la presencia de ulceraciones no relacionadas con causas frecuentes. La colonoscopía es el procedimiento de elección para el diagnóstico de la colitis isquémica, es importante que cuando existe esta patología de larga duración puede ser confundida con enfermedad inflamatoria intestinal.

TRATAMIENTO

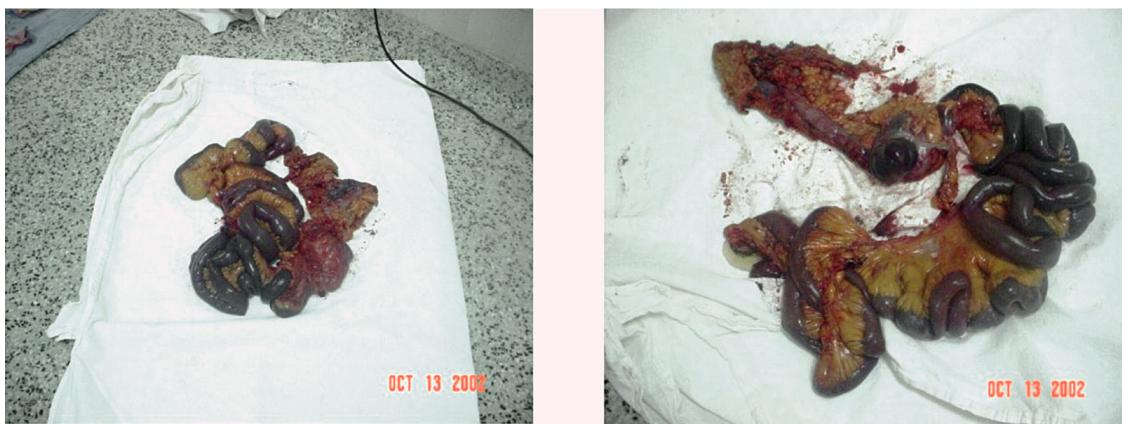
El tratamiento dependerá de la causa de la obstrucción de la luz vascular, pero de inicio el manejo es

la estabilización hemodinámica, la corrección de acidosis metabólica, la descompresión abdominal con colocación de sonda nasogástrica (figura 2), la antibioticoterapia incluyendo protección para infección contra anaerobios y tratar la trombosis con heparina, uso de sustancias vasodilatadores por vía intravenosa, o cateterismo arterial percutáneo. El tratamiento quirúrgico evalúa la viabilidad del intestino, tomando en cuenta su color, peristalsis, latido arterial de los grandes vasos, tono y temperatura, con el objetivo de repermeabilizar la luz del vaso, completando la exploración con Doppler arterial intraoperatoria y en su caso, haciendo resección del intestino necrosado valorando anastomosis de primera intención o protegiendo mediante estomas temporales y el manejo posterior en base a la presencia o no de sepsis abdominal (figura 3). El manejo con vasodilata-

Figura 2.



Figura 3. Resección de yeyuno y hemicolectomía por trombosis mesentérica



dor, por ejemplo, con papaverina se ha mencionado dando mejores resultados en la isquemia mesentérica no oclusiva. Las técnicas de revascularización suelen prolongar la duración de la intervención y llevan el riesgo de trombosis e infección.

En el caso de isquemia mesentérica no oclusiva debe de corregirse el factor desencadenante para mejorar la perfusión intestinal, empleándose vasodilatadores (casos sin peritonitis) debe de monitorizarse al paciente.

En el caso de trombosis venosa mesentérica el tratamiento dependerá de la presencia o ausencia de síntomas, pudiéndose manejar con anticoagulación mantenida de tres a seis meses, uso de heparina en casos sintomáticos sin peritonitis y posteriormente, cumarínicos. En todos los casos quirúrgicos el manejo del paciente debe de efectuarse en una unidad de cuidados intensivos con control de la acidosis metabólica, desequilibrio hidroelectrolítico, identificar y manejar el síndrome de revascularización ya que puede evolucionar a isquemia persistente e incluso isquemia intestinal.

En caso de isquemia intestinal crónica el tratamiento está encaminado a evitar un infarto intestinal agudo. En pacientes asintomáticos con alto riesgo quirúrgico se puede realizar una angioplastia percutánea contando con el personal idóneo, no estando indicada en caso de grandes estenosis calcificadas o si se asocian otras lesiones vasculares. Incluso pueden ser útiles las endoprótesis vasculares (stents). En los pacientes sintomáticos se pueden efectuar derivaciones, reimplantación directa de la arteria mesentérica superior o en una prótesis aortica si no existen contraindicaciones. La endarterectomía permite desobstruir las arterias dependiendo del sitio, localización y número de estenosis.

La tasa de complicaciones en la isquemia mesentérica aguda supera el 70%, siendo la más frecuente neumonía, insuficiencia renal, en algunos casos intubación prolongada con uso de traqueostomía, complicaciones cardiovasculares, ileo postoperatorio prolongado, hemorragia gastrointestinal, infecciones, colecistitis acalculosa y accidentes vasculares cerebrales (6).

PRONÓSTICO

En casos agudos el pronóstico es grave y los resultados están en relación con la oportunidad quirúrgica. En caso de embolia con manejo de revascularización en las primeras horas y sin necesidad de resección intestinal, existe una mejor

sobrevida. En los casos de trombosis el pronóstico en general es malo, si la intervención se efectúa durante las primeras 24 horas se reporta un 20% de éxitos y en los casos que fueron intervenidos después de 24 horas la mortalidad fue del 90%.

CONCLUSIONES

La isquemia intestinal resulta de una condición clínica que aparece cuando el flujo sanguíneo del territorio mesentérico es insuficiente para satisfacer los requerimientos del intestino, tanto de oxígeno como los nutrientes necesarios para mantener su integridad. Existen tres formas clínicas bien diferenciadas: Isquemia mesentérica aguda, isquemia mesentérica crónica y colitis isquémica. La isquemia mesentérica aguda al afectar a la arteria mesentérica superior tiene repercusiones a nivel de intestino delgado y colon derecho, y puede presentarse como problema arterial (embolia, trombosis e isquemia no oclusiva) o venoso. Todas estas alteraciones llevan un riesgo vital para el paciente por lo tardío del diagnóstico, cuando ya existe necrosis intestinal. Siempre debe existir una sospecha clínica para un diagnóstico precoz y hacer uso de los estudios de imagenología con los que se cuenta en la actualidad (radiografías simples, ultrasonido Doppler, tomografía, resonancia magnética) cuando las condiciones clínicas del paciente lo permitan. La hipovolemia y el bajo gasto que aparecen frecuentemente en el paciente crítico deben de ser manejados de manera agresiva. Pueden usarse sustancias como la papaverina intraarterial desde el preoperatorio e incluso de acuerdo al tipo de isquemia (por ejemplo, crónica) puede manejar hasta por seis meses a más. Los pacientes candidatos a cirugía deben de valorarse de acuerdo al grado de isquemia, cirugía de revascularización o en su caso resección del tejido necrótico, incluso llegando a efectuarse "second look" cuando exista intestino de dudosa viabilidad en una primera intervención y evitar secuelas como el síndrome de intestino corto al efectuar resecciones masivas. Los enfermos crónicos son candidatos a revascularización y manejo médico.

REFERENCIAS

1. Lorenzo de la Garza Villaseñor: Transtornos vasculares intestinales: Fisiopatología Quirúrgica del Aparato Digestivo, Editorial el Manual Moderno; 2012;276-286.
2. Shraim MM, Zafer, MH, Rahman GA: Acute occlusive mesenteric ischemia in high altitude of southwestern region of Saudi Arabia. Ann Afr Med 2012; 11:5-10.
3. Kazuai T, Yamasaki M, Abe K, et al: Non- obstructive mesenteric ischemia: a potentially lethal complication after cardiovascular surgery: report of two cases. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2012;18:56-60.
4. Abu Rahma AF, Stone PA, Srivastava M, et al: Mesenteric/ celiac duplex ultrasound interpretation criteria revisited. J Vasc Surg 2012;55:428-436.
5. Mazzei MA, Mazzei FG, Marrelli D, et al: Computed tomographic evaluation of mesentery: diagnostic value in acute mesenteric ischemia. J Comput Assist Tomogr 2012;36:1-7.
6. Guía de Práctica Clínica CENETEC: Tratamiento Quirúrgico del Infarto e Isquemia Intestinal en el segundo y tercer nivel de atención, Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica ISSSTE-358-10. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/358-10_Isquemia_Intestinal_ISSSTE-358-10_Infarto_e_Isquema_Intestinal_-_GRR_xCorregidax.pdf

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué significa el término de isquemia intestinal?
 - a) Una alteración en la absorción de nutrientes
 - b) Falta de motilidad adecuada intestinal
 - c) Un desequilibrio en la absorción de líquidos
 - d) Una reducción del flujo sanguíneo a nivel intestinal
 - e) Una patología exclusiva del intestino delgado
2. ¿De qué manera se puede clasificar la isquemia intestinal?
 - a) De acuerdo con el tiempo de presentación, segmento afectado y etiología
 - b) Intermitente y localizada
 - c) En cuanto a las alteraciones del tránsito intestinal que produce
 - d) Por la pérdida de peso y síndromes de mala absorción
 - e) Por la edad y grado nutricional del paciente
3. Menciona tres patologías que pueden ocasionar isquemia intestinal crónica:
 - a) Infección, trauma y neoplasias
 - b) Ateroesclerosis, enfermedades autoinmunitarias, diabetes mellitus
 - c) Diuréticos, pseudoefedrina, coma hiperosmolar
 - d) Derivación cardiopulmonar, cocaína, fármacos vasoconstrictores
 - e) Pancreatitis, cirugía aortica, endoscopía colonica
4. En base a la etiología, la isquemia intestinal puede ser...
 - a) Aguda o Crónica
 - b) Intestinal o Colónica
 - c) Embólica, Trombótica, Arterial, Venosa y No Oclusiva
 - d) Mecánica, farmacológica, hematológica, endocrína
 - e) Invasiva o no invasiva
5. ¿Cuál de los siguientes datos integran el cuadro clínico de la isquemia intestinal aguda?
 - a) Dolor abdominal súbito e intenso con datos clínicos no acordes con la sintomatología
 - b) Dolor postprandial y desnutrición
 - c) Presentación insidiosa, progresiva con dolor distensión y diarrea
 - d) Diarrea aguda con moco y sangre
 - e) Presencia de fiebre, vómito y diarrea

Pancreatitis aguda: marcadores pronósticos y tratamiento

Dra. Andrea Soriano Ríos¹

Dr. Mario César Peláez Luna²

¹Departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” Ciudad de México, México

²División de Investigación, Facultad de Medicina UNAM

Departamento de Gastroenterología e Instituto Nacional de Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico de pancreatitis aguda (PA) requiere de la presencia de dos de las siguientes características: 1) dolor abdominal consistente con PA; 2) elevación de enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa) tres veces por encima del límite superior normal; o 3) características confluientes con PA en estudios de imagen.
- La PA se clasifica en aguda leve, moderadamente severa o severa, en base a la presencia, ausencia y duración de falla orgánica, así como de complicaciones locales o sistémicas.
- La importancia de los sistemas de predicción de severidad en pacientes con PA radica en que se ha observado que el pronóstico y la supervivencia mejoran con un diagnóstico temprano de la gravedad y mediante la identificación de pacientes en riesgo.
- El manejo de la PA en la sala de urgencias se basa en tres pilares: 1) resucitación hídrica; 2) manejo del dolor (analgesia); y 3) soporte nutricional.
- El tratamiento posterior debe incluir una adecuada evaluación pronostica, la investigación de la etiología y el manejo de complicaciones.

La incidencia anual de pancreatitis aguda (PA) es de 13-45 por cada 100,000 personas (1). Pese a que se considera uno de los motivos gastrointes-

tinales más comunes de visita a salas de urgencia, existen escasos reportes sobre la epidemiología de la enfermedad en México. En 1999 el Instituto Nacional de Estadística (2) (INEGI) publicó que la PA ocupaba el lugar número 20 de las causas de mortalidad en el país, que equivale a 0.5% de las muertes anuales. En los años 2003 y 2004 se colocó en el lugar número 17 de mortalidad reflejando un aumento en la incidencia de la enfermedad (3). A nivel mundial la mortalidad reportada es de alrededor del 2% (4).

La etiología biliar representa el 40% de las causas de PA (5) seguida de la pancreatitis alcohólica con un 30%. Existen otras causas como la hipertrigliceridemia/hipercalcemia, consumo de ciertas drogas/medicamentos, así como enfermedades autoinmunes e infecciones que se presentan en <5% (6). Se han descrito diversas mutaciones y polimorfismos genéticos causantes de PA y pancreatitis crónica (PC), dentro de los más frecuentes se encuentran aquellas que ocurren en el gen del tripsinógeno catiónico (PRSS1), gen inhibidor de la serina proteasa Kazal tipo 1 (SPINK1), gen regulador de conductancia de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), quimotripsina C, el receptor de calcio y el gen de la claudina-2 (7). Otros factores de riesgo incluyen la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

(CPRE), que se asocia a un riesgo aproximado de 5-10% de desarrollar PA (6); el tabaquismo por su parte actúa como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PA (8-10) (riesgo relativo (RR) de 2.29, 95% IC 1.63-3.22) (10). Este riesgo se cuadriplica en los pacientes con tabaquismo intenso e ingesta de alcohol de más de 400 gr mensuales (RR 4.12, IC 1.98-8.60) (9).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PA requiere de la presencia de dos de las siguientes tres características: 1) dolor abdominal consistente con PA (dolor de inicio súbito y persistente, intenso, en epigastrio generalmente irradiado hacia la espalda); 2) elevación de enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa) tres veces por encima del límite superior normal; y/o 3) características concluyentes con PA en estudios de imagen como tomografía computarizada contrastada (TAC), resonancia magnética (RM) o ultrasonografía transabdominal (USG) (11, 12).

El 80% de los episodios de PA suelen ser leves

y los pacientes son egresados en promedio de 7 a 10 días; el 20% de los casos considerados graves se asocia a una mortalidad cercana al 50% (17) así como a complicaciones importantes que incrementan la morbilidad, días de estancia hospitalaria y costos de atención. Es por esto que gran parte de la investigación en PA esta enfocada a la búsqueda de marcadores que permitan un pronóstico y estratificación de gravedad adecuada, y tratamiento temprano de casos graves, con el objetivo de disminuir complicaciones, mortalidad y costos.

DEFINICIÓN DE GRAVEDAD

La clasificación de Atlanta es la que se utiliza para definir a la PA grave. La revisión de esta, recientemente publicada (13), proporciona definiciones clínicas y radiológicas de severidad dividiéndola en tres categorías: 1) pancreatitis aguda leve; 2) moderadamente severa; y 3) severa en base a la presencia o ausencia, así como a la duración de falla orgánica y complicaciones locales o sistémicas (Tabla 1).

Tabla 1.

| Pancreatitis aguda leve | Pancreatitis aguda moderadamente severa | Pancreatitis aguda severa |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> · Sin falla orgánica · Sin complicaciones locales o sistémicas | <ul style="list-style-type: none"> · Falla orgánica que resuelve dentro de las primeras 48 horas (falla orgánica transitoria) y/ · Complicaciones locales o sistémicas sin presencia de falla orgánica | <ul style="list-style-type: none"> · Falla orgánica persistente (>48 hrs) - Falla orgánica única - Falla orgánica múltiple |

Cuando se presenta síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) persistente (>48 horas) existe un riesgo aumentado de que el cuadro se complejique con falla orgánica (FO) persistente (14, 15) y por lo tanto se desarrolle un cuadro severo de PA con morbimortalidad considerable (16).

Escalas pronósticas. Se ha observado que el pronóstico y la supervivencia mejoran con un diagnóstico temprano de severidad e identificación de pacientes en riesgo y he aquí la importancia de los sistemas de predicción de severidad en pacientes con PA.

Entre las escalas pronósticas más conocidas se encuentran el puntaje de Ranson et al (18), y APACHE II (19) utilizadas desde los años 70, además del índice de severidad por tomografía computarizada (CTSI) de Balthazar creada en 1990 (20). Pese a su alto valor predictivo negativo, su difícil aplicación clínica por la complejidad de los parámetros que valoran y su baja sensibilidad (21, 22) las vuelve herramientas poco prácticas.

Cho JH et al. (23), después de comparar la escala de Ranson, APACHE-II, índice de gravedad de pancreatitis aguda calculado en la cama del enfermo

o BISAP y el CTSI, así como niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) en un centro de referencia en Corea del Sur encontró una correlación significativa entre los días de estancia hospitalaria y los puntajes de Ranson, APACHE-II y BISAP, así como la clasificación CTSI. Los niveles de PCR, pese a que diversos estudios describen una limitada utilidad clínica en el pronóstico de gravedad (24, 25) en este estudio Cho encontró diferencias significativas entre los niveles de PCR y las diferentes definiciones de gravedad especialmente entre la PA leve y la PA moderadamente severa.

Las guías de práctica para PA (16) recomiendan la escala APACHE-II como la de mayor utilidad en la diferenciación entre PA leve y PA severa, con la condicionante de que se realice dentro de los primeros tres días de hospitalización; es importante recordar que la clasificación revisada de Atlanta introdujo la nueva definición de PA moderadamente severa, y no existe un punto de corte que identifique a esta última.

Citocinas predictoras del desarrollo de PA severa. Además, de las escalas pronósticas clínicas ya discutidas, considerando que, durante el proceso agudo de inflamación, ocurre liberación de diversas citocinas pro y antiinflamatorias y mediadores de inflamación (26, 27), se ha intentado identificar citocinas útiles en la valoración pronóstica de los pacientes con PA.

Nieminen A (28) realizó un estudio en el cuál midió 48 citocinas diferentes en 25 pacientes con PA. Encontró que 14 presentaban niveles significativamente elevados en el grupo de pacientes con PA comparado con los casos leves y moderadamente severos. Sin embargo, únicamente la interleucina 6 (IL-6) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) mostraban un valor predictivo e independiente para predecir severidad. Ambas citocinas, IL-6 (29,30) y HGF (31, 32) habían sido estudiadas previamente con resultados similares y en favor a un valor predictivo de gravedad al momento de la admisión de pacientes con PA.

Deng L-H (33) en el 2017 analizó 29 citocinas en 70 pacientes con PA. Estos fueron divididos en tres grupos de acuerdo a su severidad (20 presentaron PA severa) y cada uno fue comparado contra un grupo control de pacientes sanos, logrando identificar como marcadores pronósticos de severidad independientes al factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15) y a la pentraxina 3 (PTX 3). Al comparar estas dos citocinas con los marcadores utilizados convencionalmente, incluyendo las esca-

las de APACHE-II y BISAP se obtuvieron áreas bajo la curva asociadas a una precisión diagnóstica adecuada, sin embargo, su uso generalizado aun requiere que estos resultados sean reproducidos y validados en estudios multicéntricos con un número mayor de pacientes.

TRATAMIENTO

El tratamiento como en la mayoría de las enfermedades va a depender de un diagnóstico rápido y acertado. Es importante que los pacientes se mantengan monitorizados por medio de signos vitales, saturación de oxígeno y las mediciones de laboratorio adecuadas para la clasificación definitiva del paciente.

El manejo de la PA en la sala de urgencias se basa en tres pilares: 1) resuscitación hídrica; 2) manejo del dolor (analgesia); y 3) soporte nutricional. Simultáneamente se debe iniciar la búsqueda de la etiología y utilizar alguna de las escalas y/o marcadores séricos para predecir gravedad e identificar aquellos pacientes que se beneficiaran de ser tratados tempranamente en una unidad de cuidados intensivos.

El reemplazo hídrico por vía intravenosa agresivo es importante ya que disminuye el riesgo de hipovolemia causadas por secuestro a tercer espacio, diaforesis, vómito, etc. Varios estudios han demostrado que una resuscitación adecuada dentro de las primeras 12-24 horas de ingresado el paciente a urgencias disminuye significativamente la morbi-mortalidad (34, 35). La administración de soluciones cristaloides a una velocidad de 200-500 ml/hora, o 5-10 ml/kg dentro de las primeras 24 horas es la recomendada (37). El manejo del dolor abdominal es importante, generalmente los narcóticos son el grupo de medicamentos más utilizado. No existe evidencia suficiente acerca de la frecuencia y tipo de analgesia a utilizar. El soporte nutricional dependerá de las condiciones generales y evolución del paciente. En pacientes con PA leve el inicio de la nutrición puede ser dentro de los primeros 3 a 4 días de iniciado el cuadro generalmente por vía oral (38). Existen dos estudios que recomiendan en estos pacientes, el inicio de una dieta blanda baja en grasas, esto asociándolo con una estancia intrahospitalaria más corta que el inicio de la alimentación mediante líquidos claros (39, 40), pero en la práctica clínica existe todavía controversia acerca de este manejo.

En los pacientes con cuadros graves que generalmente permanecen en ayuno por más de 5 días,

se recomienda soporte nutricional por vía enteral (NET), pues esta vía disminuye el riesgo de translocación bacteriana, infecciones y respuesta inflamatoria sistémica, así como la mortalidad (39). El uso de nutrición parenteral total (NPT) debe de reservarse para los pacientes con intolerancia a NET o en los cuáles el requerimiento nutricional no se logre alcanzar por esta vía, esto debido a que la NPT conlleva más riesgo para el paciente, es más costosa y no se ha demostrado un beneficio mayor en comparación con la NET (37, 40, 41).

El uso de antibióticos profilácticos no es recomendable en ninguna de los grados de pancreatitis a menos que exista evidencia de infección (42, 43).

El uso de terapia endoscópica específicamente CPRE, se reserva únicamente a los pacientes con diagnóstico de PA de etiología biliar, en los cuales exista evidencia de colangitis. En los casos de PA

biliar leve la colecistectomia debe realizarse antes del egreso del primer episodio a menos que existan complicaciones locales (colecciones peri pancreáticas o intra abdominales); en estos casos se recomienda diferir la cirugía al menos 6 semanas.

La pancreatitis aguda en una patología cuya incidencia se está incrementando aún y cuando solo 15 a 20% de los casos son graves, estos se asocian a una considerable morbilidad, por lo que su identificación y tratamiento oportuno a través de escalas y marcadores pronósticos es indispensable. Lamentablemente no existe un marcador o escala suficientemente efectivo, barato y de fácil aplicación u obtención. De aquellos disponibles la escala BiSAP y APACHE son los más útiles. El tratamiento debe incluir una adecuada resuscitación hídrica, analgesia, evaluación pronostica, investigación de la etiología y manejo de complicaciones.

REFERENCIAS

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, and the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-15.
2. Dirección General de Estadística e Informática, Secretaría de Salud. Estadística de egresos hospitalarios de la Secretaría de Salud, 1999. *Salud Pública Mex* 2000; 42; 456-70.
3. Sánchez-Lozada R, Camacho-Hernández MI, Vega-Chavaje RG, et al. Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México. *Gac Méd Méx* 2005; 141;123-127.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-61.
5. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006; 33: 323-30.
6. Forsmark CE, Vege S, Wilcox CM. Acute Pnacreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375;20: 1972-82.
7. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology* 2013; 144:1292-302.
8. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut* 2012; 61: 262-67.
9. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Berglund G, Borgström A. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8: 63-70.
10. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbæk M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 603-09.
11. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54: iii 1-9.
12. Arvanitakis M, Delhave M, De MV, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 715-23.
13. Banks PA, Bollen LT, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102-111.
14. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53:1340-44.

15. Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89:298-302.
16. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379-2400.
17. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-44.
18. Otsuki M, Takeda K, Matsuno S, et al. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(35): 5789-805.
19. Ferreira AF, Bartelega JA, Urbano HC. Acute Pancreatitis Gravity Predictive Factors: Which and when to use them?. *Arg Bras Cir Dig* 2015; 28: 207-11.
20. Raghuwanshi S, Gupta R, Byas MM, et al. CT Evaluation of acute pancreatitis and its prognostic correlation with CT severity index. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: TC06-11.
21. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:435-41.
22. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicenter study. *Lancet* 2000; 355:1955-60.
23. Cho JH, Kim TN, Chung HH, et al. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2387-94.
24. Müller CA, Uhl W, Printzen G, et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000; 46: 233-238.
25. Chen CC, Wang SS, Lee FY, et al. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:213-218.
26. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83.
27. Kyllänpää ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2867-2872.
28. Nieminen A, Maksimow M, Mentula P, et al. Circulating cytokines in predicting development of severe acute pancreatitis. *Critical Care* 2014; 18: 2-10.
29. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101:782-85.
30. Aoun E, Chen J, Reighard D, et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology* 2009; 9:777-85.
31. Ueda T, Takeyama Y, Toyokawa A, et al. Significant elevation of serum human hepatocyte growth factor levels in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12:76-83.
32. Espinosa L, Linares PM, Bejarano A, et al. Soluble angiogenic factors in patients with acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:630-37.
33. Deng L-H, Hu C, Cai W-H, et al. Plasma cytokines can help to identify the development of severe acute pancreatitis on admission. *Medicine* 2017; 96: 28(e7312).
34. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in hospital mortality. *Pancreatology* 2009; 9:770-6.
35. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1070-6.
36. International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13 (4 Suppl 2): e1-15.
37. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1400-15.
38. Eckermann GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, et al. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery- a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007; 26:758-63.
39. Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, et al. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R118.
40. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1:CD002837.

41. Yi F, Ge L, Zhao J, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012; 51:523-30.
42. 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; 126:997-1004.
43. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; 245:674-83.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes criterios NO sirve como predictor de severidad en pancreatitis aguda?
 - a) APACHE II
 - b) Presencia de falla orgánica
 - c) PCR elevada
 - d) Lipasa >1000
 - e) clasificación de CTSI
2. Hombre con diagnóstico de pancreatitis aguda moderadamente severa en su séptimo día de hospitalización con persistencia de dolor a pesar de manejo médico e intolerancia a la vía oral. ¿Cuál es el manejo de soporte nutricio adecuado?
 - a) NPT
 - b) Dieta líquida
 - c) Dieta blanda baja en grasa
 - d) Ayuno
 - e) NET
3. La amilasa sérica se eleva en los siguientes parámetros EXCEPTO.
 - a) Úlcera duodenal perforada
 - b) Obstrucción intestinal
 - c) Parotiditis
 - d) Pancreatitis aguda
 - e) Gastritis
4. En una paciente que ingresa con cuadro clínico de pancreatitis aguda leve, la ecografía demuestra la existencia de coledocolitiasis. ¿Cuál de estas opciones terapéuticas es la más conveniente?
 - a) Colecistectomía previa al alta del paciente
 - b) CPRE con papilotomía endoscópica
 - c) Metronidazol IV
 - d) Ácido ursodesoxicólico
 - e) Alta y programación de colecistectomía

Manejo del dolor en pancreatitis aguda ¿cuál es la mejor alternativa?

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui

Hospital General “Dr. Miguel Silva”
Secretaría de Salud de Michoacán, Morelia, Michoacán

PUNTOS CLAVE

- La pancreatitis aguda (PA) es frecuente, de etiología diversa y curso clínico variable desde formas leves, limitadas, hasta casos graves con respuesta inflamatoria sistémica, falla orgánica múltiple y posibles complicaciones.
- El dolor abdominal constituye uno de los criterios diagnósticos principales en (PA) se localiza en la parte media-alta del abdomen, es intenso, persistente y de carácter “transfictivo” o “en barra”.
- La terapia con analgésicos debe iniciarse en la fase más temprana de la PA, considerando en la elección de medicamentos, su disponibilidad, la intensidad del dolor, la gravedad de la enfermedad y la experiencia en su manejo.
- En PA leve se sugiere iniciar con algún analgésico-antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como metamizol, dexketoprofeno, paracetamol y/o un opioide débil como el tramadol.
- En casos graves, con dolor intenso o inadecuada respuesta a AINE/tramadol, se requerirán analgésicos-narcóticos potentes como meperidina, buprenorfina o fentanilo.

La pancreatitis aguda (PA) es la enfermedad inflamatoria más frecuente de este órgano. Su etiología es diversa, con espectro clínico variable, desde formas leves hasta casos graves, con complicaciones locales, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica múltiple. Se asocia a altas tasas de morbilidad y mortalidad con impacto en

costos a los servicios de salud y en la productividad laboral.

Las causas principales de PA son el alcohol y la litiasis biliar, que contribuyen al 80-85% de los casos, dejando el resto a otras etiologías como la hipertrigliceridemia, autoinmune, alteraciones genéticas, manipulación endoscópica en colangiopancreatografía (CPRE) o quirúrgica, trauma, fármacos, alteraciones anatómicas congénitas y neoplasias.

Se considera que la frecuencia de PA se ha incrementado en los últimos años (1), principalmente por causas asociadas a obesidad y diabetes mellitus tipo II, que representan un riesgo mayor para desarrollar litiasis biliar e hipertrigliceridemia.

El diagnóstico de PA de acuerdo a la clasificación de Atlanta (2) se basa en dos de los siguientes criterios: 1) Dolor abdominal de inicio agudo, intenso, en la parte media/alta, de tipo “transfictivo” o “en barra”; 2) elevación de enzimas pancreáticas como lipasa o amilasa, al menos tres veces sobre el valor superior normal, y; 3) hallazgos característicos de PA en estudios de imagen como tomografía con contraste, resonancia magnética o ultrasonido.

Los mecanismos exactos en la génesis del dolor en la fase inicial de la pancreatitis aguda aún no están totalmente definidos, pero se ha sugerido que, una vez desencadenado el proceso auto-digestión por la activación prematura de enzimas proteolíticas y la liberación de otras sustancias como la fosfolipasa, lipasa, elastasa y péptido vasoactivo, se produce en pocas horas una infiltración de leucocitos polimorfonucleares, con agregación

de linfocitos y macrófagos que amplifican la respuesta inflamatoria. Este proceso agudo alcanza las terminales de nervios pancreáticos aferentes, con la subsecuente sensibilización y activación, propiciando una reacción inflamatoria neural y perineural, como consecuencia de la liberación de neuropéptidos como la sustancia P (SP) y el péptido relacionado a gene de la calcitonina (PRGC). La activación de las terminales de neuronas aferentes en médula espinal modula la respuesta de las fibras simpáticas aferentes del páncreas, contribuyendo así al estímulo nociceptivo y a la magnificación del proceso inflamatorio.

La sensación dolorosa en PA se transmite por vías sensitivas del páncreas al plexo celiaco y ahí, a través de nervios esplácnicos hasta las cadenas simpáticas entre T5 y T9, mismas que están involucradas en el reflejo viscerosomático para la percepción del dolor abdominal generalizado cuando existe irritación peritoneal.

El dolor en PA se presenta en la fase inicial de la enfermedad, habitualmente es intenso y persistente, en rangos de la escala visual análoga (EVA) para dolor de entre 5 y 10, lo que amerita terapia analgésica pronta y efectiva, que contribuya a mejorar el bienestar del paciente, mientras se efectúan el resto de las maniobras terapéuticas encaminadas al control de la respuesta inflamatoria, al manejo del factor etiológico y de potenciales complicaciones, que finalmente contribuyen a la mejoría y control definitivo del dolor.

Es de llamar la atención que, aun cuando el dolor es un criterio principal de diagnóstico para PA, las guías de manejo, artículos de revisión o consensos de los últimos años (1,3-6) no incluyen recomendaciones puntuales o enunciados, sobre las alternativas de analgesia en el tratamiento inicial de la enfermedad.

La necesidad de ayuno en la fase inicial de la PA limita el uso de medicamentos por vía oral, de manera que deberán usarse analgésicos por vía parenteral u otras vías como la rectal o la transdérmitica. Debido a la naturaleza persistente del dolor, los analgésicos deben administrarse por horario o por infusión continua, a dosis suficiente para lograr un rápido alivio. En la elección del fármaco a utilizar, deberán considerarse la intensidad del dolor y la magnitud del proceso inflamatorio. Se ha recomendado iniciar con dosis estándar o altas de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y de ahí escalar a analgésicos opioides e incluso terapia combinada cuando el caso lo amerite.

Un estudio prospectivo, aleatorio y controlado realizado por Gülen y cols., (8) evalúa la eficacia de tramadol (opioide sintético) vs paracetamol y dexketoprofeno, en 90 pacientes con PA. La edad promedio fue de 53.5 años, 53 (59.9%) eran mujeres, en 66 (73.3%) la etiología fue biliar, en 19 (21.1%) por alcohol y en 5 (5.6%) por otras causas. Todos los pacientes fueron sorteados 1:1:1 de manera ciega y divididos en tres grupos de 30 para recibir paracetamol 1 g, dexketoprofeno trometamol 50 mg o tramadol 1 mg/kg. Los tres con presentación idéntica, se diluyeron en 100 ml de solución salina y fueron administrados por vía intravenosa (IV) en 5 minutos. En cada caso se determinó la intensidad del dolor mediante escala visual análoga (EVA) al ingreso y 30 minutos después de la administración del fármaco. A los pacientes que no respondieron se les administró sulfato de morfina como rescate. Al evaluar de manera pareada la mejoría en promedios de EVA, no se observó diferencia significativa entre el grupo de tramadol y los de AINE. Seis pacientes en el grupo de dexketoprofeno, 4 en el de paracetamol y 3 en el de tramadol requirieron la administración del fármaco de rescate. Independientemente de las limitaciones metodológicas y la variabilidad en la intensidad de dolor y en la etiología, se concluyó que los tres analgésicos fueron semejantes en el alivio del dolor.

En una revisión sistemática (9) sobre analgésicos parenterales para el manejo del dolor en PA, se analizan los resultados de 8 estudios aleatorios, comparativos y prospectivos, para evaluar alivio del dolor en PA. En 2 de los trabajos se comparó procaína vs placebo, el resto incluyó un solo trabajo con diferentes comparadores: procaína vs buprenorfina; procaína vs pentazocina; buprenorfina vs meperidina; fentanil y meperidina vs placebo y meperidina; fentanil, atropina, droperidol y lidocaína vs meperidina, atropina y metamizol vs morfina al 1%. Debido a limitaciones metodológicas y heterogeneidad de los trabajos con un nivel de evidencia bajo, no fue posible definir un esquema analgésico con mayor eficacia. Sin embargo, algunos fármacos como metamizol, pentazocina y buprenorfina mostraron mejor efecto. La procaína no fue efectiva en el alivio del dolor y se requirió mayor número de analgésicos de rescate.

Buprenorfina, un opioide semisintético agonista de receptores- μ y κ ha demostrado ser seguro y efectivo, se ha recomendado en algunas guías para el manejo del dolor en PA. La pentazocina es un opioide que a dosis terapéutica se considera como

un analgésico potente, con perfil de seguridad adecuado, bien tolerado y que no produce depresión respiratoria. En relación a la morfina, tradicionalmente se ha sugerido evitar su uso en PA, ya que puede producir hipertonia del esfínter de Oddi y en el trabajo comparativo con metamizol, fue menos efectiva para control de dolor.

La meperidina puede utilizarse en sustitución de morfina para evitar el incremento en el tono del esfínter de Oddi, su efecto analgésico es comparable a buprenorfina y se incrementa cuando se combina con fentanil. No se recomienda combinarla con atropina debido a que no hay un adecuado control del dolor y se asocia a náusea y vómito con mayor frecuencia. Por otro lado, la normeperidina que es un metabolito tóxico de meperidina puede producir excitación neuromuscular con temblor, mioclonías y convulsiones, por lo que debe tenerse especial precaución en pacientes con falla renal y en pancreatitis alcohólica. El fentanil, solo o en combinación con otros analgésicos incluso meperidina, tiene buen efecto para el control del dolor en PA.

Además del metamizol, otros AINE como dexketoprofeno e indometacina (10,11) han mostrado un adecuado perfil de eficacia y seguridad, además de contribuir a acortar la duración del tiempo con dolor en la fase inicial de la PA.

En la práctica clínica, la elección del esquema de analgésicos en PA dependerá de la disponibilidad de fármacos y de la experiencia en su manejo. En pacientes con PA leve a moderada generalmente se utilizan AINE (metamizol, dexketoprofeno, indometacina o paracetamol), solos o en combinación con un opioide débil (tramadol). Los pacientes con enfermedad grave requieren de opioides con mayor potencia (morfina, buprenorfina o meperidina). Los analgésicos opioides son los más utilizados, se considera que más del 80% de los enfermos con PA reciben este tipo de compuestos (12).

Considerando que la mayor intensidad del dolor es en las primeras 72 horas de evolución en la PA, la administración de analgésicos debe iniciarse lo más pronto posible. En virtud de que las evidencias en relación al manejo del dolor son limitadas, no hay guías específicas o recomendaciones de consenso a este respecto.

Se ha propuesto hacer un manejo de analgesia escalonada y controlada, con la administración IV de bolos o usando bombas de infusión. Se ha sugerido iniciar con AINE por vía IV (metamizol 2 g, paracetamol 1 g o dexketoprofeno 50 mg) cada 6 – 8 horas o tramadol (100 mg) IV cada 8 horas. Según sea la respuesta inicial con monoterapia se decidirá su continuación o, en caso de efecto insuficiente pueden combinarse ambas clases de fármacos. Si, aun así, el dolor no se controla puede utilizarse meperidina (50-100 mg) por vía subcutánea (SC) como rescate, entre las aplicaciones de los otros medicamentos. Una vez controlado el dolor, los fármacos se van descontinuando o quedan “a demanda”. En los casos que con las medidas anteriores el dolor sea incontrolable, se requerirá la utilización de opioides potentes como meperidina 50-100 mg SC cada 4-6 horas o buprenorfina IV (0.3-0.6 mg) cada 6 horas, sublingual (0.2-0.4 mg) cada 6 horas o por infusión continua (0.002 mg/kg).

En el tratamiento inicial de la PA el alivio del dolor es importante. Esto se consigue con mayor rapidez y eficacia al establecer simultáneamente el resto las medidas necesarias para el control general de daños como el ayuno, el manejo de la distensión abdominal, la hidratación enérgica, el mantenimiento de las condiciones hemodinámicas y metabólicas, además en cada caso debe implementarse el tratamiento específico de la posible etiología. Todo lo anterior, encaminado a limitar la respuesta inflamatoria sistémica y evitar posibles complicaciones.

REFERENCIAS

1. Zorsmark CE, Vege SS, and Wilcox CM. Acute Pancreatitis. N Engl J Med 2016; 375:1972-1981.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62:102-111.
3. Lankisch PG, Minoti A and Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet 2015; 386:85-96.
4. Tenner S, Billie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108:1400-1415.
5. Vege SS, DiMagno MJ, Fosmark CE, et al. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. Gastroenterology 2018;154: 1103-1139.

6. Yokoe M, Takada T, Mayumi T et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*; 22:405-432.
7. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017; 66:2024-2032.
8. Gülen B, Dur A, Serrinken M et al. Pain Treatment in patients with acute pancreatitis: A Randomized Controlled Trial. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27:192-196.
9. Meng W, Yuan J, Zhang C et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology* 2013; 13:201-206.
10. Raffaele P, Antonio M, Morselli L et al. NSAIDs and acute pancreatitis; a systematic review. *Pharmaceuticals* 2010; 3:558-571.
11. Peiró AM, Martínez J, Martínez E et al. Efficacy and tolerance of metamizole vs morphine for acute pancreatitis pain. *Pancreatology* 2008; 8:25-29.
12. Basurto-Ona X, Rigau-Comas D and Urrútia G. Opioids for acute pancreatic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD009179.

AUTOEVALUACIÓN

1. De las siguientes manifestaciones clínicas ¿cuál se considera como criterio diagnóstico principal en pancreatitis aguda?
 - a) Ictericia
 - b) Fiebre
 - c) Dolor abdominal
 - d) Taquicardia
 - e) Distensión abdominal
2. Para la elección del esquema analgésico en el tratamiento inicial del dolor en PA deben considerarse:
 - a) Etiología
 - b) Intensidad del dolor
 - c) Gravedad de la enfermedad
 - d) Solo b y c son correctas
 - e) Todas son correctas
3. Los siguientes son fármacos que han mostrado eficacia y seguridad en el tratamiento inicial del dolor en la PA, excepto:
 - a) Paracetamol
 - b) Metamizol
 - c) Butilhioscina
 - d) Dexketoprofeno
 - e) Tramadol
4. De los fármacos opioides ¿cuál NO se recomienda utilizar de primera intención en manejo del dolor de la PA?
 - a) Meperidina
 - b) Morfina
 - c) Fentanil
 - d) Buprenorfina
 - e) Tramadol

Alimentación del paciente con pancreatitis aguda grave ¿cuándo y cómo?

Dra. María del Pilar Milke García N.C.

Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava

Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- El descanso pancreático es fundamental, y su duración depende de la gravedad de la pancreatitis aguda.
 - El aporte nutrimental y la vía de la alimentación del paciente con pancreatitis aguda dependen de la gravedad de la enfermedad.
 - Se inicia la vía oral con una dieta base de líquidos claros que progrese a líquidos generales a las 24-48 horas y posteriormente dieta sin estimulantes químicos y con bajo contenido en grasa.
 - En pancreatitis aguda grave, la nutrición enteral es el tratamiento óptimo por ser más fisiológica, menos costosa y con menos complicaciones que la nutrición parental total, pero esta última se indica en dolor, íleo prolongado o pseudoquistes pancráticos que obstruyen el antrum gástrico.
- grasa visceral —entre otros componentes en el área abdominal— para predecir su curso.

ESTADO NUTRICIO

En pacientes con pancreatitis aguda al ingreso hospitalario la estadística con respecto al estado de nutrición se distribuye generalmente de la misma manera que en población sana, salvo los casos de pancreatitis por hipertrigliceridemia o litiasis biliar, que pueden asociarse con mayor prevalencia de obesidad (3,4). Sin embargo, faltan estudios al respecto, incluso en nuestro país.

¿ALIMENTACIÓN POR VÍA ORAL O APOYO NUTRICIO?

La pancreatitis aguda es un padecimiento que puede debutar en muchas ocasiones en forma leve pero que, por factores relacionados a su etiología, a la patología de base, a las comorbilidades y a factores propios del individuo puede tener un curso insidioso y evolucionar a una forma grave. Debido a la localización abdominal del páncreas, la grasa perivisceral característica de la obesidad central confiere un riesgo importante de que la pancreatitis pueda progresar en cuanto a su gravedad (1,2). Es, por ello, importante en lo posible medir la circunferencia de cintura y cadera y, por supuesto, la evaluación tomográfica de la

Con respecto al aporte nutrimental y la vía de alimentación del paciente con pancreatitis aguda, éstos dependen en gran medida de la gravedad de la enfermedad. Es fundamental cumplir con el paradigma del “descanso pancreático”, que se refiere a no estimular el páncreas por vía entérica, es decir, con alimentación por vía oral o enteral. Durante el descanso pancreático existe una disminución de la secreción de las enzimas proteínicas, lo que influye sin duda en reducir la actividad inflamatoria del páncreas. Ya desde hace más de 40 años se sabe que, aun cuando los aminoácidos son potentes estimulantes de la secreción pancreática, esta glándula no se estimula por vía parenteral (5), ni tampoco con emulsiones lipídicas (6).

En caso de pancreatitis leve en la que se prevé su duración sea corta se recomienda iniciar con dieta con líquidos claros y progresar a líquidos generales a las 24-48 horas de iniciado el cuadro. En casos más graves o cuyo pronóstico (por criterios de Ranson) sea de curso más largo, puede instalarse sonda de alimentación enteral.

¿QUÉ FÓRMULA EMPLEAR?

En enfermos con PA grave el apoyo nutricio influye importantemente en el curso de la enfermedad y en el éxito del tratamiento. La intervención nutricia en estos pacientes tiene como objetivos restaurar el balance energético, funcionar como inmunomodulador y antioxidante y mantener una adecuada función de la barrera intestinal. La disfunción de esta última puede producir *translocación bacteriana*, que aumenta el riesgo de desarrollar infección en un tejido pancreático necrótico, y una consecuente respuesta inflamatoria sistémica que complica mucho el panorama en estos pacientes. Es por ello por lo que el mantenimiento de la integridad de la barrera del intestino delgado debe ser realmente uno de los principales objetivos en el tratamiento nutricio de la pancreatitis aguda grave.

Algunos estudios han demostrado que la reinstauración inmediata de la vía oral es segura y preferible en pacientes con pancreatitis aguda. De hecho, el estudio de Bakker comparó el uso de nutrición enteral con dieta oral y concluyó que ambas maniobras reflejaban los mismos beneficios en cuanto a reducción de tasas de infección y de mortalidad en pacientes con riesgo elevado de desarrollar complicaciones a causa de esta enfermedad (7). La restricción de alimentación por vía oral hasta que ocurre la normalización de las enzimas pancreáticas ha sido una de las estrategias terapéuticas más utilizadas en la pancreatitis aguda. Como consecuencia del proceso inflamatorio y del estrés metabólico de estos pacientes, el gasto energético basal aumenta e igualmente se produce hipercatabolismo. Por ello, es indispensable evaluar estrechamente la sintomatología del paciente de forma que se pueda iniciar la alimentación lo más tempranamente posible. La suspensión de la alimentación oral prolongada puede llegar a ser contraproducente para el pronóstico del paciente.

La administración de nutrición enteral (NE) en la porción más distal del tracto intestinal causa muy poca estimulación pancreática, mientras que si es administrada en la primera asa del yeyuno se estimulan

múltiples factores inhibidores de la secreción pancreática como el polipéptido inhibidor, el péptido YY, la somatostatina, las sales biliares, entre otros.

Los macronutrientos que causan mayor estimulación pancreática son los lípidos, en especial los ácidos grasos de cadena larga, seguidos por las proteínas y, por último, por los hidratos de carbono.

La osmolaridad de las soluciones también tiene una influencia en la secreción de enzimas pancreáticas: entre mayor sea la osmolaridad, mayor será el estímulo.

Nutrición enteral. La administración temprana de NE es efectiva en el mantenimiento de la función de la barrera intestinal y, por supuesto, en prevenir la desnutrición asociada a la PA. Esta debe realizarse dentro de las primeras 48 horas posteriores al ingreso hospitalario. En diversos estudios en los que se compararon los efectos de la administración de NE antes ("temprana") o después de las 48 horas una vez ingresado el paciente se encontró que la NE temprana modera la respuesta inmunológica en PA grave, disminuye la frecuencia de necrosis y de falla respiratoria y, por lo tanto, mejora el desenlace clínico de los pacientes (8,9).

La NE debe ser suministrada por medio de una sonda nasoyeyunal de forma distal al ángulo de Treitz o flexura duodenoyeyunal. Este tipo de sonda evita que se desarrolle gastroparesis y obstrucción duodenal debido a inflamación y permite una mayor dosificación de fórmula enteral sin estimular al páncreas.

Durante mucho tiempo se sostuvo la teoría de que, debido a su composición, la fórmula enteral elemental era la más apropiada para el apoyo nutricio en pacientes con PA porque produce menos efectos estimulantes en la secreción exocrina del páncreas y por ello, esta fórmula se consideró el estándar de tratamiento nutricio, prácticamente inquestionable, de estos casos. La búsqueda de una mayor tolerancia del paciente con PA a la alimentación enteral motivó el desarrollo de muchos ensayos clínicos tanto en éstos como en animales de experimentación con el fin de comparar la fórmula elemental con la semielemental (10). Estos estudios concluyeron que las dietas semielementales son igualmente absorbidas que las elementales, pero por producir una menor carga osmótica, mejoran la tolerancia en el paciente; sin embargo, aun cuando el estudio de Tiengou corroboró esta similitud en la tolerancia, encontró una menor estancia hospitalaria y pérdida de peso en los pacientes en quienes se administró fórmula elemental (11).

Desde hace unos 10-15 años varios autores propusieron el uso fórmulas poliméricas por su mayor tolerancia, incluso, que las semielementales en función a su carga osmótica (12), menor costo y posibilidad de suministrarlas en forma oral frente a las oligoméricas, por lo que se llevó a cabo otra gran serie de estudios clínicos de mayor o menor calidad metodológica. Un estudio retrospectivo realizado en Japón de una extensa cohorte retrospectiva (243,312 pacientes) no logró demostrar el beneficio de la fórmula enteral al compararla con la semielemental o la polimérica en estos pacientes (13).

Se aconseja iniciar la alimentación oral de forma gradual y, de preferencia, en forma precoz, siempre considerando la situación clínica del paciente y la evolución de su enfermedad (14).

Nutrición parenteral total. Aunque la NE es el tratamiento óptimo para estos pacientes, puede llegar a no ser tolerada debido a dolor, íleo prolongado o a un pseudoquiste pancreático que cause obstrucción cerca del antro gástrico. En estos casos se recomienda el uso de nutrición parenteral total (NPT). Es importante destacar, no obstante, que la NPT presenta una serie de desventajas frente a la NE como un mayor riesgo de infección, mayor descontrol glucémico y de electrolitos (15) y, desde luego, un mayor costo. Al inicio, la NPT deberá cubrir únicamente la mitad de las kilocalorías requeridas por el paciente, aumentando gradualmente el aporte energético hasta alcanzar las 25 a 35 Kcal/Kg/día y de proteínas de 1.2 a 1.5 g/Kg. (16).

SUPLEMENTACIÓN

A la controversia de la vía de alimentación, momento de inicio y tipo de fórmula a emplear en una enfermedad de curso tan impredecible como la PA (17) se han agregado temas referentes a nutrientes aislados y nutracéuticos cuyo beneficio se presume (18). A continuación, se mencionarán algunos de ellos:

Probióticos y prebióticos. El papel de los prebióticos y probióticos en el tratamiento coadyuvante de la PA ha sido controvertido. Se cree que, debido a las funciones de protección intestinal, immunomodulación y de control de proliferación de bacterias de los probióticos, pueden contribuir en la prevención de las complicaciones de la AP grave. Diversos

estudios han informado la utilidad de *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium spp*, en la disminución de la necrosis, en la respuesta inflamatoria sistémica y en una menor tasa de falla orgánica, así como un mantenimiento de la permeabilidad intestinal en pacientes con PA (19-23). Sin embargo, su uso como tratamiento preventivo está contraindicado en la AP grave, debido a que se ha asociado con una mayor mortalidad (24).

Glutamina. La disminución en la concentración de glutamina en sangre se asocia a mal pronóstico en diversas patologías debido a sus funciones inmunomoduladoras y antioxidante (25). Es bien conocido el papel de la glutamina como combustible de los colonocitos, lo que redunda en el buen funcionamiento del colon, disminución de la translocación bacteriana y, por tanto, reducción de la inflamación sistémica y sepsis (26). Su uso en la AP a quienes se les administró NPT que en los tratados con NE, ya que en estos últimos la glutamina no demostró tener ningún efecto (27, 28).

Ácidos grasos ω-3. Las propiedades inmunomoduladoras de los ácidos grasos poliinsaturados provenientes de la dieta, como el ω3, han sido extensamente estudiados en la salud en general. En la AP, se han asociado con un menor tiempo de estancia hospitalaria, menor producción citocinas proinflamatorias y menor respuesta sistémica al daño orgánico causado por la PA (29, 30). En etapas iniciales de la PA grave, la suplementación con ácidos grasos omega ω3 suprime la respuesta inflamatoria sistémica, mantiene el balance pro y antiinflamatorio de las citocinas y, por tanto, mejora las condiciones asociadas a la PA (31).

Vitaminas. En la PA, se conoce la utilidad inmunomoduladoras y antioxidantes de las vitaminas A, C y D. Debido a los resultados heterogéneos de los estudios realizados sobre la administración de vitaminas en conjunto con otros antioxidantes o en forma aislada, la suplementación de vitaminas en este contexto es controvertido. Un estudio realizado en pacientes con PA grave concluyó que el suministro de vitamina C en conjunto con N-acetilcisteína y selenio no aportó beneficios adicionales a la terapia nutricia, por lo que su uso no está justificado. De igual forma, no se demostró que la administración de vitamina A, C y E tenga un efecto benéfico en pacientes con PA grave (32, 33).

REFERENCIAS

1. Suazo-Baráhona J, Carmona-Sánchez R, Robles-Díaz G, et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1324-8.
2. Yoon SB, Choi MH, Lee IS, et al. Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17: 188-193.
3. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: An update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:195–203.
4. Ungureanu I, Dranga M, Didita A, Prelipcean CC, Mihai C. Obesity, risk factor for severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2015; 16: S164.
5. Stabile BE, Borzatta M, Stubbs RS, Debas HT. Intravenous mixed amino acids and fats do not stimulate exocrine pancreatic secretion. *Am J Physiol* 1984; 246: G274-80.
6. Burns GP, Stein TA. Pancreatic enzyme secretion during intravenous fat infusion. *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11: 60-2.
7. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371:1983–93.
8. Sun JK. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 917-22.
9. Wereszczynska-Siemiatkowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiatkowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013; 42: 640–6.
10. Gento Peña E, Martín De La Torre E, Miján De La Torre A. Nutrición artificial y pancreatitis aguda: Revisión y actualización. *Nutr Hosp*. 2007;22: 25-37.
11. Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, et al. Semi-elemental formula or polymerica formula: ¿is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 1-5.
12. Gamacho-Montero J, García de Lorenzo y Mateos A, Ordóñez González EJ. Soporte nutricional en la pancreatitis aguda. *Nutr Hosp* 2005; 20 (Supl 2): 25-27.
13. Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y. Comparative effectiveness of elemental formula in the early nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 69.
14. Meier Ry cols. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25:275-84.
15. Casas M, Mora J, Fort E, et al. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 264–9.
16. McClave SA. Nutrition support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007; 36:65–74.
17. Oláh A, Romics L. Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16123–31.
18. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3:CD010605.
19. Olah A, Belagyi T, Poto L, Romics L Jr, Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 590–4.
20. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific Lactobacillus and fiber supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89:1103–7.
21. Kecskes G, Belagyi T, Olah A. Early jejunal nutrition with combined pre and probiotics in acute pancreatitis—prospective, randomized, double-blind investigations. *Magy Seb* 2003; 56: 3–8.
22. Qin HL, Zheng JJ, Tong DN, Chen WX, Fan XB, Hang XM, et al. Effect of Lactobacillus plantarum enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 923–30.

23. Lata J, Jurankova J, Stiburek O, Pribramska V, Senkyrik M, Vanasek T. Probiotics in acute pancreatitis – a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Vnitr Lek* 2010; 56:111–4.
24. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008; 152: 685–96.
25. Monfared SSMS, Vahidi H, Abdolghaffari AH, Nikfar S, Abdollahi M. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4481–90.
26. Jafari T, Feizi A, Askari G, Fallah AA. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2015; 34:35–43.
27. Hajdu N, Belagyi T, Issekutz A, Bartek P, Gartner B, Olah A. [Intravenous glutamine and early nasojejunal nutrition in severe acute pancreatitis—a prospective randomized clinical study]. *Magy Seb* 2012; 65:44–51.
28. Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2013; 13: 468–74.
29. Lasztity N, Hamvas J, Biro L, Nemeth E, Marosvolgyi T, Decsi T, et al. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis—a prospective randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2005; 24:198–205.
30. Wang X, Li W, Li N, Li J. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 236–41.
31. Xiong J, Zhu S, Zhou Y, Wu H, Wang C. Regulation of omega-3 fish oil emulsion on the SIRS during the initial stage of severe acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2009; 29:35–8.
32. Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, Bagul A, Galloway S, Formela L, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut* 2007; 56:1439–44.
33. Bansal D, Bhalla A, Bhasin DK, Pandhi P, Sharma N, Rana S, et al. Safety and efficacy of vitamin-based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17:174–9.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿En qué casos de pancreatitis aguda es recomendable iniciar la alimentación parenteral total?
 - a) En mayores de 60 años
 - b) En casos de pancreatitis alcohólica
 - c) En casos en los que se detectan carencias nutricias
 - d) Si la nutrición enteral no es tolerada por dolor, íleo prolongado u obstrucción
 - e) En todos los casos de pancreatitis aguda grave
2. ¿Cómo debe ser suministrada la alimentación enteral en casos con pancreatitis aguda?
 - a) La alimentación enteral está contraindicada en estos casos
 - b) Por medio de una sonda nasoyeyunal distal al ángulo de Treitz o flexura duodenoyeyunal
 - c) Por medio de sonda nasogástrica pre-pilórica
 - d) Por gastrostomía ya que habitualmente se requiere administrar por largo tiempo
 - e) Por yeyunostomía ya que habitualmente se requiere administrar por largo tiempo
3. ¿Cuál de los siguientes suplementos puede aumentar la mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda grave?
 - a) Glutamina
 - b) Ácidos grasos omega-3
 - c) Vitamina C
 - d) Probióticos profilácticos
 - e) Vitamina A

Antibióticos profilácticos en pancreatitis aguda

Aspectos generales

Dr. Carlos Agustín Arnaud Carreño

Departamento de Cirugía, Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso”
Secretaría de Salud del Estado de Oaxaca
Oaxaca, Oaxaca

PUNTOS CLAVE

- El páncreas libera enzimas digestivas en el duodeno cuya activación prematura causa inflamación. La pancreatitis aguda (PA) es la aparición repentina de inflamación reversible.
- Aunque hasta el 20% de los pacientes con PA desarrollan alguna infección extra-pancreática, los antibióticos profilácticos no tuvieron impacto en la incidencia de desenlaces clínicos graves, como la insuficiencia orgánica persistente, la insuficiencia orgánica múltiple o la disfunción multiorgánica, la falla orgánica única y la duración de la hospitalización.
- Cuando se sospecha la presencia de una infección extra-pancreática se deben administrar antibióticos mientras se determina el origen de la infección: si los cultivos son negativos y ninguna fuente de infección se identifica, los antibióticos deben interrumpirse.
- Los estudios no han encontrado beneficios de los antibióticos para prevenir la infección de la necrosis pancreática o en la mortalidad.
- Los antibióticos profilácticos no se recomiendan en pacientes con pancreatitis aguda, independientemente del tipo o gravedad.

El páncreas tiene funciones endocrinas y exocrina. La glándula exocrina, a través de la papila principal, libera enzimas digestivas en el duodeno a través de los conductos pancreático y biliar. La activación prematura de las enzimas exocrinas en el páncreas causa inflamación. La pancreatitis aguda (PA) es la aparición repentina de inflamación reversible, mientras que la pancreatitis crónica es un trastorno progresivo caracterizado por inflamación y destrucción continua que puede ocurrir de manera insidiosa.

La PA es comúnmente causada por cálculos biliares o por el consumo crónico de alcohol. En los Estados Unidos, es una causa importante de atención hospitalaria entre las afecciones gastrointestinales, más de 275 mil pacientes son hospitalizados anualmente, a un costo total de \$2.6 USD billones por año. La incidencia de PA varía de 5 a 30 casos por 100,000, y hay evidencia de que la incidencia ha estado aumentando en los últimos años (1).

Usando los criterios de Atlanta, la PA se diagnostica cuando un paciente presenta dos de tres hallazgos, incluyendo dolor abdominal sugestivo de pancreatitis, niveles séricos de amilasa o lipasa por lo menos tres veces el nivel normal y hallazgos característicos en las imágenes del páncreas. Es importante distinguir la enfermedad leve de la grave ya que la pancreatitis severa tiene una tasa de mortalidad de hasta 30%. La tomografía computarizada (TC) con contraste se considera el estándar de diagnóstico para la evaluación radiológica de la PA debido a su éxito en la predicción de la gravedad de la enfermedad y el pronóstico. Las puntuaciones del índice de gravedad y la tomografía computarizada también pueden ayudar a determinar la gravedad de la enfermedad y a predecir la probabilidad de complicaciones.

El tratamiento inicia con el control del dolor, la hidratación y el reposo intestinal. En las primeras 48 a 72 horas de tratamiento, se requiere un control para prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas con el empeoramiento de la pancreatitis. Cuando está indicado el reposo intestinal prolongado, la nutrición enteral se asocia con tasas más bajas de complicaciones, comparada con la nutrición parenteral. Estas complicaciones inclu-

yen: la falla multiorgánica, las complicaciones locales e infecciones sistémicas. Los casos graves implican más del 30% de necrosis glandular. En la pancreatitis asociada a cálculos biliares, la colecistectomía temprana y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterotomía pueden disminuir la duración de la estancia hospitalaria y las tasas de complicaciones. Un enfoque multidisciplinario para la atención es esencial en casos de necrosis pancreática. En el caso del uso de antibióticos en la PA, describimos los criterios para su uso racional.

Aunque la necrosis pancreática infectada confiere un riesgo significativo de muerte, los ensayos controlados aleatorios y los estudios de cohortes que han investigado el impacto de la administración de un antibiótico sistémico profiláctico en pacientes con pancreatitis necrosante aguda, no han apoyado su empleo. Dichos ensayos se obtuvieron de las bases de datos en línea (grupo 1), seguido de análisis de subgrupos con ensayos controlados aleatorizados (grupo 2) y estudios de cohortes (grupo 3). Se calcularon las razones de riesgo (RR) para el impacto de la profilaxis antibiótica en la incidencia de necrosis pancreática infectada y la mortalidad en cada grupo utilizando un modelo de efectos aleatorios.

Un metaanálisis hecho por Lim y cols., que incluyó 11 estudios con 864 pacientes, no observó diferencias significativas en la incidencia de la necrosis pancreática infectada con el uso profiláctico de antibióticos en todos los grupos. El uso profiláctico de antibióticos no se asoció con diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas en el grupo 2 ($RR = 0,75$; $p = 0,24$), pero se asoció con una reducción en los grupos 1 ($RR = 0,66$, $p = 0,02$) y 3 ($RR = 0,55$, $p = 0,04$). No hubo diferencias estadísticas en la incidencia de infecciones fúngicas e intervenciones quirúrgicas, por lo que concluyó que la profilaxis con antibióticos no reduce significativamente la incidencia de la necrosis pancreática infectada (5, 6), pero puede afectar la mortalidad por todas las causas en la pancreatitis necrosante aguda (2).

Datos similares fueron publicados por Villatoro, Mulla y Larvin tomados de la base de datos Cochrane en 2008, en la que buscaron determinar mediante ensayos controlados aleatorizados, la eficacia y seguridad de antibióticos profilácticos en la pancreatitis aguda complicada por necrosis pancreática demostrada por TC, concluyendo que no se encontraron beneficios

de los antibióticos para prevenir la infección de la necrosis pancreática o la mortalidad, excepto cuando se consideró el imipenem (un betalactámico) que se asoció a una disminución significativa de la infección pancreática (3).

Dado lo anterior, no se ha demostrado beneficio con el uso de los antibióticos profilácticos. La profilaxis con antibioticoterapia no se recomienda para ningún tipo de pancreatitis aguda a menos que se sospeche o se haya confirmado la infección. No obstante, muchos pacientes continúan recibiendo antibióticos profilácticos a pesar de la evidencia contraria.

Se ha observado que hasta el 20% de los pacientes con PA desarrollan alguna infección extra-pancreática, como las del torrente sanguíneo, neumonía e infecciones del tracto urinario. Besselink MG y cols., analizaron una cohorte de 731 pacientes que presentaron un episodio primario de pancreatitis aguda entre 2004-2007 e incluyeron 296 pacientes que participaron en un ensayo controlado aleatorizado para investigar el valor del tratamiento probiótico en la pancreatitis grave. Se registró el tiempo de aparición de bacteriemia, neumonía, necrosis pancreática infectada, insuficiencia orgánica persistente y muerte. La infección inicial se diagnosticó 8 días después de su ingreso (rango de 3-20 días) en 173 pacientes: necrosis infectada al día 26 en promedio, bacteriemia / neumonía al día 7 en promedio. El 80% de los 61 pacientes que murieron tenían una infección. En 154 pacientes con necrosis parenquimatosa pancreática, la bacteriemia se asoció con un mayor riesgo de necrosis infectada (65 vs. 37.9%, $p = 0,002$). En 98 pacientes con necrosis infectada, la bacteriemia se asoció con una mayor mortalidad (40 frente al 16 por ciento, $p = 0,014$). En el análisis multivariable, la falla orgánica persistente (OR 18,0), la bacteriemia (OR 3,4) y la edad (OR 1,1) se asociaron con la muerte. Los autores concluyeron que las infecciones ocurren temprano en la PA y tienen un impacto significativo sobre la mortalidad, especialmente la bacteriemia, por lo tanto, las estrategias profilácticas deben enfocarse en la intervención temprana (7).

Las infecciones adquiridas en el hospital se asocian con un aumento de la mortalidad en pacientes con PA. Se sabe poco sobre el impacto de las infecciones adquiridas en el hospital en estos pacientes. WuBu y su grupo llevaron a cabo una evaluación poblacional, obteniendo los datos de los pacientes de una base de datos (Cardinal

Health Clinical Outcomes Research Database) entre enero de 2004 y enero de 2005. Estos casos se vincularon con los datos de infecciones intra hospitalarias informados recientemente y recopilados por el Consejo de Contención de Costos de Salud de Pensilvania. La identificación de estas infecciones se basó en las definiciones establecidas por el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales. Los investigadores realizaron un estudio de cohortes de propensión multivariable 5:1 para determinar la contribución independiente de estas infecciones y de la mortalidad hospitalaria, la estancia intrahospitalaria y los costos generados por esta. En los 177 hospitales participantes, se identificaron 11,046 casos de PA., entre los cuales 82 (0.7%) pacientes desarrollaron infección intrahospitalaria. La mortalidad general en la población total de pacientes con PA fue del 1.2% en comparación con 11.4% entre los 405 sujetos con infección intrahospitalaria, por lo que concluyeron que la infección intrahospitalaria tiene gran impacto en la mortalidad en estos pacientes, que estas diferencias no se explicaron solo por la mayor gravedad de la enfermedad y que la reducción de las infecciones intrahospitalarias es un paso importante para mejorar el resultado en la pancreatitis aguda (8). Los antibióticos profilácticos no tuvieron impacto en la incidencia de desenlaces clínicos graves, como la insuficiencia orgánica persistente, la insuficiencia orgánica múltiple o la disfunción multiorgánica de duración incierta, la falla orgánica única de duración incierta y la duración de la hospitalización.

Aunque la afirmación sobre la falta de impacto de los antibióticos profilácticos es específica para los pacientes con PA grave, se debe aclarar que tampoco hay indicación para los antibióticos profilácticos en pacientes con formas más leves de PA. La calidad general de la evidencia se calificó como baja debido a limitaciones metodológicas (es decir: riesgo de sesgo debido a la falta de cegamiento de los participantes y el personal del estudio y la imprecisión), y la duración de la estadía en el hospital. Cuando se sospecha una infección, se deben iniciar los antibióticos mientras se determina la fuente de la infección. Sin embargo, si los cultivos son negativos y no se identifica una fuente

de infección, los antibióticos deben suspenderse. No se recomiendan los antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis aguda, independientemente del tipo (intersticial o necrotizante) o la gravedad de la enfermedad (leve, moderadamente grave o grave). La guía del American College of Gastroenterology publicada por Scott Tenner y cols, no recomienda el uso sistemático de antibióticos profilácticos en pacientes con necrosis pancreática estéril severo. En pacientes con necrosis infectada, los antibióticos que se sabe que penetran en la necrosis pancreática pueden ser útiles para retrasar la cirugía, lo que disminuye la morbilidad y la mortalidad (3).

La revisión técnica de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) publicada por Crockett y Gardner incluyó 10 estudios controlados aleatorizados que abordaron el papel de los antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis aguda grave y pancreatitis necrotizante, demostraron una reducción en el riesgo de necrosis pancreática y peripancreática infectada (OR, 0.56, IC 95%, 0.36-0.86) y una tendencia a la reducción en la mortalidad (OR, 0.66, IC 95%, 0.42-1.04). Sin embargo, en un análisis de subgrupos que incluyó solo los ensayos recientes publicados (después de 2002), no encontró diferencias en los riesgos de necrosis pancreática y peripancreática infectada (OR, 0.81, IC 95%, 0.44-1.49) o mortalidad (OR, 0.85, IC 95%, 0.52-1.8) (4).

CONCLUSIONES

Hasta un 20 por ciento de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan una infección extrapancreática, del torrente sanguíneo, neumonía e infecciones del tracto urinario. Las infecciones extrapancreáticas se asociaron con un aumento de la mortalidad, por lo que, cuando se sospecha su presencia se deben administrar antibióticos mientras se determina el origen de la infección: si los cultivos son negativos y ninguna fuente de infección se identifica, los antibióticos deben interrumpirse. Los antibióticos profilácticos no se recomiendan en pacientes con pancreatitis aguda, independientemente del tipo o gravedad.

REFERENCIAS

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1400-1415.

2. 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: 480-91.
3. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Use of antibiotics to prevent infection of dead pancreatic tissue in acute pancreatitis. *Cochrane Syst Rev* 2010: CD002941.
4. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-1101.
5. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1400.
6. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13(4 Suppl 2): e1-15.
7. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis.. *Br J Surg* 2009; 96: 267-73.
8. Wu Bu, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 816-20.
9. Vlada AC, Schmit B, Perry A, Trevino JG, Behrns KE, Hughes SJ. Failure to follow evidence-based best practice guidelines in the treatment of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 822-7.
10. Sun E, Tharakan M, Kapoor S. Poor compliance with ACG guidelines for nutrition and antibiotics in the management of acute pancreatitis: A North American survey of gastrointestinal specialists and primary care physicians *JOP* 2013; 14: 221 – 227

AUTOEVALUACIÓN

1. Las siguientes son causas comunes de pancreatitis aguda, excepto...
 - a) Cálculos biliares
 - b) Consumo agudo de alcohol
 - c) Manipulación endoscópica del conducto de Wirsung
 - d) Hipertrigliceridemia
 - e) Condiciones genéticas del tipo autosómica dominante
2. En relación al uso de antibióticos profilácticos en la pancreatitis aguda, señale la opción correcta:
 - a) Se observaron diferencias significativas en la incidencia de la necrosis pancreática infectada con el uso profiláctico de antibióticos
 - b) Hubo diferencias estadísticas en la incidencia de infecciones fúngicas e intervenciones quirúrgicas
 - c) Los antibióticos profilácticos no tuvieron impacto en las tasas de resultados, como la insuficiencia orgánica persistente, la insuficiencia orgánica múltiple o la disfunción multiorgánica
 - d) El uso de antibióticos reduce la estancia hospitalaria de un paciente con pancreatitis aguda biliar
 - e) En la prevención del riesgo de infecciones extra pancreáticas se recomienda el uso de antibióticos profilácticos
3. En relación al uso de antibióticos en pancreatitis aguda ¿cuál de los siguientes enunciados es correcto?
 - a) Su uso puede diferir la extracción de cálculos impactados en la vía biliar
 - b) Su uso puede retardar la debridación quirúrgica en la necrosis infectada
 - c) ante la sospecha de Falla orgánica múltiple habrá que iniciar el uso de antibióticos de amplio espectro
 - d) ante el hallazgo tomográfico sugerente de necrosis pancreática, habrá que iniciar de inmediato el uso de antibióticos por 15 días
 - e) Se privilegia el uso de quinolonas
4. De los siguientes enunciados cual considera que es incorrecto
 - a) Cuando se sospecha de una infección, los antibióticos se deben de iniciar mientras se está determinando el origen de la infección
 - b) Hasta un 20 por ciento de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan una infección, del torrente sanguíneo, neumonía e infecciones del tracto urinario.
 - c) si los cultivos son negativos y ninguna fuente de infección se identifica, los antibióticos deben interrumpirse
 - d) No se recomienda el uso sistemático de antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis aguda, independientemente del tipo o gravedad.
 - e) los antibióticos de amplio espectro, la hidratación vigorosa y la nutrición parenteral son los ejes rectores en el manejo del paciente con pancreatitis aguda grave.

Antibióticos profilácticos en pancreatitis aguda ¿sí o no y por qué?

Dr. Everardo Muñoz Anaya

Dr. Félix Ignacio Téllez Ávila

Departamento de Endoscopía Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- Aproximadamente 15 a 20% de los pacientes con pancreatitis desarrollan pancreatitis necrotizante y presentan respuesta inflamatoria sistémica de forma persistente.
- La infección secundaria de la necrosis se desarrolla en 30% de los casos con pancreatitis necrotizante, lo cual incrementa la morbilidad de forma importante y la mortalidad hasta el 15-30%.
- La infección de la necrosis ocurre por diseminación a través del sistema biliar, por vía ascendente del duodeno a través del conducto pancreático principal o por translocación bacteriana.
- El rol de los antibióticos profilácticos en pancreatitis ha sido tema de controversia en los últimos años.
- Actualmente la evidencia no apoya el uso de antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis aguda ya que la mayoría de los meta análisis no han demostrado una reducción de la mortalidad. Solo los pacientes con una infección comprobada deben recibir antibióticos.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una emergencia gastrointestinal con una incidencia en América del Norte de 4.9 a 73 por 100,000 pacientes, que se ha incrementado en los últimos años. Es una de las principales causas de hospitalización con más de 275,000 internamientos anuales. En los últimos años se ha observado una disminución en la mortalidad, siendo actualmente de menos del 5% (1, 2).

Para su diagnóstico se requiere que el paciente presente dos de los siguientes criterios: 1) Dolor abdominal característico; 2) evidencia bioquímica (amilasa/lipasa >3 veces el límite superior normal), y; 3) evidencia radiográfica de pancreatitis en tomografía o resonancia magnética (3, 4).

Las causas más comunes de pancreatitis aguda son el alcohol y litiasis biliar, representando el 80% de los casos, el resto se debe a causas menos comunes como hipertrigliceridemia, reacciones a fármacos, lesiones quísticas de páncreas y lesiones sólidas malignas en páncreas (4, 5).

Una vez que se establece el diagnóstico de pancreatitis aguda, según los criterios revisados de Atlanta, se pueden dar distintos escenarios clínicos. El cuadro puede ser leve (que explica el 80% de los casos), moderadamente severa o severa (tabla 1).

Aproximadamente 15 a 20% de los pacientes con pancreatitis desarrollan pancreatitis necrotizante y presentan respuesta inflamatoria sistémica de forma persistente. Si las colecciones peri pancreaticas con necrosis permanecen estériles, la mayoría de los pacientes se van a recuperar con tratamiento conservador sin la necesidad de medidas invasivas (7).

La infección secundaria de la necrosis se desarrolla en 30% de los casos con pancreatitis necrotizante, lo cual incrementa la morbilidad de forma importante y la mortalidad hasta el 15 - 30%. Además de los datos de respuesta inflamatoria sistémica, existen datos en los estudios de imagen que pueden sugerir que la

Tabla 1. Criterios Revisados de Atlanta^{4,6}

| | |
|--|--|
| Pancreatitis aguda leve | <ul style="list-style-type: none"> • No hay falla orgánica • No complicaciones locales o sistémicas |
| Pancreatitis moderadamente severa | <ul style="list-style-type: none"> • Falla orgánica transitoria que dura menos de 48 horas • Presencia de complicaciones locales |
| Pancreatitis aguda severa | <ul style="list-style-type: none"> • Falla orgánica persistente, más de 48 horas |
| Complicaciones locales: Pseudoquiste pancreático, necrosis pancreática, colecciones líquidas peri pancreáticas | |

necrosis se encuentra infectada, lo más común es la presencia de aire dentro de la colección (figura 1).

La patogénesis de la infección secundaria de las colecciones peripancreáticas y de la necrosis del páncreas aún está en debate, pero se ha considerado que es secundaria a diseminación a través del sistema biliar, por vía ascendente del duodeno a través del conducto pancreático principal o por translocación bacteriana. Este es un fenómeno en el que las bacterias enterales cruzan la barrera gastrointestinal e invaden el compartimiento o se diseminan vía hematólica. La translocación bacteriana depende de un desequilibrio entre el huésped y las bacterias. En el estudio publicado por Besselink y cols., se informó una alta incidencia de bacteriemia y neumonía en los estadios tempranos de pancreatitis aguda, ya que en el 60% de los pacientes con bacteriemia e infección pancreática se aisló el mismo microorganismo en los cultivos iniciales (8).

La mayoría de los patógenos en las infecciones pancreáticas son bacterias gastrointestinales Gram negativas (*E.coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*), aunque también se han encontrado bacterias Gram positivas (*S.aureus* y *Enterococcus faecalis*), anaerobios y hongos. La infección de la necrosis pancreática se atribuye en el 70% de los casos a bacterias de origen intestinal (9).

USO DE ANTIBIÓTICOS

El rol de los antibióticos profilácticos en pancreatitis ha sido tema de controversia en los últimos años. Muchos autores han adoptado su uso, mientras que otros lo han condenado. Se han realizado múltiples estudios para determinar la utilidad del

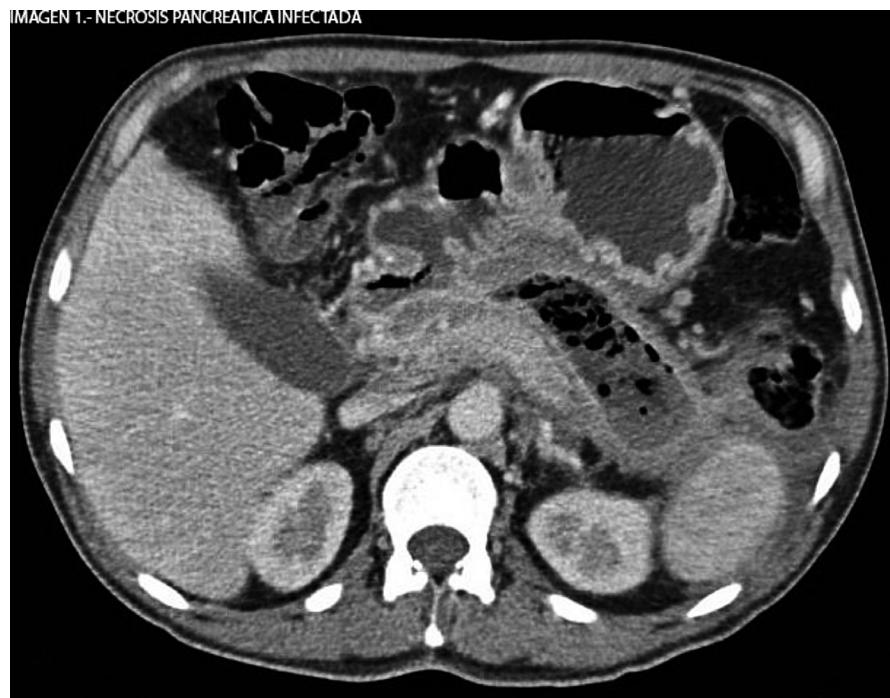
empleo de antibióticos sistémicos como profilaxis en pancreatitis aguda, con la racionalización de disminuir el potencial de diseminación hematólica después de que la translocación ha ocurrido.

Estudios aleatorizados examinando el efecto de los antibióticos en la morbilidad y mortalidad en la pancreatitis aguda comenzaron a aparecer desde 1970, estos estudios iniciales incluían pacientes con pancreatitis moderada y uso de ampicilina como profiláctico. Posteriormente se han realizado múltiples metaanálisis con el intento de responder la pregunta de si se deben utilizar antibióticos profilácticos en pancreatitis aguda y si estos realmente previenen infecciones en estos pacientes y reducen su mortalidad. En la tabla 2 se observan los resultados de los mismos.

En 2006, Villatoro realizó una revisión en Cochrane que incluyó un total de cinco estudios aleatorizados, en la cual se sugirió que el uso de antibióticos de forma profiláctica daba un beneficio en la sobrevida y disminución de sepsis pancreática con el uso de betalactámicos (10). Las conclusiones cambiaron posteriormente cuando, en 2010, los autores realizaron un nuevo análisis en el que incluyeron dos estudios más, con un total de 404 pacientes, sin encontrar una diferencia estadística significativa en la reducción de la mortalidad (8.4% vs. 14.4%). Tampoco se encontró diferencia en la presencia de necrosis pancreática infectada (19% vs. 24%) ni en la tasa de otras infecciones (11).

En 2007 Dambrauskas y cols., realizaron un metaanálisis en el que incluyeron múltiples estudios que habían sido rechazados en otros metaanálisis, con un total de 10 estudios aleatorizados y una población de

Figura 1.



1,279 pacientes, demostraron una reducción en la mortalidad e incidencia de necrosis pancreática infectada, con la limitante de que muchos de los trabajos que se incluyeron en este metaanálisis comparaban dos grupos en tratamiento antibiótico, sin grupos control, así como estudios en los que ambos grupos tenían el mismo antibiótico con diferente número de días de administración (12).

En el metaanálisis de Lim y colaboradores se analizaron nueve estudios aleatorizados y dos estudios de corte para buscar determinar la utilidad de los antibióticos profilácticos en pancreatitis aguda, sin encontrarse una reducción significativa en la mortalidad con el uso de antibióticos profilácticos ni disminución de las tasas de infección de la necrosis pancreática, con la limitante de que se incluyeron estudios heterogéneos con distintos antibióticos (13).

Ukai y cols., realizaron un metaanálisis en el cual se enfocaron en el tiempo en el cual se iniciaron los antibióticos en pacientes con pancreatitis aguda necrotizante e incluyeron estudios en los cuales los antibióticos fueron administrados de forma temprana (en las primeras 72 horas) del inicio de los síntomas o ingreso a hospitalización. Se incluyeron seis estudios aleatorizados con un total de 397 pacientes, observándose un potencial beneficio de antibióticos profilácticos por la presencia

de tasas de mortalidad del 7.4% en los pacientes tratados en comparación con 14% en los pacientes sin antibiótico, sin observar que el uso temprano de antibióticos disminuyera las infecciones no pancreáticas (25% vs. 33%) o las intervenciones quirúrgicas (21% vs. 25%) de forma significativa. Este metaanálisis tuvo las limitantes de que los estudios incluidos no habían sido diseñados para determinar el tiempo de inicio de antibióticos, sino para determinar la eficacia del uso de antibióticos en comparación con no usarlos (14).

Se encontraron diecinueve metaanálisis de estudios aleatorizados, que buscaban determinar si la profilaxis con antibióticos reduce la mortalidad y la incidencia de infección de la necrosis pancreática en pacientes con pancreatitis aguda. El número de pacientes incluidos variaba 160 a 1,279 pacientes, con un total de estudios aleatorizados por metaanálisis de entre 3 y 11. Doce de los diecinueve metaanálisis concluyeron que el uso de antibióticos profilácticos no reducía de forma significativa la mortalidad. En cuanto a la incidencia de necrosis pancreática infectada, no se reportó una reducción significativa en trece de los diecinueve estudios y en dos de los metaanálisis no se realizó el análisis. Doce de los metaanálisis mencionados no recomiendan el uso de antibióticos

Tabla 2. Metaanálisis antibióticos profilácticos en pancreatitis

| Estudio | Estudios (n) | Año | Total pacientes (n) | Reducción de la mortalidad | Incidencia de Necrosis pancreática infectada |
|----------------------------------|--------------|------|---------------------|----------------------------|--|
| Golub y cols ¹⁵ | 8 | 1998 | 514 | si | |
| Sharma y cols ¹⁶ | 3 | 2001 | 160 | si | no |
| Villatoro y cols ¹⁰ | 5 | 2006 | 294 | si | no |
| Xiong y cols ¹⁷ | 5 | 2006 | 338 | no | no |
| Mazaki y cols ¹⁸ | 6 | 2006 | 329 | no | no |
| Heinrich y cols ¹⁹ | 5 | 2006 | 288 | si | no |
| D Vries y cols ²⁰ | 6 | 2007 | 397 | no | no |
| Dambrauskas y cols ¹² | 10 | 2007 | 1279 | si | si |
| Bai y cols ²¹ | 7 | 2008 | 467 | no | no |
| Xu y cols ²² | 8 | 2008 | 540 | no | si |
| Hart y cols ²³ | 7 | 2008 | 429 | no | no |
| Jafri y cols ²⁴ | 8 | 2009 | 502 | no | no |
| Yao y cols ²⁵ | 9 | 2010 | 564 | no | no |
| Bai y cols ²⁶ | 9 | 2010 | 519 | no | no |
| Villatoro y cols ¹¹ | 7 | 2010 | 404 | no | no |
| Wittau y cols ²⁷ | 14 | 2011 | 841 | no | no |
| Jiang y cols ²⁸ | 11 | 2012 | 622 | si | - |
| Ukai y cols ¹⁴ | 6 | 2015 | 397 | si | si |
| Lim y cols ¹³ | 11 | 2015 | 864 | Aleatorizados | no |
| | | | | no | |

profilácticos ya que no se observó una reducción significativa en la mortalidad. Por todo lo anterior, se considera que la mayor evidencia disponible no apoya el uso de antibióticos profilácticos en estos pacientes.

CONSECUENCIAS DEL USO DE ANTIBIÓTICOS

Se ha demostrado que el uso de antibiótico en pacientes con pancreatitis aguda modifica la microbiología, incrementando la incidencia de infecciones fúngicas. Se han publicado múltiples estudios en los cuales se ha reportado una incidencia de infecciones fúngicas de hasta 50% en pacientes con necrosis pancreática infectada, que

se relacionan con la exposición a cursos prolongados de antibióticos. A su vez se ha demostrado que el desarrollo de candidiasis invasiva se asocia con un incremento en la mortalidad de estos pacientes (29, 30).

CONCLUSIONES

Actualmente la evidencia no apoya el uso de antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis aguda ya que la mayoría de los metaanálisis no han demostrado una reducción de la mortalidad. Solo los pacientes con una infección comprobada deben recibir antibióticos.

REFERENCIAS

1. Peery AE, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal diseases in United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143:1179-87
2. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and liver diseases statistics 2004. *Gastroenterology* 2004; 126:1448-53
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102–111.
4. Crockett S, Wani S, Gardner T, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154:1096–1101.
5. Gullo L, Migliori M, Olah A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24:223–227
6. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomized trials. *Gut* 2017; 66:2024–2032.
7. Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG, et al. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotizing pancreatitis? *Gut* 2013; 62: 1475-1480.
8. Besselink MG, Van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96:267-273.
9. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 195–210.
10. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD002941
11. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5: CD002941.
12. Dambruuskas Z, Gulbinas A, Pundzius J et al. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43: 291–300.
13. Lim CLL, Lee W, Liew YX et al. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 480–491.
14. Ukai T, Shikata S, Inoue M, et al. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 316–321.
15. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 496–503.
16. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001; 22: 28–31.
17. Xiong GS, Wu SM, Wang ZH. Role of prophylactic antibiotic administration in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Med Principles Practice* 2006; 15: 106–110.
18. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 674–684.
19. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, et al. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg.* 2006; 243:154–68.
20. de Vries AC, Besselink MGH, Buskens E et al. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. *Pancreatology* 2007; 7: 531–538.
21. Bai Y, Gao J, Zou D-W et al. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 104–110.
22. Xu T, Cai Q. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1249–1258.
23. Hart PA, Bechtold ML, Marshall JB, et al. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *South Med J* 2008; 101: 1,126–1,131.
24. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, et al. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2009; 197: 806–813.

25. Yao L, Huang X, Li Y, et al. Prophylactic antibiotics reduce pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Digest Surg* 2010; 27: 442–449.
26. Bai Y, Gao J, Zou D-W et al. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 705–707.
27. Wittau M, Mayer B, Scheele J et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 261–270.
28. Jiang K, Huang W, Yang X-N et al. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 279–284.
29. De Waele JJ. Use of antibiotics in severe acute pancreatitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8: 317-24.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es una de las consecuencias documentadas del uso de antibióticos en pacientes con pancreatitis aguda?
 - a) Aumento de las infecciones virales
 - b) Mayor respuesta inflamatoria sistémica
 - c) Incremento de las infecciones fúngicas
 - d) Reducción de la mortalidad
 - e) Reducción en la morbilidad
2. ¿Qué proporción de pacientes con pancreatitis aguda desarrollan necrosis pancreática?
 - a) 15-20%
 - b) Menos del 10%
 - c) Más del 90%
 - d) Depende de la etiología de la pancreatitis
3. La mayoría de las bacterias causantes de infecciones pancreáticas en pacientes con necrosis son...
 - a) Encapsuladas Gram positivas
 - b) Cocos Gram positivos
 - c) Hongos
 - d) Entéricas Gram negativas
 - e) Anaerobios

¿Existe algún tratamiento farmacológico realmente útil para la esteatohepatitis no alcohólica?

Dr. Juan Fernando Gallegos Orozco

Departamento de Gastroenterología y Hepatología
Escuela de Medicina, Universidad de Utah,
Estados Unidos de América

PUNTOS CLAVE

- El conocimiento cada vez más detallado de la patogenia de la EHNA ha resultado en un incremento sustancial de tratamientos farmacológicos que tienen como blanco diversos aspectos metabólicos y celulares que llevan al daño celular y a la fibrosis hepática.
- Se han desarrollado fármacos cuya acción primordial es a nivel metabólico con el objetivo de reducir la esteatosis y el estrés metabólico a nivel hepático, elafibranor, pioglitazona, el ácido obeticólico, las incretinas y los inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa.
- Existen fármacos que tienen como blanco el estrés oxidativo y la inflamación, evitando así el daño a los hepatocitos, como la vitamina E, el emricasan, el selonsertib, la pentoxifilina y el cenicriviroc.
- Otras opciones terapéuticas tienen como blanco principal la modulación de la interacción del intestino con el hígado como los probióticos y el trasplante de microbiota fecal, entre otros.
- Los fármacos antifibróticos, como el simtuzumab y el GR-MD-02 tienen como objetivo reducir la progresión de la fibrosis hacia cirrosis, evitando así las complicaciones tardías de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se define como un acúmulo anormal de grasa intracelular que afecta más del 5% del parénquima hepático, en ausencia

de consumo excesivo de alcohol. Esta entidad es la principal causa de hepatopatía crónica. Con base en estudios de imagen se estima que afecta al 25% de la población adulta a nivel mundial, aunque su prevalencia en Latinoamérica es del 30% (1). HGNA es la expresión hepática del síndrome metabólico, y está íntimamente ligado a obesidad, resistencia a la insulina, diabetes y dislipidemia.

Algunas personas con HGNA padecen una forma más avanzada de la enfermedad conocida como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que se caracteriza por la presencia de lipotoxicidad, inflamación, daño tisular y fibrosis hepática que puede progresar a cirrosis, carcinoma hepatocelular y ulteriormente a la muerte por insuficiencia hepática. Se estima que 5-10% de las personas con HGNA padecen EHNA. Esta entidad es, junto con el uso crónico de alcohol y las hepatitis virales crónicas, una de las 3 principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial. Es por ello que es necesario contar con tratamientos eficaces para prevenir el desarrollo de la cirrosis o en su caso impedir sus complicaciones. Desafortunadamente en la actualidad no existe fármaco alguno que haya sido aprobado específicamente para el tratamiento de la EHNA.

El conocimiento cada vez más detallado de la patogenia de la EHNA ha resultado en un incremento sustancial de tratamientos farmacológicos que tienen como blanco diversos aspectos de las vías metabólicas y celulares que llevan al daño celular y a la fibrosis hepática. Con base en su mecanismo de acción, podemos dividir a estos fármacos en cuatro categorías (2):

- a) Fármacos cuya acción primordial es a nivel metabólico con el objetivo de reducir la esteatosis y el estrés metabólico a nivel hepático.
- b) Fármacos que tienen como blanco el estrés oxidativo y la inflamación, evitando así el daño a los hepatocitos;
- c) Fármacos cuyo blanco principal es la modulación de la interacción del intestino con el hígado;
- d) Fármacos antifibróticos, cuyo fin es reducir la progresión de la fibrosis hacia cirrosis, evitando así las complicaciones tardías de la enfermedad.

A continuación, se describen algunos ejemplos de cada una de estas categorías, haciendo énfasis en aquellos fármacos que ya están disponibles y que se han empleado en el tratamiento de enfermos con EHNA, así como aquellos que se encuentran en ensayos clínicos de fase II y III. Se han agregado los números de registro de los diferentes ensayos clínicos y se pueden consultar directamente en la página de internet www.clinicaltrials.gov. Además, se recomienda la lectura de revisiones recientes que abordan el tema del tratamiento farmacológico contemporáneo de la EHNA (3, 4).

FÁRMACOS CON ACCIÓN A NIVEL METABÓLICO

Los agonistas de los receptores de PPAR (Peroxisome Proliferator-Activator Receptors por sus siglas en inglés), son una familia de receptores nucleares que se pueden enlazar con diversos ácidos grasos y sus derivados y que resultan en la regulación a nivel transcripcional de múltiples procesos metabólicos relevantes en la patogenia de EHNA.

PPAR-alfa regula el transporte y estimula la beta-oxidación de ácidos grasos. PPAR-delta reduce el acúmulo de ácidos grasos, altera la homeostasis de la glucosa y del metabolismo energético y reduce la inflamación hepática. Este receptor también se encuentra presente en el tejido adiposo, donde controla la diferenciación de los adipocitos y juega un papel central en la reducción de la resistencia a la insulina y en el transporte de los ácidos grasos hacia el interior de los adipocitos. Finalmente, PPAR-gamma, que se expresa predominantemente en el tejido adiposo y desempeña un papel esencial en lipogénesis, el metabolismo de la glucosa y en la diferenciación del tejido adiposo.

Elafibranor es un agonista dual de PPAR-alfa/delta y al combinar el efecto agonista sobre ambos tipos de receptores, resulta en efectos benéficos sobre la regulación del metabolismo, inflamación, crecimiento y desarrollo celular. En un ensayo doble ciego, aleatorizado

y controlado con placebo en 276 pacientes con EHNA (sin cirrosis) confirmada por biopsia, se compararon dos dosis de elafibranor (80 o 120 mg/día por vía oral) contra placebo. El desenlace de interés fue la resolución histológica de EHNA sin progresión de la fibrosis. Tras un año de tratamiento el 21-23% de los pacientes tratados con elafibranor alcanzaron dicho desenlace, similar a lo obtenido en el grupo placebo (17%). En un análisis post hoc se usó una definición más estricta de resolución histológica de EHNA y en este sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de elafibranor 120 mg/día y el grupo placebo (19% vs. 12%, p=0.045) (5). Esto dio pauta a la creación de un ensayo clínico controlado fase III a nivel mundial (RESOLVE-IT, NCT02704403) en el que se incluirán 2000 pacientes con EHNA moderada a grave por histología y que recibirán elafibranor 120 mg/día o placebo por 72 semanas. El desenlace primario es la resolución histológica de EHNA sin progresión de la fibrosis. Además, se integrarán desenlaces de interés clínico tales como progresión a cirrosis, complicaciones hepáticas y mortalidad. Este estudio está todavía en desarrollo.

La pioglitazona es un agonista de PPAR-gamma cuya acción resulta en una reducción de la resistencia a la insulina y mejorando así el control de la glucosa en enfermos con diabetes. La pioglitazona también se ha usado con buenos resultados en el tratamiento de la EHNA. En el estudio PIVENS, 80 pacientes con EHNA confirmada por histología recibieron pioglitazona 30 mg diarios por 96 semanas y se compararon con 83 pacientes en el brazo placebo. El 34% de los pacientes que recibieron pioglitazona mostraron mejoría histológica comparado con tan solo 19% de los que recibieron placebo (6). Sin embargo, dicha mejoría no alcanzó significancia estadística. Una de las limitaciones en el uso de las glitazonas es su perfil de efectos adversos, incluyendo incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, así como aumento de peso. Esto ha resultado en uso limitado en el tratamiento de pacientes con EHNA.

Otra diana de interés en EHNA es el receptor farnesoide X (Farnesoid X Receptor, FXR por sus siglas en inglés). La interacción entre los ácidos biliares y este receptor intracelular resulta en una disminución de la síntesis de ácidos biliares, así como reducción de la gluconeogénesis y mejoría en la resistencia a la insulina en tejidos periféricos. El ácido obeticólico (OCA, por sus siglas en inglés) es un ácido biliar sintético que actúa como un agonista de FXR, cuyos efectos clínicos se han evaluado en pacientes con EHNA en el ensayo clínico multicéntrico fase IIb FLINT (7). En

en este estudio se incluyeron 283 enfermos con EHNA confirmados por biopsia (sin cirrosis) que fueron divididos al azar en tratamiento activo (OCA 25 mg/día) vs. placebo. Se demostró mejoría histológica en 45% del grupo OCA vs. 21% del grupo placebo ($p=0.0002$). El 22% del grupo OCA tuvo resolución histológica de EHNA vs. 13% del grupo placebo ($p=0.08$) y 35% del grupo OCA tuvieron una mejoría de la fibrosis hepática comparado con 19% del control ($p=0.004$). De los eventos adversos de interés, los pacientes tratados con OCA tuvieron elevaciones reversibles en el colesterol total y en colesterol LDL con reducción del colesterol HDL. Además, el 23% de los pacientes tratados con OCA desarrollaron prurito, un efecto adverso bien conocido de este fármaco. Algunos pacientes requirieron reducción en la dosis de OCA e inclusive otros tuvieron que descontinuar el tratamiento de manera definitiva. Para evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo, actualmente se encuentra en desarrollo un ensayo clínico controlado de fase III a nivel mundial de OCA vs. placebo durante 72 semanas de tratamiento en aproximadamente 2000 pacientes no cirróticos con EHNA confirmada por histología (REGENERATE NCT02548351). Los desenlaces primarios incluyen la resolución histológica de EHNA sin empeoramiento de la fibrosis o mejoría en fibrosis hepática sin empeoramiento de EHNA. Además, se han incluido desenlaces clínicos a largo plazo. Existen otros agonistas FXR en desarrollo, incluyendo GS-9674 e INT-767. Ambos han mostrado eficacia en modelos experimentales.

Inhibición de la lipogénesis. La malonil-coenzima A es esencial en el metabolismo de los ácidos grasos, al regular el equilibrio entre la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos. Esta coenzima es necesaria en la síntesis y elongación de ácidos grasos e inhibe la entrada de éstos hacia la mitocondria, interfiriendo así con la beta-oxidación. La acetil-CoA carboxilasa (ACC) es el enzima clave en la generación de malonil-CoA a partir de acetil-CoA. En modelos experimentales de EHNA la inhibición de ACC resultó en un incremento en la oxidación de los ácidos grasos, disminución de la lipogénesis, reducción en la esteatosis hepática y mejoría en la resistencia a la insulina (8). Existen actualmente dos inhibidores de la ACC en ensayos clínicos fase II: PF-05221304, NCT03248882 y GS-0976. Este último demostró mejoría estadísticamente significativa en el grado de esteatosis hepática y en reducción de marcadores no invasores de fibrosis en 10 pacientes con EHNA. Dados estos resultados, está en curso un ensayo

controlado en 127 pacientes con EHNA para evaluar seguridad y eficacia (NCT02856555).

Incretinas. El péptido tipo glucagón 1 (GLP-1 por sus siglas en inglés) es una hormona derivada de la poliproteína pro-glucagón. GLP-1 es secretada por las células intestinales L en respuesta a la ingesta de alimentos. Su acción principal es la regulación de la glucemia, pues estimula la secreción de insulina en las células beta del páncreas e inhibe la secreción de glucagón en las células alfa. Mas allá de sus efectos sobre el páncreas, GLP-1 mejora la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, estimula la glucogénesis hepática, retarda el vaciamiento gástrico y disminuye el apetito. Es por ello que existen diversos agonistas del receptor de GLP-1 aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Uno de ellos, liraglutida, mostró efectos benéficos en cuanto a esteatosis hepática y mejoría en concentraciones de ALT en pacientes con DM2. Por ello, recientemente se evaluó el uso de liraglutida como tratamiento farmacológico de EHNA. El ensayo LEAN incluyó 52 pacientes con EHNA confirmada por biopsia (33% con DM2) aleatorizados a recibir liraglutida 1.8 mg/día o placebo durante 48 semanas (9). El desenlace primario fue la resolución histológica de EHNA sin empeoramiento de fibrosis. El 39% de los pacientes en el grupo de liraglutida lograron dicha mejoría histológica comparado con tan sólo el 9% en el grupo placebo ($p=0.02$). Si bien dicha mejoría histológica fue clínicamente significativa, cabe mencionar que como es de esperarse por su mecanismo de acción los pacientes tratados con liraglutida perdieron peso y que aquellos con respuesta histológica perdieron en promedio 2.1 kg más que los no respondedores, por lo que no está claro si los efectos benéficos en la histología hepática fueron simplemente el resultado de la pérdida ponderal o realmente debidos a los efectos metabólicos de la liraglutida. Por lo pronto habrá que esperar a que ensayos clínicos futuros comprueben los efectos benéficos de liraglutida en el tratamiento de EHNA.

FÁRMACOS QUE TIENEN COMO BLANCO EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA INFLAMACIÓN

Gracias a sus propiedades antioxidantes la vitamina E se ha estudiado en diversos ensayos clínicos para el tratamiento de EHNA. El más famoso de éstos es quizás el estudio PIVENS, un ensayo clínico controlado de fase III en el que se demostró que la vitamina E en dosis de 800 UI/día durante 96 semanas en sujetos no diabéticos y no cirróticos con

EHNA confirmada por biopsia fue superior a placebo al demostrar mejoría histológica en 43% vs 19% del grupo placebo ($p=0.001$). Los beneficios histológicos fueron primordialmente en la mejoría de la inflamación y el abalonamiento de los hepatocitos, pero no así en el grado de fibrosis hepática (6). En apoyo a los efectos benéficos de la vitamina E en el tratamiento de EHNA, recientemente se combinaron los resultados de los brazos de vitamina E de los ensayos PIVENS y FLINT mencionados anteriormente. Si bien pareciera ser que la vitamina E es de utilidad en el tratamiento de la EHNA, cabe mencionar que su uso se ha visto atemperado por el aparente incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata y eventos cerebrovascular hemorrágico. Además, al ser considerado un suplemento alimentario, existen muy diversas formulaciones de vitamina E y probablemente no todas sean iguales en cuanto a eficacia en EHNA. En el estudio PIVENS citado anteriormente, se usó vitamina E natural (RRR-alfa-tocoferol) (6).

Apoptosis y factor de necrosis tumoral alfa.

Uno de los elementos esenciales de EHNA es el daño directo a los hepatocitos y la presencia de apoptosis inducida por vías de señalización a través de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Es por ello que existe interés por evaluar los efectos de inhibidores de apoptosis o de TNF-alfa.

Emricasan es un inhibidor irreversible de caspasas que se puede administrar por vía oral y que ha demostrado efectos histológicos benéficos en modelos murinos de EHNA, incluyendo reducción del daño a los hepatocitos, reducción de la inflamación e incluso de la fibrosis (11). En un estudio fase II emricasan administrado por 28 días a enfermos con EHNA produjo una reducción marcada en concentraciones de ALT, así como una reducción significativa de los niveles circulantes de fragmentos de citoqueratina 18, demostrando así su efecto anti-apoptótico. Estos resultados han servido de base para el desarrollo de un ensayo fase IIb (ENCORE-NF NCT02686762) que evaluará la eficacia de emricasan en pacientes no cirróticos con EHNA confirmada por histología tratados por 72 semanas. El desenlace primario es el mejoramiento de la fibrosis hepática sin empeoramiento de la actividad histológica de EHNA.

La pentoxifilina se ha usado en EHNA por sus efectos como antioxidante, inhibidor de TNF-alfa y potencialmente anti-fibrótico. En un ensayo clínico controlado en 55 pacientes con EHNA, pentoxifilina

400 mg 3 veces al día durante un año demostró mejoría histológica en 39% de los pacientes en el grupo de tratamiento activo vs. 14% en el grupo placebo ($p=0.036$); y el 25% logró resolución de EHNA por histología (11). Estudios clínico ulteriores, así como dos metaanálisis parecen confirmar el beneficio de la pentoxifilina en EHNA (12, 13). A pesar de ello, la pentoxifilina no está aprobada para su uso en EHNA y no es de uso clínico rutinario en el tratamiento de esta entidad.

Selonsertib es un inhibidor de ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), una cinasa relevante en el proceso de apoptosis de hepatocitos y en la fibrogénesis hepática. En modelos animales de EHNA la inhibición de ASK1 resultó en mejoría de la inflamación y fibrosis hepática. En un ensayo clínico controlado y multicéntrico fase II de reciente publicación, se incluyeron 72 pacientes con EHNA y fibrosis moderada que recibieron selonsertib (6 mg/día o 18 mg/día) durante 24 semanas. Al final del tratamiento, hubo mejoría histológica en la fibrosis en 43% del grupo de selonsertib 18 mg/día, 30% del grupo selonsertib 6 mg/día y 20% en el grupo que no recibió selonsertib (14). Se encuentra actualmente en curso un ensayo fase III en el que se explora el uso de selonsertib sólo o con otros fármacos novedosos en el tratamiento de pacientes con EHNA y fibrosis hepática avanzada o cirrosis compensada (ATLAS NCT03449446).

Inmunomoduladores. Entre otros factores involucrados en la presencia de inflamación hepática en EHNA, se ha descrito una expresión acentuada de quimocinas pro-inflamatorias, que juegan un papel preponderante en la activación y migración de células inflamatorias hacia el hígado, así como en la progresión de la fibrosis. Cenicriviroc es un antagonista de receptores de quimocinas (CCR2 y CCR5) con propiedades potencialmente antifibróticas. En la actualidad se están realizando un par de ensayos fase II de cenicriviroc en pacientes con HGNA, incluido uno en pacientes con EHNA confirmada por biopsia (con fibrosis, pero sin cirrosis). En el estudio CENTAUR (NCT02217475) se incluyeron 298 sujetos que recibieron cenicriviroc 150 mg/día por 48 a 96 semanas vs. placebo con el objetivo de evaluar su eficacia en cambios histológicos. El desenlace primario fue la mejoría histológica en el grado de EHNA sin empeoramiento de la fibrosis (15). El estudio completó el reclutamiento en noviembre de 2017 y se está en espera de resultados dentro de un par de años.

MODULACIÓN DE LA INTERACCIÓN ENTRE EL INTESTINO Y EL HÍGADO

Los cambios al estilo de vida, incluyendo cambios en la dieta y el ejercicio generalmente resultan en pérdida ponderal y por ende tienen un efecto benéfico en HGNA y EHNA. Sin embargo, en la práctica clínica cotidiana es infrecuente observar baja de peso sostenida, que es la que realmente resulta en beneficio histológico en EHNA. Se ha demostrado que una reducción de peso mayor al 7% del peso corporal de manera sostenida resulta en mejoría histológica, incluyendo en la fibrosis. En este contexto, se han empleado fármacos para ayudar en la pérdida de peso. Uno de ellos es orlistat, un inhibidor de lipasa intestinal que interfiere con la absorción de la grasa en la dieta y que está aprobado en el tratamiento de la obesidad. Si bien orlistat no ha demostrado de manera independiente ser eficaz en el tratamiento de EHNA, su uso en pacientes con obesidad puede ser de ayuda a conseguir y mantener la pérdida ponderal deseada.

Microbioma intestinal. En la actualidad se reconoce que el microbioma intestinal está involucrado en la patogenia del HGNA e EHNA (16), al existir interacción entre productos bacterianos y el hígado. Uno de estos productos es el lipopolisacárido (LPS). Es por ello que se han diseñado estrategias para bloquear la acción de los productos bacterianos con los hepatocitos. IMM-124E es un extracto rico en IgG de calostro bovino que se obtiene de vacas inmunizadas contra LPS. En modelos murinos de obesidad la administración de IMM-124E redujo la esteatosis hepática y los niveles de aminotransferasas, además, de que mejoró la resistencia a la insulina (17). En un estudio piloto en 10 pacientes con EHNA y resistencia a la insulina, la administración de IMM-124E por 30 días produjo mejorías en la resistencia a la insulina y en el perfil de lípidos (18). En octubre de 2017 se concluyó un ensayo clínico fase IIb en 133 pacientes con EHNA sin cirrosis que recibieron IMM-124E (600 mg o 1200 mg 3 veces/día) o placebo durante 24 semanas. El desenlace primario es el cambio en el porcentaje de esteatosis hepática medida por resonancia magnética. Los resultados de este estudio aún no están disponibles.

Otra forma de modular el microbioma intestinal es mediante trasplante de microbiota fecal (TMF). Esta estrategia ha producido resultados benéficos en el tratamiento de la infección recidivante por *Clostridium difficile*. Interesantemente, se ha descrito mejoría en la resistencia a la insulina en per-

sonas con síndrome metabólico que han recibido TMF de sujetos delgados (19). Existe en curso un estudio piloto en pacientes con EHNA confirmada por biopsia, en el que se evaluará el efecto del TMF sobre la esteatosis hepática medida por resonancia magnética, así como los cambio en ALT y los marcadores de resistencia a la insulina 12 semanas después del TMF proveniente de donadores delgados (NCT02469272). En la India está en curso un ensayo controlado de TMF en pacientes con cirrosis por EHNA en el que se evaluarán cambios en el gradiente de presión venosa portal al año de tratamiento con infusiones mensuales de FMT por sonda nasogástrica (NCT02721264).

Se espera que más allá de su potencial uso clínico, los resultados de estos estudios permitan entender mejor la interacción entre la microbiota intestinal y el hígado, y con ello establecer con mayor claridad su participación en la patogenia de EHNA.

FÁRMACOS ANTIFIBRÓTICOS

Dado que existe una relación directamente proporcional entre el grado de fibrosis hepática y el desarrollo de complicaciones hepáticas y mortalidad, queda claro que la modulación de la fibrogénesis es un objetivo central en el tratamiento de cualquier enfermedad crónica del hígado.

En el contexto de EHNA, se han estudiado dos fármacos con actividad antifibrótica: simtuzumab y GR-MD-02. Simtuzumab es un anticuerpo monoclonal contra la enzima tipo lisil-oxidasa 2 (LOXL2 por sus siglas en inglés); esta es una enzima de la matriz extracelular que es responsable del entrecruzamiento de las fibrillas de colágeno y que se expresa de manera extensa en áreas de fibrosis hepática. Desafortunadamente, este fármaco no demostró mejoría de la fibrosis en pacientes con EHNA comparado con placebo y por ende se detuvo su desarrollo clínico. La galectina-3 es una proteína secretada por células inmunes y juega un papel esencial en la fibrogénesis hepática en EHNA. GR-MD-02 es un inhibidor de galectina-3 y en modelos experimentales demostró una reducción de la gravedad histológica de EHNA, así como reducción de la fibrosis hepática (20). Estudios de fase I en humanos demostraron que éste compuesto es seguro (21), dando lugar a un par de estudios de fase II en los que se evaluó la eficacia de GR-MD-02 en el tratamiento de pacientes con

EHNA y fibrosis avanzada e incluso en pacientes con cirrosis. En el primero de ellos se incluyeron 30 pacientes con EHNA y fibrosis avanzada tratados con GR-MD-02 o placebo por 16 semanas. El desenlace primario fue el cambio en fibrosis hepática medida por resonancia magnética multiparamétrica (NCT02421094). En el segundo, se incluyeron

162 pacientes con EHNA y cirrosis compensada en los que se evaluó el efecto sobre cambios en el gradiente de presión portal de dos dosis diferentes de GR-MD-02 (2 mg/kg o 8 mg/kg o placebo) IV cada 2 semanas por 52 semanas (NCT02462967). Los resultados de estos dos ensayos clínicos aún no se han publicado.

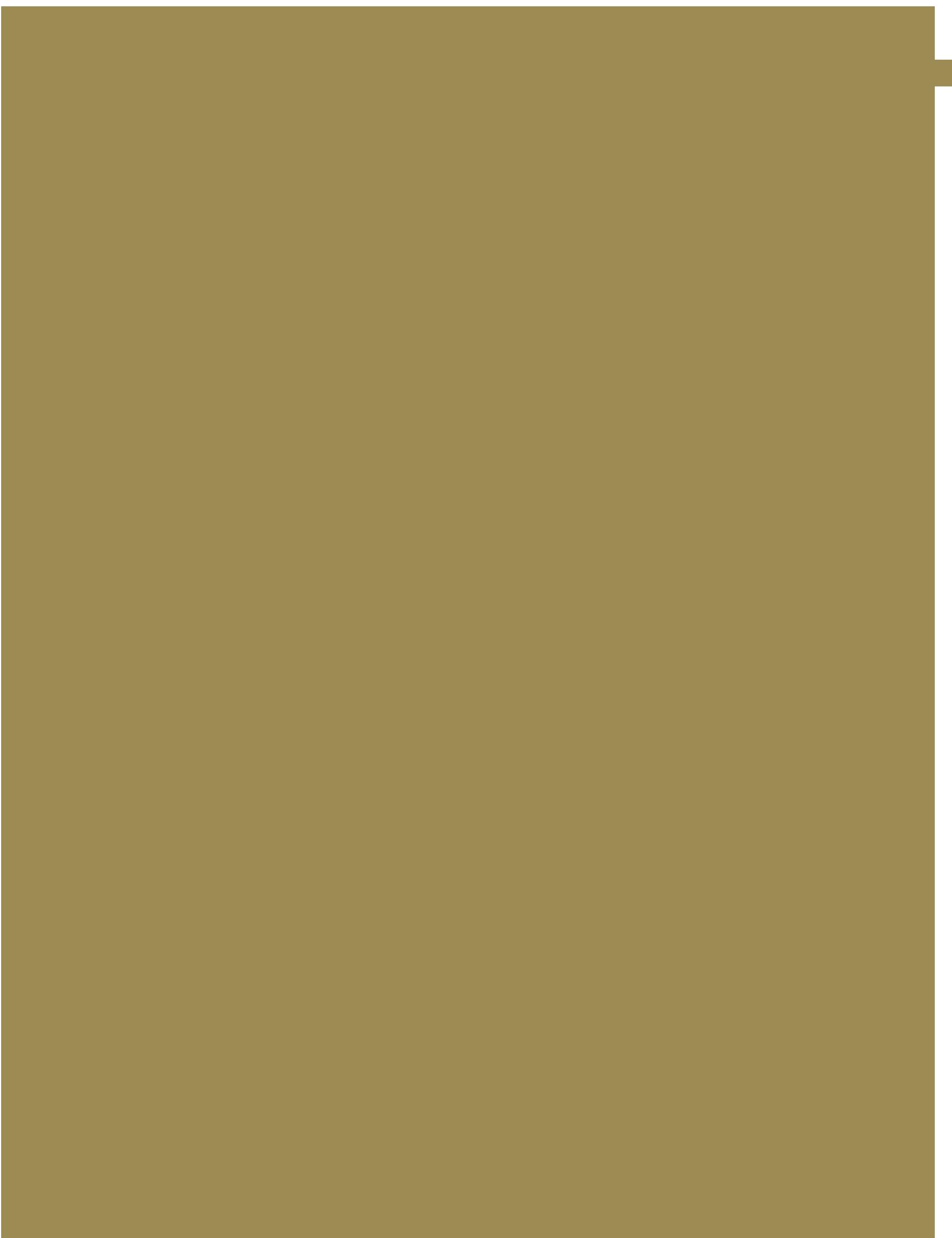
REFERENCIAS

1. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016; 64: 1577-1586.
2. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 180-190.
3. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol* 2018; 68: 362-375.
4. Townsend SA, Newsome PN. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 494-507.
5. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.
6. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
7. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-65.
8. Kim CW, Addy C, Kusunoki J, Anderson NN, et al. Acetyl CoA carboxylase inhibition reduces hepatic steatosis but elevates plasma triglycerides in mice and humans: A bedside to bench investigation. *Cell Metab* 2017; 26:576.
9. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-90.
10. Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, et al. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015; 35: 953-66.
11. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxyfylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011; 54: 1610-9.
12. Zeng T, Zhang CL, Zhao XL, Xie KQ. Pentoxyfylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 646-53.
13. Du J, Ma YY, Yu CH, Li YM. Effects of pentoxyfylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 569-77.
14. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology* (in press)
15. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 2018; 67: 1754-1767.
16. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-85.
17. Adar T, Ben Ya'acov A, Lazar G, et al. Oral administration of immunoglobulin G-enhanced colostrum alleviates insulin resistance and liver injury and is associated with alterations in natural killer T cells. *Clin*

- Exp Immunol 2012; 167: 252-60.
- 18. Mizrahi M, Shabat Y, Ben Ya'akov A, et al. Alleviation of insulin resistance and liver damage by oral administration of Imm124-E is mediated by increased Tregs and associated with increased serum GLP-1 and adiponectin: results of a phase I/II clinical trial in NASH. J Inflamm Res 2012; 5:141-50.
 - 19. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology 2012; 143: 913-6.
 - 20. Traber PG, Zomer E. Therapy of experimental NASH and fibrosis with galectin inhibitors. PLoS One 2013; 8: e83481.
 - 21. Harrison SA, Marri SR, Chalasani N, et al. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 1183-1198.

AUTOEVALUACIÓN

- 1. ¿Cuál de los siguientes fármacos para el tratamiento de la EHNA tiene acción primordial a nivel metabólico y su objetivo es reducir la esteatosis?
 - a) Pentoxifilina
 - b) Silimarina
 - c) Elafibranor
 - d) Colchicina
- 2. ¿Cuál de los siguientes inhibidores de apoptosis y de TNF-alfa cuenta hasta ahora con la mejor evidencia clínica en el tratamiento de la EHNA?
 - a) Emricasan
 - b) Selonsertib
 - c) Colchicina
 - d) Pentoxifilina
- 3. ¿Cuál de los siguientes fármacos es un inmuno-modulador potencialmente útil en el tratamiento de la EHNA?
 - a) Simtuzumab
 - b) Cenicriviroc
 - c) Selonsertib
 - d) Liraglutida



¿Podemos obviar la biopsia hepática en el diagnóstico de HGNA?

Dr. Alberto Unzueta Santos¹

Dr. Juan Fernando Gallegos Orozco²

¹Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Geisinger Medical Center
Geisinger Commonwealth School of Medicine, Danville, PA

²Departamento de Gastroenterología y Hepatología,
Escuela de Medicina de la Universidad de Utah , Salt Lake City, UT

PUNTOS CLAVE

- La elastografía mediante la medición de la rigidez del hígado es una alternativa a la biopsia hepática para evaluar pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA) y detectar el riesgo de fibrosis avanzada o cirrosis.
- La elastografía de transición hepática (VCTE) es la técnica de elastografía que ha sido utilizada más ampliamente y que puede utilizarse al punto de atención clínica.
- La elastografía por resonancia magnética (ERM) es la técnica más precisa para la medición de la rigidez hepática, pero su accesibilidad y costo limitan su uso clínico rutinario.
- La biopsia hepática es la única técnica que puede diferenciar correctamente la etiología de daño hepático en pacientes con características clínicas de síndrome metabólico y marcadores serológicos de otra enfermedad hepática, así como el único método capaz de diagnosticar esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).
- La fibrosis hepática es el principal criterio histológico que predice morbilidad y mortalidad asociado a enfermedad hepática.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un problema de salud pública debido a su alta prevalencia de la enfermedad y actualmente es la causa más común de

hepatopatía crónica a nivel global afectando aproximadamente al 25% de la población adulta (1). Cuando se evalúa a un paciente en el que se sospecha HGNA hay 3 preguntas fundamentales que hay que responder. En primer lugar, ¿el paciente tiene HGNA?, en segundo lugar, ¿el paciente tiene esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)? y finalmente la pregunta más importante ¿el paciente tiene fibrosis avanzada? (2).

DEFINICIONES

El HGNA se define por la presencia de esteatosis hepática (>5% de los hepatocitos) mediante estudios de imagen o histología hepática, en individuos con un mínimo o nulo consumo de alcohol y en los cuales se han descartado causas secundarias de esteatosis hepática como medicamentos o hepatitis viral entre otras causas posibles (1, 3).

El HGNA se puede subdividir en dos grupos principales: esteatosis simple, la cual se asocia con un bajo riesgo de progresión a cirrosis y la EHNA, que se considera un estado avanzado de HGNA y que confiere un incremento en el riesgo de progresión a fibrosis avanzada o cirrosis. El diagnóstico de EHNA se realiza histológicamente al documentar evidencia de daño al hepatocito (degeneración balonoide) así como inflamación y esteatosis.

La fibrosis hepática es la lesión histológica más importante asociada con consecuencias relevantes a lar-

go plazo a nivel hepático. Angulo y cols., en un estudio retrospectivo de 619 pacientes con un seguimiento promedio a 12.6 años el estadio de fibrosis fue el factor más relevante asociado con mortalidad general y mortalidad asociada a enfermedad hepática, trasplante hepático o complicaciones hepáticas (4). Dentro de los estadios de fibrosis, la presencia de fibrosis avanzada incluyendo fibrosis en puente (estadio 3) y cirrosis (estadio 4) son los que tienen un riesgo más alto de mortalidad, el riesgo no es exclusivo para enfermedad hepática, sino también para enfermedad cardiovascular. El riesgo conferido por el grado de fibrosis es seguido por inflamación portal, EHNA y degeneración balonoide respectivamente (4-7).

PRUEBAS SEROLÓGICAS NO INVASIVAS PARA DIFERENCIAR ENTRE ESTEATOHEPATITIS Y ESTEATOSIS

En una revisión sistemática y metaanálisis de 122 estudios se analizaron 219 diferentes pruebas serológicas, 107 como pruebas simples y 112 como parte de paneles predictivos. Los marcadores más utilizados fueron alanina aminotransferasa, adiponectina y HO-MA-IR. En el metaanálisis de 19 marcadores, ninguna prueba mostró valores de sensibilidad o especificidad mayor al 80% para diferenciar entre EHNA y esteatosis simple. Basado en esta información, ninguna de las pruebas serológicas disponibles es adecuada para diferenciar entre esteatosis simple y EHNA en pacientes en los cuales se sospecha HGNA (8).

Elastografía de transición hepática (VCTE). La elastografía de transición (*vibration controlled transient elastography*, VCTE por sus siglas en inglés, Fibroscan, Echosens, Paris) se basa en la medición de la velocidad de una onda elástica al desplazarse a través de un órgano. Se utiliza una sonda similar a la de ultrasonido colocada sobre un espacio intercostal que evalúa el lóbulo hepático derecho. La velocidad de retorno de una onda elástica medida a una profundidad de 25 a 65 mm cuando se utiliza la sonda M y en el caso de la sonda XL a 35-75 mm, lo cual se traduce en una medida de rigidez hepática. La resistencia a la deformación (rigidez) en el tejido hepático se expresa en unidades de kilopascal (kPa). Es un método que se puede realizar al punto de atención en la clínica y que proporciona resultados inmediatos que pueden guiar el diagnóstico oportuno y la evaluación del riesgo del paciente de padecer fibrosis avanzada o cirrosis.

Es muy importante identificar los factores que pueden afectar los resultados del estudio como son obesidad, inflamación hepática (ALT mayor a 100

IU/L), ascitis, congestión hepática así como otros factores técnicos como el tiempo en ayuno del paciente (mínimo 3 horas) y la experiencia del operador (se recomienda un mínimo de 100 estudios para obtener resultados confiables). Los parámetros de control de calidad para un estudio óptimo de VCTE incluyen un número mínimo de 10 mediciones que se obtienen para calcular la mediana de la rigidez hepática (kPa) y el rango intercuartil (IQR) debe ser menor a 30% (9). El talón de Aquiles de VCTE había sido, hasta hace poco, la obtención de valores confiables en pacientes con índice de masa corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$ teniendo un porcentaje de falla hasta del 27% en el primer estudio que evaluó HGNA con VCTE en Estados Unidos y que utilizó la sonda M (10). Sin embargo, la nueva generación de equipos de VCTE ha demostrado ser confiable incluso en pacientes con IMC $>30 \text{ kg/m}^2$. La nueva tecnología de VCTE incluye adicionalmente la medición del grado de esteatosis mediante el parámetro de atenuación controlada (*controlled attenuation parameter* o CAP, por sus siglas en inglés). En un estudio prospectivo de aproximadamente 1000 pacientes (promedio de IMC 34 kg/m²) con confirmación histológica de HGNA, la TE se realizó 2 veces en cada paciente. La frecuencia de falla fue 3% del total de las pruebas realizadas (aproximadamente 1700) y 6% para el total de pacientes con VCTE. Los factores asociados con falla de la prueba fueron obesidad, etnicidad hispana y experiencia del operador. La falla fue menor en operadores con más de 59 procedimientos comparado con aquellos con menos experiencia (2% vs 5%). La confiabilidad fue mayor 95% y la reproducibilidad fue alta (11).

La medición de la rigidez hepática por elastografía no es capaz de medir con precisión los estadios de fibrosis (por ejemplo, F1 vs F2), pero es capaz de proporcionar valores predictivos altos para la presencia de fibrosis avanzada. En general VCTE es capaz de evaluar de forma precisa el riesgo de fibrosis avanzada (F3 y F4) en EHNA (área bajo la curva, de 0.80 a 0.94) (12). El punto de corte para el valor de rigidez hepática para optimizar la sensibilidad y especificidad varía de 7.2 a 11.4 kPa (13). Cassinotto y cols. (14) describieron 90% de sensibilidad y especificidad con valores de corte para rigidez hepática de 8.2 kPa y 12.5 kPa respectivamente. Solo tres estudios han descrito valores utilizado la sonda XL, dos de los cuales tienen valores de corte más bajos para fibrosis avanzada (7.2-7.6 kPa) (15, 16). El efecto de la esteatosis en la medición de rigidez hepática ha sido evaluado por Petta y cols., en el cual el riesgo de un diagnóstico falso positivo

de fibrosis avanzada fue estratificado mediante el valor de CAP en una cohorte de 324 pacientes con HGNA (17). El riesgo de resultados falso positivos para fibrosis avanzada fue mayor en pacientes con CAP entre 300-339 dB/m y una rigidez hepática entre 10.1-12.5 kPa (valor de corte ajustado propuesto para $\geq F3, \geq 12.5$ kPa) y un valor de rigidez hepática de 10.1-13.6 kPa en pacientes con valores de CAP > 340 dB/m (valor de corte ajustado propuesto para $\geq F3, \geq 13.6$ kPa). Aunque se necesitan más estudios para validar estos hallazgos es posible que los puntos de corte para la medición de la rigidez hepática requieran ajuste basado en los valores de esteatosis hepática por CAP (18) (figura 1).

La evaluación no invasiva de las propiedades elásticas del tejido hepático (medición de la rigidez hepática) mediante las diferentes técnicas de elastografía se considera como la mejor opción a la biopsia hepática para estimar el estadio de fibrosis, sin embargo, la mayoría de las técnicas de imagen no han demostrado ser efectivas para la detección de EHNA.

Elastografía por resonancia magnética. La elastografía por resonancia magnética (ERM) requiere de una adaptación especial mediante un software comercial a un equipo convencional de resonancia mag-

nética. Durante la ERM, ondas elásticas de 60 Hz son generadas por un dispositivo circular de 19 cm de diámetro colocado sobre el cuadrante superior derecho del abdomen. Las ondas elásticas son visualizadas en áreas no contiguas (aproximadamente en segmentos de 10 mm) que se obtienen durante 16 segundos en apnea durante un periodo de 2 minutos que toma escanear cada segmento hepático (elastograma). Cada elastograma puede dividirse en regiones de interés en donde la onda elástica puede observarse en áreas libres de vasos sanguíneos u otros artefactos de imagen. El valor promedio de la medición de la rigidez hepática se obtiene en regiones de interés en por lo menos 4 áreas en segmentos axiales. Los puntos de corte para detectar fibrosis F3-F4 varían de 3.0 kPa a 4.8 kPa en diferentes estudios (13, 15, 16, 19-21). En el estudio con la serie más grande de ERM que evaluó 691 pacientes, el porcentaje de falla en pacientes con EHNA fue de 7.7% (22). Un estudio japonés que comparó simultáneamente VCTE y ERM en 142 pacientes con HGNA confirmado por biopsia hepática (IMC 28 Kg/m² en promedio) mostró que la ERM fue mejor para la detección de fibrosis (23). Otro estudio que incluyó 104 pacientes con HGNA confirmado por biopsia, (IMC promedio 30 kg/m²) realizado

Figura 1.

| FIB-4 | | | | |
|---|---------------|----------------|--------------|---|
| Bajo riesgo fibrosis avanzada | ≤ 1.30 | 1.3 - 3.25 | > 3.25 | Alto riesgo de fibrosis avanzada |
| NFS | | | | |
| Bajo riesgo de fibrosis avanzada | ≤ -1.455 | -1.455 a 0.675 | > 0.675 | Alto riesgo de fibrosis avanzada |
| Fibroscan | | | | |
| Bajo riesgo de fibrosis avanzada | < 7.9 kPa | 7.9 - 9.9 kPa | > 9.9 kPa | Alto riesgo de fibrosis avanzada |
| CAP <300 Bajo riesgo de resultados falso positivos | | | | |
| Alto riesgos de resultados falso positivos F3-F4 | 10.1-12.5 kPa | CAP 300-339 | > 12.5 kPa | Bajo riesgo de resultados falso positivos F3-F4 |
| Alto riesgos de resultados falso positivos F3-F4 | 10.1-13.6 kPa | CAP ≥ 340 | > 13.6 kPa | Bajo riesgo de resultados falso positivos F3-F4 |

Valores para puntos de corte de FIB-4, NAFLD fibrosis score (NFS) y elastografía de transición (VCTE o FibroScan®). Ajuste de valores de rigidez hepática (kPa) dependiendo de los valores de parámetro de atenuación controlada (CAP). Petta S, Wong VW, Cammà C, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. Hepatology 2017; 65:1145-55.

en el sur de California, comparó VCTE (sondas M y XL) con ERM (15). Ambos estudios mostraron que la ERM fue mejor que VCTE para la detección de etapas tempranas de fibrosis. En otro estudio que incluyó individuos con obesidad mórbida, ERM fue mejor que VCTE (sondas M y XL) para la detección de estadios 3-4 de fibrosis (área bajo la curva 0.97 vs 0.87; $p = 0.046$) (16). En estos tres estudios realizados en centros independientes se observó que ERM es superior a VCTE en pacientes con IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ incluso para detectar fibrosis avanzada (15, 16, 23).

En general la ERM ha demostrado una precisión diagnóstica mejor que otros métodos de elastografía por imagen y tiene un porcentaje de falla menor en pacientes con obesidad extrema (21). Es importante considerar que la acumulación de hierro hepático en pacientes con hemocromatosis o en pacientes con transfusiones múltiples, puede ser causa de falla del estudio (12).

Las otras dos técnicas de elastografía que combinan ultrasonido con medición de la rigidez hepática son el impulso de fuerza por radiación acústica (*acoustic radiation force impulse* o ARFI por sus siglas en inglés) y la elastografía por onda de corte (*shear wave elastography* o SWE por sus siglas en inglés), sin embargo, la experiencia publicada en HGNA es limitada, su costo es mayor que VCTE y su precisión diagnóstica es igual o ligeramente mejor que VCTE (12).

BIOPSIA HEPÁTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE HGNA ¿EN QUIÉN DEBE REALIZARSE?

La biopsia hepática es aún el estándar de oro para el diagnóstico de EHNA y para definir con precisión el estadio de fibrosis hepática. Sin embargo, es un procedimiento invasivo que requiere el uso de recursos significativos que incluyen personal altamente especializado (hepatólogo, radiólogo), personal de enfermería para monitorear al paciente, además de patólogos con experiencia en histología hepática. Además, se puede asociar con complicaciones que incluyen dolor, hemorragia intraperitoneal, hemobilia e incluso mortalidad (0.009-0.14%). Desde el punto de vista de escrutinio de HGNA no es un método factible

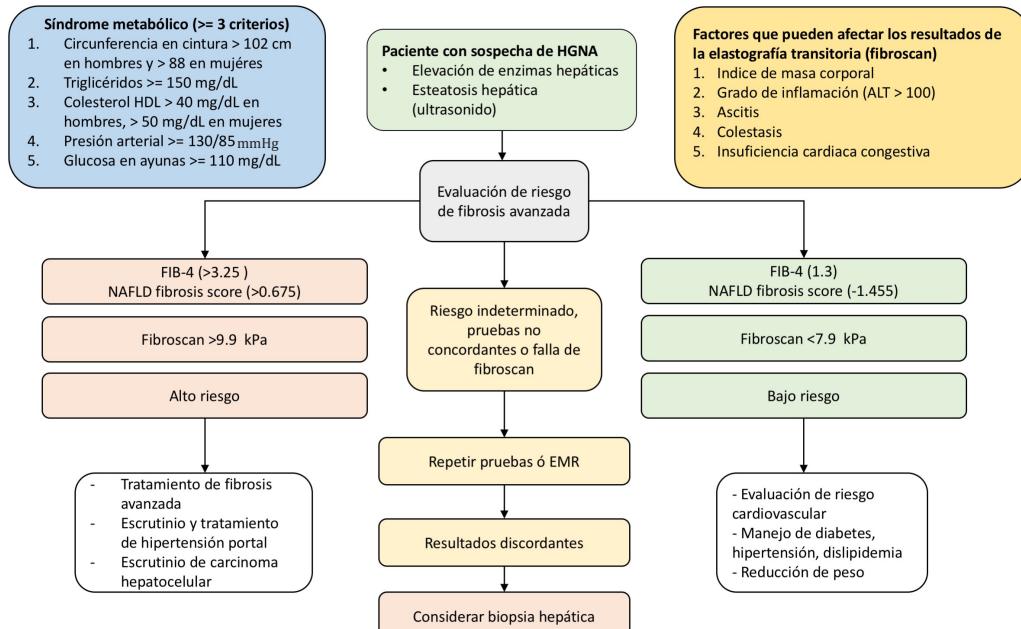
para evaluar a los millones de individuos que padecen la enfermedad o para evaluar el estadio de la fibrosis de forma longitudinal. Otros inconvenientes de la biopsia hepática son los errores de muestreo debido a que el fragmento de tejido hepático representa tan sólo 1/50,000 del total del parénquima hepático. Existe también una pobre correlación inter-observador con discrepancias en relación al estadio de fibrosis en hasta 60% de las biopsias (24).

La mayoría de los pacientes con sospecha clínica de HGNA no requieren una biopsia hepática. Sin embargo, la biopsia es de utilidad si los resultados serán relevantes para el tratamiento del paciente, con el fin de diagnosticar una enfermedad hepática grave, o para confirmar o excluir HGNA en pacientes con un diagnóstico clínico incierto. La información necesaria para decidir si un paciente requiere una biopsia hepática incluye enzimas hepáticas, serología para excluir otras causas de enfermedad hepática, ultrasonido abdominal, evaluación de factores de riesgo para síndrome metabólico y en caso de pacientes con obesidad la intención del paciente de bajar de peso. Otra indicación de biopsia hepática es en pacientes en los cuales se sospecha EHNA y en los que no se puede obtener una medición confiable de la rigidez hepática. Pacientes con VCTE $< 6 \text{ kPa}$ tienen muy probablemente esteatosis simple con mínima o nula fibrosis y no requieren de biopsia hepática en la mayoría de los casos.

CONCLUSIONES: ¿PODEMOS OVIAR LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE HGNA?

La respuesta es sí en la mayoría de los pacientes utilizando una estrategia clínica con métodos no invasivos, en primer lugar, empleando un marcador serológico pronosticador de fibrosis como el FIB-4, seguido por VCTE y finalmente la elastografía por resonancia magnética (ERM) en aquellos pacientes en casos de falla de la VCTE o en pacientes con obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) (Figura 2). Sin embargo, la biopsia continua siendo importante para diagnosticar patología hepática que puede simular HGNA o que se presenta paralelamente.

Figura 2.



Algoritmo de evaluación de fibrosis en HGNA. EMR, elastografía por resonancia magnética; HGNA, hígado graso no alcohólico.

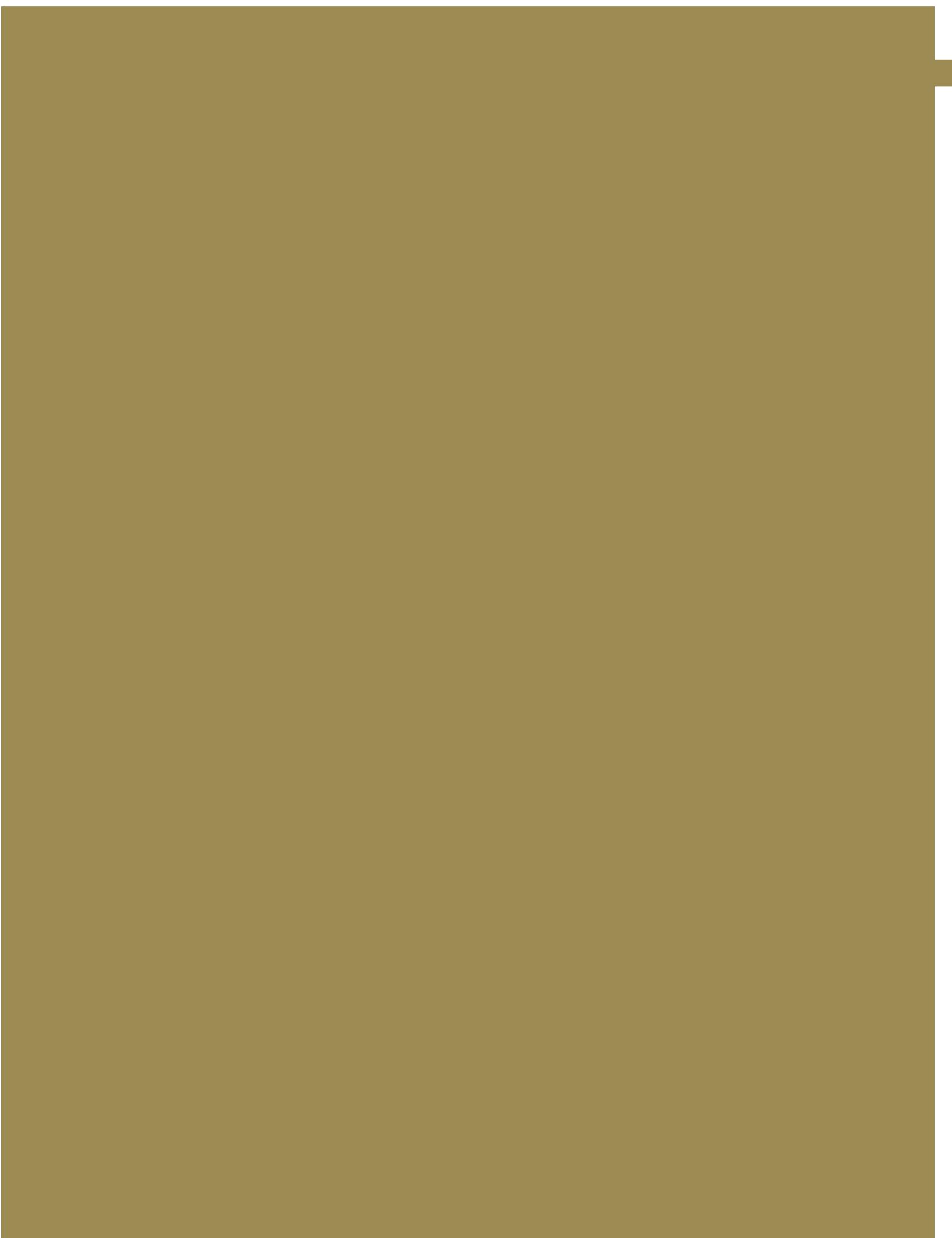
REFERENCIAS

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 67: 328-57.
- Loomba R. Role of imaging based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions. J Hepatol 2018; 68: 296-304.
- European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015; 63:237-64.
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2015; 149:389-397.
- Loomba R, Chalasani N. The hierarchical model of NAFLD: prognostic significance of histologic features in NASH. Gastroenterology 2015; 149: 278-81.
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of followup. Hepatology 2015; 61:1547-54.
- Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and metaanalysis. Hepatology 2017; 65:1557-65.
- Verhaegh P, Bavia R, Winkens B, et al. Non-invasive tests do not accurately differentiate non-alcoholic steatohepatitis from simple steatosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018; 16: 837-861.

9. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 65:570-8.
10. Tapper EB, Challies T, Nasser I, et al. The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 677-84.
11. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018; 67:134-44.
12. Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 274-282.
13. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016; 150: 626-637.
14. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63:1817-27.
15. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 598-607.
16. Chen J, Yin M, Talwalkar JA, et al. Diagnostic performance of MR elastography and vibration-controlled transient elastography in the detection of hepatic fibrosis in patients with severe to morbid obesity. *Radiology* 2016; 283:418-28.
17. Petta S, Wong VW, Cammà C, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology* 2017; 65:1145-55.
18. Tsai E, Lee T. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, including noninvasive biomarkers and transient elastography. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 73-92.
19. Loomba R, Wolfson T, Ang B, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014; 60: 1920-8.
20. Loomba R, Cui J, Wolfson T, et al. Novel 3D magnetic resonance elastography for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:986-94.
21. Cui J, Heba E, Hernandez C, et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology* 2016; 63:453-61.
22. Wagner M, Corcuer-Solano I, Lo G, et al. Technical failure of MR elastography examinations of the liver: experience from a large single-center study. *Radiology* 2017; 284:401-12.
23. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016; 150: 626-637.
24. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 27-36.
25. Tapper EB, Lok AS-. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med* 2017; 377:756-68.
26. Ginès P, Graupera I, Lammert F, et al. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 256-260.
27. Gunn NT, Schiffman ML. The Use of Liver Biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: When to biopsy and in whom. *Clin Liver Dis* 2018; 22:109-19.

AUTOEVALUACIÓN

1. Una mujer de 52 años se presenta para evaluación de anomalías de pruebas hepáticas. Tiene una historia de diabetes mellitus tratada con insulina y dislipidemia tratada con atorvastatina, 20 mg al día. No consume alcohol y no es fumadora. En el examen físico su IMC es 32 kg/m², 90 kg, presión arterial 130/80. No hay hepatomegalia, ascitis, tumores o hernias. Sus estudios de laboratorio muestran ALT 221 U/L, AST 90 U/L, bilirrubina total 0.8 mg/dL, fosfatasa alcalina 220 U/L, anticuerpos antinucleares 1:160 (título positivo >=160), anticuerpos anti músculo liso 22, IgG 1800 mg/dL, anticuerpo para hepatitis C negativo, anticuerpo para antígeno de superficie para hepatitis B negativo, anticuerpo IgM para hepatitis A negativo. ¿Cuál es la siguiente medida más importante para su manejo?
 - a) Prednisona 40 mg al día
 - b) Prednisona 20 mg al día y azatioprina 50 mg al día
 - c) Biopsia hepática
 - d) Elastografía de transición hepática
 - e) Elastografía por resonancia magnética
2. Un hombre de 55 años con historia de obesidad (IMC 35 kg/m²), hipertensión, intolerancia a la glucosa asiste a consulta para evaluación de pruebas hepáticas anormales detectado hace 6 meses. Su historia familiar es relevante para cirrosis criptogénica en su madre que falleció a consecuencia de complicaciones de cirrosis. En el examen físico se detecta hepatomegalia leve. Sus estudios de laboratorio revelan aspartato aminotransferasa (AST) 106, alaninoaminotransferasa (ALT) 118, cuenta plaquetaria 80,000 µL con bilirrubina, fosfatasa alcalina y tiempo de protrombina dentro de límites normales. La elastografía de transición hepática muestra una rigidez hepática de 27 kPa. ¿Cuál es la principal indicación de la elastografía de transición hepática (VCTE) en este paciente?
 - a) Evaluar la presencia de fibrosis-cirrosis
 - b) Diagnosticar EHNA (esteatohepatitis no alcohólica)
 - c) Diferenciar entre enfermedad hepática alcohólica y no alcohólica
 - d) Evaluar el gradiente de presión de vena hepática
 - e) Ninguna, es una contraindicación en este caso
3. Una mujer de 52 años con historia de obesidad, diabetes tipo 2 e hipertensión acude a consulta. Se encuentra en tratamiento con insulina y su hemoglobina glucosilada es 10.9%. De acuerdo a las guías de diagnóstico y tratamiento de HGNA de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) del 2018, ¿los pacientes con diabetes tipo 2 con alta probabilidad de HGNA/EHNA deben ser evaluados inicialmente con qué tipo de estudios para evaluar su riesgo de fibrosis?
 - a) Enzimas hepáticas y/o ultrasonido
 - b) Biometría hemática y tomografía computada
 - c) Pruebas de coagulación y biopsia hepática
 - d) Elastografía de transición hepática y/o índice de Fibrosis-4 (FIB-4)
 - e) Elastografía por resonancia magnética
4. Una mujer de 46 años con historia de hipertensión y diabetes mellitus. Su IMC es 48 kg/m². Los estudios de laboratorio muestran aspartato aminotransferasa (AST) 20 IU/L, alaninoaminotransferasa (ALT) 18 IU/L, hemoglobina A1C 6.6%, cuenta plaquetaria de 230,000 µL. Tanto ultrasonido como tomografía computada muestran esteatosis hepática. ¿Cuál es el estándar de oro para diagnosticar EHNA?
 - a) Tomografía computada
 - b) Marcador FIB-4
 - c) Ultrasonido hepático
 - d) Biopsia hepática
 - e) Elastografía de transición hepática



Hepatitis alcohólica

Dra. Erika Franco Flores

Dr. Armando Medina González

Dra. Elba Torres Flores

Hospital General de Zona y Medicina Familiar Número 1. IMSS
Pachuca, Hidalgo

PUNTOS CLAVE

- La incidencia de la hepatitis alcohólica varía y depende de la cantidad, duración y patrones de consumo de alcohol; la mayoría de estos pacientes consume más de 100 gr/d.
- Los factores de riesgo incluyen: edad, género femenino, grupo étnico, obesidad, malnutrición, infección coexistente por virus de hepatitis C y susceptibilidad genética.
- El diagnóstico es principalmente clínico, basado en la historia, examen físico y un número de trastornos de laboratorio.
- Varios modelos de puntuación han sido desarrollados para evaluar la severidad de la enfermedad y guiar las decisiones terapéuticas.
- La historia natural y los resultados a largo plazo son variables y parcialmente dependientes de la abstinencia del consumo de alcohol. La reincidencia es el mayor obstáculo para la recuperación.

DEFINICIÓN

La hepatitis alcohólica (HA) es una enfermedad caracterizada clínicamente por el establecimiento súbito de ictericia, aunado a signos y síntomas de insuficiencia hepática, y en donde el antecedente más importante es que el síndrome clínico suele presentarse tras décadas de consumo riesgoso de alcohol; estimándose que estos pacientes

llegan a beber una cantidad promedio de alrededor de 100 gramos de alcohol por día o incluso mucho mayor (1, 2). En su forma leve hasta 60% de los pacientes pueden cursar asintomáticos (3, 4), pero en su forma grave, o cuando coexiste cirrosis (que es el escenario clínico más común) (2, 3) puede haber fiebre, ascitis, debilidad muscular, hepatomegalia, además de la marcada ictericia generalizada, que es un dato muy característico(1).

Suele haber elevación de transaminasas y de manera característica el cociente alanino aminotransferasa / aspartato aminotransferasa es por lo común mayor a 2, debido a la depleción de piridoxal 5'-fosfato inducida por el alcohol, incremento del aspartato mitocondrial aunado a una disminución en la actividad de la alanino aminotransferasa; además de ser frecuentes la neutrofilia y la coagulopatía (1).

EPIDEMIOLOGÍA

El consumo de alcohol es el mayor factor de riesgo para enfermedad crónica a nivel mundial, fue responsable del 3.8% de todas las muertes en 2004. Es la mayor causa de enfermedad hepática en los países occidentales, las muertes hepáticas relacionadas con el alcohol son responsables hasta del 48% de las muertes asociadas a cirrosis en los Estados Unidos de Norteamérica (5). La Organización Mundial de la Salud reportó que el abuso de alcohol

es causa de cerca de 3.3 millones de muertes de forma anual. Equivale al 5.9% de todas las defunciones en el mundo cada año (6). América Latina y el Caribe ocupan el segundo lugar a nivel mundial de mayor consumo proporcional de alcohol, hasta 4.5% de las defunciones documentadas se han relacionado con el abuso de bebidas alcohólicas. Por género, los hombres son quienes consumen mayor cantidad de bebidas alcohólicas con respecto a las mujeres (7).

En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) reportó que cerca del 25% de la población adolescente ha consumido alcohol, proporción discretamente mayor en hombres que en mujeres. En población adulta el consumo de bebidas alcohólicas es cada día más frecuente, la ENSANUT 2012 reportó un incremento importante en forma global del 2000 al 2012, de 39.7 a 53.9% (8).

La encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016 – 2017, de la Secretaría de Salud, encontró que el inicio para el consumo de alcohol en nuestro país es mucho más frecuente en individuos jóvenes, donde más del 50% de la población comienza antes de los 17 años y tan sólo una minoría lo hace después de los 26 años. Llama la atención que el porcentaje de mujeres que inicia el consumo de alcohol es mucho mayor que el de los hombres en el grupo de los 26 a 65 años (9.8 vs. 2% respectivamente)(9)(Tabla 1).

FISIOPATOLOGÍA

La cantidad que se consume de alcohol es el determinante principal para el desarrollo de enfermedad hepática alcohólica (EHA). Un consumo de 25 gr de alcohol por día o mayor es de riesgo para el desarrollo de cirrosis. La duración en años de consumo se estima en más de 10 años como riesgo para desarrollar cirrosis (10). Algunos autores también han encontrado un mayor riesgo para el desarrollo de EHA con cierto tipo de bebidas alcohólicas, siendo el consumo de destilados o cerveza los que se han asociado mayormente con esta situación (11).

La enfermedad hepática alcohólica se desencadena por diferentes tipos celulares en el hígado, así como por diferentes factores que incluyen: los derivados de la inflamación producto del alcohol, metabolitos del etanol y las reacciones indirectas de éstos, además de la predisposición genética. La oxidación del etanol genera metabolitos que forman aductos de proteínas que incrementan la reacción inflamatoria y la fibrosis, que termina en cirrosis.

El estrés oxidativo relacionado con el metabolismo del etanol, la depleción de glutatión, la alteración en el metabolismo de la metionina, la desnutrición, la promoción de la fuga de endotoxinas intestinales mediada por el etanol y la activación subsecuente de células de Kupffer tienen papeles importantes en la patogenia de la enfermedad hepática por alcohol (12).

Otros factores de riesgo son: sexo femenino, origen afroamericano e hispano, malnutrición, deficiencia de ciertos micronutrientes (tales como folatos, tiamina, vitamina A, C y E, zinc y magnesio), dieta rica en grasas poli-insaturadas y la susceptibilidad genética, de manera particular ciertos polimorfismos en los genes que codifican enzimas encargadas del metabolismo del etanol (10, 13).

El sistema de metabolismo del alcohol por oxidación lo transforma en acetaldehído mediado por la enzima alcohol deshidrogenasa, este sistema implica varios genes y alelos que dan lugar a diferentes subtipos de enzimas. Estas diversas isoenzimas tienen predominios diferentes entre las razas humanas y tienen diferencias en su capacidad de oxidar etanol con mayor rapidez, por lo tanto algunos individuos acumularían mayores grados de acetaldehído al consumir alcohol con mayores consecuencias tóxicas. Lo anterior explica de alguna manera la resistencia/sensibilidad al daño hepático por alcohol (14).

Por todo lo anterior es claro que la patogenia de la enfermedad es multifactorial, ocasionando lesiones por su capacidad química reactiva con las proteínas estructurales, la peroxidación de los ácidos grasos de las membranas y el inicio de reacciones inmunitarias. Es importante destacar el papel de la hipoxia, ya que el metabolismo del alcohol produce un gran incremento en el consumo del oxígeno por los hepatocitos proximales, reduciendo el aporte del mismo a nivel distal en el sinusoides; cuando este nivel es crítico se produce necrosis (4).

La función discriminante de Maddrey ayuda a determinar la severidad y la posibilidad de mortalidad en el primer mes; la cantidad consumida de alcohol también determina el impacto negativo en la supervivencia (15).

Histopatológicamente, la HA se caracteriza por la presencia de esteatosis, degeneración balonoide de los hepatocitos e infiltrado inflamatorio del parénquima hepático con predominio de células polimorfonucleares. Estos hallazgos son indistinguibles de los que se producen en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, así que el interrogatorio con respecto al consumo riesgoso de alcohol desempeña un papel fundamental en el diagnóstico certero (10).

**Tabla 1. Encuesta nacional de consumo de drogas, alcohol y tabaco 2016-2017
Tendencias de alcohol. Cuadro TA4**

| Sexo | 2011 | | | 2016 | | |
|---------|-------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| | 17 años o menos % | 18 a 25 años % | 26 a 65 años % | 17 años o menos % | 18 a 25 años % | 26 a 65 años % |
| Hombres | 64.9 | 33.0 | 2.1 | 61.5 | 36.5 | 2.0 |
| Mujeres | 43.3 | 46.1 | 10.6 | 43.1 | 47.1 | 9.8 |
| Total | 55.2 | 38.9 | 5.9 | 53.1 | 41.3 | 5.6 |

Fuente: Secretaría de Salud, Comisión Nacional contra las Adicciones, Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

La HA grave se relaciona con elevada mortalidad, hasta del 50% en el primer mes sin tratamiento específico oportuno. A 90 días, la mortalidad reportada varía entre 20 y 50% (16).

CUADRO CLÍNICO

Las consecuencias del alcohol relacionadas con la salud son inmensas y dependen de un número de factores relacionados a los patrones de consumo, así como a las comorbilidades y la predisposición genética de un individuo a los efectos fisiopatológicos del alcohol (17).

Las características clínicas de la hepatitis alcohólica incluyen síntomas constitucionales no específicos como fatiga, pero también puede incluir síntomas atribuibles a enfermedad hepática avanzada. La historia del uso de alcohol necesita ser cuidadosamente documentada, incluyendo la fecha de la última copa (18). Un historial preciso del consumo de alcohol es crucial, aunque no siempre factible (17).

Se deben determinar admisiones previas por hepatitis alcohólica: tipo, duración y cantidad del consumo de alcohol, asesoramiento previo sobre alcohol o intentos de desintoxicación, uso reciente de cocaína y otras drogas hepatotóxicas potenciales, sangrado gastrointestinal, duración de la ictericia y posibles fuentes de infección incluyendo urinarias, pulmonares, cutáneas y abdominales (18).

La sospecha de hepatitis alcohólica debe ser alta en un paciente con aparición reciente o empeoramiento de la ictericia, en el contexto del uso crónico de grandes cantidades de alcohol que ha estado activo hasta al menos 8 semanas antes del inicio del cuadro (18).

En individuos sintomáticos, la ictericia progresiva es la principal característica de presentación. Usualmente se desarrolla dentro de los 3 meses de inicio de la lesión, y es reconocida frecuentemente por el paciente y sus familiares (19).

Otros datos clínicos pueden incluir fiebre, anorexia, pérdida de peso, fatiga, debilidad generalizada, náusea y vómito. Los pacientes pueden presentar además complicaciones relacionadas con la hipertensión portal como ascitis y hemorragia variceal, incluso en ausencia de cirrosis subyacente. También son propensos a desarrollar encefalopatía secundaria a disfunción hepática. Como la mayoría de los pacientes siguen siendo bebedores activos, pueden mostrar graves formas de abstinencia después de disminuir repentinamente o descontinuar su consumo de alcohol. En las primeras 24 hr después del último consumo de alcohol puede haber taquicardia, hipertensión, irritabilidad e hiperreflexia. En los próximos días pueden surgir complicaciones más peligrosas como delirio y crisis convulsivas (17).

A la exploración física podemos encontrar hepatomegalia dolorosa y signos clásicos no específicos de enfermedad hepática como crecimiento parotídeo, contractura de Dupuytren y red venosa colateral (17). Otros hallazgos incluyen malnutrición en grado variable, sarcopenia y signos de enfermedad hepática crónica (eritema palmar, telangiectasias e ictericia), signos de hipertensión portal (esplenomegalia, ascitis y encefalopatía) y de abstinencia de alcohol (temblores, agitación, taquicardia, convulsiones y/o delirio). Características del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) pueden estar presentes en estos pacientes incluso en ausencia de infección. Los criterios de SIRS incluyen la presencia de

más de 2 de los siguientes: frecuencia cardiaca >100 latidos por minuto, temperatura >38°C o <36°C, frecuencia respiratoria >12 por minuto y un conteo de leucocitos >12,000 o <4,000 mm. Se debe realizar una búsqueda muy cuidadosa de fuentes posibles de infección o sepsis, incluyendo datos de celulitis e infección en sitios de venopunción (18). La auscultación del abdomen quizás revele un soplo en el hígado, pero este hallazgo tiene baja sensibilidad, con su detección en sólo 7 de 240 pacientes con enfermedad hepática alcohólica en un estudio (19).

DIAGNÓSTICO

Además del examen físico, los datos de laboratorio, imagenología e histología son útiles para confirmar el diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica (19).

No hay un solo marcador de laboratorio que pueda establecer definitivamente el diagnóstico de hepatitis alcohólica, pero podemos observar algunos trastornos bioquímicos en estos pacientes. El hallazgo clásico es la elevación de AST de 2 a 6 veces el valor superior normal (usualmente <300 IU/L) y la elevación de la ALT en un grado menor, resultando en un gradiente AST/ALT de 2 o mayor. Puede existir leucocitosis con neutrofilia, anemia e hiperbilirrubinemia. La leucocitosis puede ser una característica propia de la patología, un componente del SIRS o una indicación de infección subyacente. En casos graves, la albúmina sérica puede estar baja y existir coagulopatía con un TP prolongado (incremento del INR). Estos pacientes también están propensos a la falla renal y aproximadamente el 7% es diagnosticado con síndrome hepatorenal tipo 1 (17).

La bilirrubina total se encuentra en promedio alrededor de 15 mg/dL, pero puede ser más alta. Los niveles de gammaglutamiltransferasa (GGT) también se encuentran elevados e indican formas tempranas de hepatopatía alcohólica aguda (19).

Hay muchos índices de laboratorio no específicos del hígado que nos sugieren una hepatitis alcohólica severa. Además de la leucocitosis que si es grave indica mal pronóstico, el volumen corpuscular medio también se encuentra aumentado, lo que ocurre como un efecto directo del alcoholismo que ha causado desnutrición e incremento del depósito de lípidos en los eritrocitos. La ferritina y la transferrina, se encuentran frecuentemente elevadas. Los niveles de trigliceridos y creatinina pueden elevarse igualmente, por lo que podemos considerar el desarrollo de síndrome hepatorenal, como ya se comentó. Existen deficiencias nutricionales espe-

cíficas (magnesio, fósforo, vitamina A, vitamina D, tiamina, folato y zinc) que proveen datos indirectos para el diagnóstico (19).

Como estos pacientes tienen un alto riesgo de infección, se hará una búsqueda dirigida incluyendo conteo celular en líquido de ascitis, examen general de orina, radiografía de tórax y sus respectivos cultivos. Se deberá excluir obstrucción biliar como causa de colangitis (18).

Se ha determinado que el 25% de los pacientes con hepatitis alcohólica severa tienen una infección al momento de la presentación, así que el monitoreo cercano de signos y síntomas de infección es crucial desde la admisión al hospital y durante su estancia, sobre todo en aquellos con deterioro clínico notorio (17).

La gravedad de la enfermedad puede documentarse con la medición de la bilirrubina, creatinina, INR, albúmina y electrolitos para calcular el puntaje MELD y el índice de Maddrey (18).

Estas mediciones son utilizadas para predecir mortalidad y guiar decisiones para inicio de tratamientos específicos (17).

La hepatitis alcohólica puede ser evaluada por ultrasonido, tomografía o resonancia magnética. Aunque hay datos limitados sobre los hallazgos de imágenes patognomónicas en este padecimiento, el llamado "signo del canal pseudoparalelo", el cual describe una arteria hepática y una rama venosa portal dilatadas puede ser visto por ultrasonido Doppler. Este hallazgo se observó en 90% de 77 pacientes con hepatitis alcohólica. Estudios que han medido el diámetro de la arteria hepática han demostrado incremento en éste último y en el pico de velocidad sistólica. Lo anterior ha correlacionado razonablemente con el índice de Maddrey revelando su potencial uso como factor pronóstico, aunque se necesitan más estudios (19).

Una área de controversia es la necesidad de una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico. En un consenso reciente fue propuesto el definir la hepatitis alcohólica como definitiva, probable o posible; basado en características clínicas, presencia de serología dudosa para otras etiologías de enfermedad hepática e histología (18). La hepatitis alcohólica definitiva fue categorizada como un diagnóstico clínico compatible junto con una biopsia hepática que confirma la existencia de criterios de la enfermedad; la hepatitis alcohólica probable se definió como el síndrome clínico clásico en ausencia de serología confusa para otra enfermedad; y la hepatitis alcohólica posible como la sospecha clínica y presencia de factores confusio-

nales como hepatitis isquémica, daño hepático por drogas, serología positiva para otra enfermedad hepática o uso incierto de alcohol (18). Se propuso que los pacientes con hepatitis alcohólica posible, fueran sometidos a biopsia hepática para confirmar el diagnóstico, especialmente si se proponen intervenciones farmacológicas específicas (18). Por otro lado, el diagnóstico de la hepatitis alcohólica probable está asociado con sólo una baja tasa de clasificación histológica errónea y, por lo tanto, la biopsia puede no ser esencial en esta población (18).

Las características histológicas de la hepatitis alcohólica incluyen: esteatosis macrovesicular, infiltración lobular de neutrófilos con daño a los hepatocitos (cuerpos de Mallory-Denk), estasis de bilirrubinas y fibrosis hepática, que típicamente se describe como pericelular y sinusoidal (con apariencia de "alambre de pollo") (18).

Otra descripción histopatológica indica: esteatosis macrovesicular con o sin microesteatosis, un patrón inflamatorio predominante neutrofílico, fibrosis asociada con distorsión lobular (la cual empieza en la región perivenular) y apelotonamiento hepatocelular. Otros hallazgos incluyen proliferación de conductos biliares y colestasis (19).

La mayoría de los pacientes con hepatitis alcohólica tienen cirrosis macronodular subyacente, que no es fácilmente distinguible de otras formas de cirrosis. Cuando la cirrosis se ha establecido, la esteatosis quizás sea menos prominente. Al examen por microscopía electrónica, pueden observarse megamitocondrias. Si la biopsia hepática se realiza para diagnóstico de hepatitis alcohólica, también puede tener valor pronóstico (18).

MODELOS PRONÓSTICOS

El espectro de la hepatopatía por alcohol es complejo. En él se identifica a la hepatitis por alcohol con un cuadro clínico compatible y el antecedente de abuso de alcohol es lo que alerta al médico para establecer un manejo oportuno y adecuado. Desde hace décadas se conoce que la hepatitis por alcohol grave se relaciona con mortalidad de hasta el 50% en los siguientes 30 días de su expresión. Estas cifras hacen necesario establecer el pronóstico y en consecuencia el mejor tratamiento para estos pacientes de la manera más oportuna posible (20).

El manejo en esta patología persiste como controversial. Debido a la sobrevida, el seguimiento es relativamente corto, de entre 30 a 90 días, con gran variabilidad entre la respuesta al manejo con este-

roides, que depende de los diseños de los estudios a considerar. El riesgo de infección asociada al uso de esteroides en un paciente inmunocomprometido, entre otros efectos secundarios esperables, hace necesario estar alerta a la evolución y respuesta al manejo, para suspenderlo en quienes no se identifique mejoría; aproximadamente 55% no responderá. Así se evita someter a riesgo innecesario a los pacientes con hepatitis por alcohol no grave, quienes con medidas generales de soporte se pueden recuperar (20). Ante este panorama es posible aplicar diversas escalas y modelos pronósticos, que aporten información para predecir mortalidad y respuesta al tratamiento.

Los modelos pronósticos se denominan estáticos cuando se calculan con parámetros clínicos y bioquímicos basales y dinámicos a los que se calculan para evaluar la respuesta al tratamiento. Se han estudiado sus asociaciones con mortalidad, entre 30 y 90 días, encontrando que las asociaciones de los modelos son más efectivas que el efectuarlas por separado ($p>0.01$) (21). Algunas fórmulas resultan complicadas, sin embargo, existen calculadoras en línea gratuitas que facilitan su aplicación en la práctica clínica (ver calculadora en: <http://www.lillemodel.com>)

Existen evidencias de que es útil realizar el cálculo de una prueba estática y además realizar la dinámica, ya que mejoran la posibilidad de tomar una decisión oportuna para el inicio de tratamiento y la suspensión del manejo con esteroide en quienes no responden de manera favorable, además de la evaluación dinámica a los 7 días del manejo, e incluso para otros tipos de tratamiento (21). En la tabla 2 se concentran los puntos de corte para gravedad de los principales modelos pronósticos.

Se reportan prometedores resultados asociando MELD con el modelo LILLE (AIC 1305), ABIC con LILLE (1312) y FD MADDREY con LILLE (1313). Donde AIC es un criterio que resulta del modelo aplicado para la asociación en este modelo y predice para 28 y 90 días sobrevida y respuesta a tratamiento, donde el menor AIC se asocia con mejor resultado (21).

TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con hepatopatía por alcohol debe involucrar al equipo de salud, requiere favorecer la abstinencia, medidas generales, tratamiento farmacológico y trasplante hepático (22, 23).

La abstinencia es la medida inicial y con mayor impacto en la evolución del paciente con hepatopa-

Tabla 2. Escalas / modelos pronósticos

| Escala / Modelo | Punto de corte para gravedad | Estática/ Dinámica |
|---|------------------------------|--------------------|
| MELD | >=18 | Estática |
| MELD-Na | >=21 | Estática |
| Función discriminante modificada de Maddrey (FDM) | >=32 | Estática |
| ABIC (AGE-BB-INR-CRETININE) | >=9 | Estática |
| ESCALA DE GLASSGOW | >=9 | Estática |
| MODELO DE LILLE | >=0.45 | Dinámica |

tía por alcohol (24). De acuerdo a las Guías Norteamericanas del Colegio Americano de Gastroenterología para el manejo de la hepatopatía por alcohol, debe considerarse el manejo con suplementos nutricionales para corregir deficiencias específicas, si bien con un bajo nivel de evidencia (25). La desnutrición calórica proteica y las deficiencias vitamínicas son frecuentes en este grupo de pacientes, donde parece razonable el mejorar su estado nutricional, sin embargo, a la fecha no hay evidencia de que esto contribuya a mejorar la sobrevida a corto plazo. Se debe prevenir y manejar el síndrome de abstinencia (22). Para los pacientes sin datos de gravedad, aplicando los modelos pronósticos la evolución es a la mejoría con las mencionadas intervenciones.

Aunque con resultados controversiales se han utilizado diversos medicamentos como prednisolona, pentoxifilina, infliximab, etanercept, N-acetilcisteína, vitamina C, vitamina E, silimarina, propiltiouracilo, entre otros (22). Los pacientes con hepatitis por alcohol severa, de acuerdo a los métodos pronósticos deben ser tratados con corticoesteroides si no hay contraindicaciones como insuficiencia renal, infecciones, hemorragia digestiva activa, etc. (25).

El uso de los corticoesteroides se justifica por su efecto antiinflamatorio, inmunomodulador y anti-fibrótico, utilizando prednisolona 40 mg al día por 28 días, con posterior disminución gradual (25).

La pentoxifilina se maneja como anti TNF-alfa a la dosis de 400 mg tres veces al día (26). Se ha utilizado cuando no es posible iniciar manejo con esteroides y combinado sin diferencia en resultados, mejor que placebo, pero solo a corto plazo. No

se modifica la evolución a mediano ni a largo plazo (27). La N-acetilcisteína en dosis de 150 mg/kg/día u otros antioxidantes han demostrado contribuir a la sobrevida al combinarse con corticoesteroides en los primeros 28 días (27). Metaanálisis recientes demuestran que, a la fecha, no existe un tratamiento que modifique la sobrevida a mediano o largo plazo (27). El uso de corticoesteroides, solo o combinado con pentoxifilina o antioxidantes es mejor que placebo, se considera el uso de pentoxifilina sola en caso de contraindicación para el manejo con corticoesteroides (25, 26, 27).

El trasplante hepático puede considerarse solo para pacientes estrictamente seleccionados con hepatitis por alcohol (recomendación fuerte, nivel moderado de evidencia) (25). La controversia persiste debido a que de no resolverse el alcoholismo puede haber recidiva, lo cual en nuestro medio es una fuerte limitante para su indicación, por lo que la decisión se reservaría para casos demostrados con al menos 6 meses de abstinencia (24).

CONCLUSIONES

1. El manejo de la hepatitis por alcohol debe ser multidisciplinario.
2. Es importante aplicar modelos pronósticos para definir gravedad.
3. El tratamiento incluye aspectos nutricionales, manejo del síndrome de supresión, dinámica familiar, hospitalización y atención de otras patologías como insuficiencia renal, infecciones o complicaciones de cirrosis.

4. No existe tratamiento farmacológico que mejore la sobrevida a mediano ni a largo plazo, y la recidiva ensombrece el pronóstico.
5. Es necesario establecer prevención en el uso y abuso del alcohol.

REFERENCIAS

1. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-69.
2. Gene Y, Lucey MR. Practical concerns and controversies in the management of alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2016; 12: 478-89.
3. O'Shea RS, Desarathy S, McCullough AJ, et al. AASLD practice guidelines: alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-28.
4. Higuera-de la Tijera MF, Perez-Hernandez JL, Servin-Caamaño AI, et al. Hepatitis alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009; 72: 215-21.
5. Rehm J, Mathers C, Popova S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373: 2223-2233.
6. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. [monografía en internet]. WHO; 2014 [citado el 28 de mayo del 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112736/9789240692763_eng.pdf;jsessionid=38247EC4431A0EEF8EB1AFFBEE52B905?sequence=1.
7. Anonymous. Gender and alcohol consumption and alcohol-related problems in Latin America and Caribbean. *Pan Am J Public Health* 2002; 12:59-62.
8. Guerrero-López CM, Muños-Hernández JA, Sáenz de la Miera-Juárez B, Reynales Shigematsu LM. Encuesta Nacional de Salud 2012. Evidencia para la política pública en salud. Consumo de alcohol en México, 2002-2012: Estrategias mundiales para reducir su uso nocivo [monografía en internet]. Instituto de Salud Pública de México; 2012 [citado el 28 de mayo del 2018]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/ConsumoAlcohol.pdf>.
9. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco, ENCODAT 2016-2017 monografía en internet]. Comisión Nacional contra las Adicciones; 2017 [citado el 28 de mayo del 2018]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Cconadic/acciones-y-programas/encuesta-nacional-de-consumo-de-drogas-alcohol-y-tabaco-encodat-2016-2017-136758>
10. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical practical guideline: Management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57:399-420.
11. Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol induced cirrosis in drinkers. *Hepatology* 2002; 35: 868-875.
12. Gao B, Bataller R. Enfermedad hepática alcohólica: patogenia y nuevos objetivos terapéuticos. *Gastroenterology* 2011; 141:1572-1585.
13. O'Brien A, Williams R. Nutrition in end-stage liver disease: Principles and practice. *Gastroenterology* 2008; 134: 1729-40.
14. Levy R. E., Catana A.M. Durbin-Johnson B., et al. Ethnic differences in presentation and severity in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39: 566-574
15. Altamirano-Gómez JT, Higuera-de la Tijera MF, Duarte-Rojo A, et al. The amount of alcohol consumption negatively impacts short-term mortality in mexican patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1472-1480.
16. Cabezas J, Bataller R. Alcoholic hepatitis; should we combine old drugs for better results? *Hepatol Int* 2016; 10: 851-3.
17. Dugum MF, McCullough AJ. Acute alcoholic hepatitis, the clinical aspects. *Clin Liver Dis* 2016; 20:499-508.

18. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol 2018; 113:175-194.
19. Childers RE, Ahn J. Diagnosis of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis 2016; 20:457-471.
20. Higuera de la Tijera MF. Hepatitis Alcohólica: cuadro clínico, estratificación de la severidad e índices pronósticos. En: Bosques-Padilla F, Castillo-Barradas M, Higuera-de la Tijera F, editores. Hepatología para médicos de primer contacto. 1a edición. México: Clave Editorial; 2017: 67-69.
21. Louvet A., Labreuche J., Artru F. et al. Combining data from liver disease scoring systems better predicts outcomes of patients with alcoholic hepatitis. Gastroenterology 2015; 149: 398-406.
22. Pérez JL. Enfermedad hepática por alcohol y hepatitis alcohólica: opciones terapéuticas. En: Bosques-Padilla F, Castillo-Barradas M, Higuera-de la Tijera F, editores. Hepatología para médicos de primer contacto. 1a edición. México: Clave Editorial; 2017:71-73.
23. Gholam M. Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis. Clin Liv Dis 2016; 20: 491-497.
24. Singal A., Bataller R., Ahn J., et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol 2018; 113:175-194.
25. Phillips P, Lucey M. Acute Alcoholic hepatitis: Therapy. Clin Liver Dis 2016; 20: 509-19
26. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs. without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: A randomized clinical trial. JAMA 2013; 310: 1033–1041.
27. Singh S., Thursz M., Morgan T, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: A systematic review and network meta-analysis. Gastroenterology 2015; 149: 958 - 970.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la cantidad mínima diaria de alcohol que predispone a la aparición de hepatitis alcohólica?
 - a) 50 gr
 - b) 180 gr
 - c) 100 gr
 - d) 300 gr
 - e) 25 gr
2. Todos los siguientes son factores de riesgo para el desarrollo de hepatitis alcohólica, excepto:
 - a) Género femenino
 - b) Malnutrición
 - c) Obesidad
 - d) Infección coexistente por virus de hepatitis C
 - e) Ingesta de alcohol de 15 gr/día
3. Los siguientes son datos clínicos habitualmente presentes en la hepatitis alcohólica, excepto:
 - a) Disnea
 - b) Fatiga
 - c) Ictericia
 - d) Fiebre
 - e) Síndrome de abstinencia
4. ¿Cuál es el valor numérico del índice de Maddrey que indica que una hepatitis alcohólica es grave y se asocia a una alta mortalidad a corto plazo?
 - a) 15 puntos
 - b) 32 puntos
 - c) 100 puntos
 - d) 80 puntos
 - e) 2 puntos
5. ¿Qué índice evalúa la respuesta al tratamiento esteroideo en la hepatitis alcohólica?
 - a) Child Pugh
 - b) MELD
 - c) Maddrey
 - d) Lille
 - e) Rockall

Uso de los antivirales de acción directa en hepatitis C ¿es costo-beneficio en México?

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- Los distintos agentes antivirales directos (AAD) están autorizados y disponibles en el sector público de salud de México.
- Con el uso de AAD pangenotípicos las indicaciones de nuevos tratamientos se han simplificado.
- El tamizaje es clave para detectar y eliminar la hepatitis C en México para el año 2030.
- Incidir en las poblaciones prioritarias para tratar el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las estrategias recomendadas en México.
- Distintos modelos experimentales refuerzan el concepto de que tratar a los pacientes con hepatitis C es costo-beneficio.

Aquellos pacientes que, por ejemplo, tienen infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), adictos a drogas por vía intravenosa o intranasal o las comunidades carcelarias tiene un riesgo significativamente mayor de estar coinfectados con el VHC.

La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 71 millones de personas viven con infección crónica epidémica de hepatitis C (1). En el pasado el tratamiento de la infección del virus C era complejo, en base a inmunomoduladores o agentes antivirales (interferón pegilado más ribavirina), que se ajustaban de acuerdo al genotipo, al peso de los pacientes y al grado de fibrosis hepática, con duración aproximada de 6-12 meses, asociado con importantes efectos secundarios y con porcentaje de respuesta viral sostenida de 50% (2).

Con la incorporación de los nuevos agentes antivirales directos (AAD) por vía oral que se acompañan de alta eficiencia, con respuestas virales sostenidas mayores de 95%, con períodos de administración en promedio de 12 semanas sin efectos secundarios importantes, el manejo de la hepatitis C ha sufrido un cambio dramático (3). La evolución del tratamiento con AAD ha sido sorprendente y ahora contamos con medicamentos pangenotípicos que son efectivos independientemente del grado de fibrosis e incluso mantienen su porcentaje de utilidad en caso de cirrosis hepática compensada. Es muy importante que el tamizaje para nuevos casos de infección por el virus de la hepatitis C, se acompañe de opciones terapéuticas.

El número de personas que han accedido a los métodos de diagnósticos y de tratamiento es todavía muy

INTRODUCCIÓN

El paciente que tiene una infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) pudo haberse enterado por diferentes vías. Una de las más frecuentes es el haber acudido a donar sangre y darse cuenta que tiene el anticuerpo para el VHC positivo. Otra situación es si el sujeto tiene antecedentes de haber recibido una transfusión de sangre o derivados antes de 1995 y se hace una determinación de anticuerpos contra el VHC que resulta positiva. Otra posibilidad es que el sujeto acuda a una revisión clínica y le encuentren alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, en particular elevación de transaminasas, o bien, alteraciones en la biometría hemática como plaquetopenia, sugiriendo una enfermedad hepática crónica, lo que indica el estudio del enfermo.

bajo, de manera tal que el porcentaje de pacientes con hepatitis C que desconocen estar infectados es menor de 50% a nivel global, situación que probablemente es mayor en México. Se requiere de un nuevo enfoque de política de salud pública para la implementación de diagnóstico y tratamiento, y eventualmente, eliminación de la hepatitis C. En el año 2016 la Organización Mundial de la Salud, lanzó una estrategia global con el objetivo de eliminar a la hepatitis C como un problema de salud global y se puso como objetivo reducir la incidencia y mortalidad para el año 2030, con metas tales como 90% de reducción de nuevas infecciones crónicas y 65% de reducción en mortalidad (4).

Para lograr estos objetivos es necesario incrementar las políticas de tamizaje. La Organización Mundial de la Salud estima que solo el 20% de los 71 millones de personas infectadas (14 millones) saben de su diagnóstico. El número de pacientes que han recibido tratamiento es menor al 20%. Es por ello que es necesario aumentar e innovar el proceso de tamizaje. Los métodos de diagnóstico se han simplificado y abaratado en forma importante (5). Es momento preciso para simplificar el proceso diagnóstico y facilitar el tratamiento de las personas que no van a acudir a la consulta y que precisan una atención in situ como son las personas privadas de libertad y las personas atendidas en centros de diagnóstico.

Se requiere aumentar el proceso de conocimiento de la enfermedad, sobre todo teniendo en cuenta que la hepatitis C crónica es a menudo asintomática y puede progresar a través de los años. La progresión a cirrosis tiene importantes consecuencias funcionales y hemodinámicas como infecciones, desarrollo de hipertensión portal que favorecen la aparición de ascitis que, junto con las hemorragias y la encefalopatía hepática son las descompensaciones más frecuentes. Estas complicaciones y el potencial desarrollo de carcinoma hepatocelular representan una carga económica muy importante para el sistema de salud y repercuten tanto en morbilidad, mortalidad, años de vida perdidos por muerte prematura y años de vida perdidos por discapacidad.

Aunque la prevalencia y el número de casos incidentes tiende a disminuir a nivel mundial, ese no es el caso de nuestro país en donde las complicaciones de la infección crónica por virus C, como cirrosis y cáncer de hígado continúan aumentando y acarrean consigo un gran impacto económico. El acceso a tratamientos todavía no es sistemático en México y los criterios de elegibilidad varían en forma significativa. Hace falta personal entrenado, equipos de diagnóstico y sobre todo estimular nuevos prescriptores, que permitan que internistas y médicos generales puedan ser elegi-

bles para recetar AAD. Para ello es necesario reforzar programas de entrenamiento (6).

La evaluación de costo efectividad de todas estas medidas debe de considerar: 1) El costo de la intervención y, 2) los beneficios. En años recientes hemos podido ver como el costo de estos medicamentos en nuestro país ha ido disminuyendo y en el caso de México ha permitido la incorporación de los nuevos AAD's a los cuadros básicos de los tres sistemas de salud pública más importantes de salud en nuestro país como; el IMSS, el ISSSTE y la Secretaría de Salud a través del Seguro Popular. Los beneficios habrá que medirlos en número de años que se ganen en sobrevida y en número de años que se ahorren por discapacidad. El considerar estos dos aspectos, costo y beneficio es lo que ha permitido a las autoridades incorporar estos medicamentos, con el objetivo de tratar de alcanzar las metas de la Organización Mundial de la Salud. Para ello son necesarias varias medidas que a continuación referiré.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Si bien en el pasado era el principal factor de riesgo el haber recibido una trasfusión sanguínea, con la incorporación del tamizaje obligatorio para hepatitis C a partir de 1994 en estos productos, el número de casos incidentes que ocurren a través de esta vía ha disminuido en forma importante. Esto ha llevado al reconocimiento de otros factores de riesgo que sin lugar a dudas modifican la estrategia de tamizaje. Hasta ahora es evidente que en México el tamizaje ha sido insuficiente. Es necesario un programa de búsqueda activa de pacientes diagnosticados de hepatitis C en atención primaria, que por diferentes motivos no han sido remitidos o no han acudido a la consulta del internista del gastroenterólogo o del hepatólogo. Este programa de intervención local permitiría aumentar de forma significativa el número de pacientes con acceso a tratamiento. La Organización Mundial de la Salud recomienda que el tamizaje de la población en general, sin necesidad de identificación de conductas o características de alto riesgo se lleve a cabo en poblaciones en que la frecuencia de hepatitis C sea mayor al 2%. Este no es el caso de México.

TAMIZAJE

El tamizaje en poblaciones de alto riesgo específico es la estrategia que se recomienda en países como México que tienen una probable población virémi-

ca de 0.7%. Esto incluye personas que consumen drogas intravenosas, personas privadas de su libertad, hombres que tienen sexo con hombres, trabajadoras sexuales, personas coinfecadas con VIH, familiares de personas infectadas con hepatitis C, profesionales de la salud, pacientes hemofílicos, personas con tatuajes, pacientes con insuficiencia renal crónica en etapa pre-dialítica o en diálisis, pacientes con trasplante de órganos sólidos, pacientes inmunosuprimidos o pacientes con prueba de función hepática anormales. Otra estrategia de tamizaje es la determinación de cuando menos en una ocasión el virus de la hepatitis C en pacientes adultos mayores.

MICROELIMINACIÓN

Recientemente se ha hablado de proyectos de microeliminación. Se trata de iniciativas que se están llevando a cabo en poblaciones con riesgos conocidos. Se ha comprobado que si no se producen cambios en el sistema de diagnóstico y atención actuales, para el 2022 habrá un número significativo de personas que teniendo hepatitis C estarán fuera del sistema de salud, sin control y sin tratamiento. Esta cifra es muy relevante pues implica responsabilidad de los gestores actuales de la salud. Utilizando modelos de Markow se demuestra que de ser este el caso, México no alcanzaría los objetivos de eliminación de la OMS para 2030.

De lo anterior se describe que alguno de los aspectos importantes a considerar para el diseño de medidas costo beneficio para el manejo de hepatitis C debe de incluir: I) Prevalencia de infección por el virus de hepatitis C; II) eficacia del tratamiento; III) costo del tratamiento; IV) calidad de vida de las personas con infección temprana del virus de la hepatitis C (años de vida ganados), y; V) estadio y progresión de la fibrosis.

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON RVS

Un aspecto muy relevante es, que control precisan los pacientes con fibrosis avanzada que han alcanzado respuesta viral sostenida, situación que debe de considerarse en el contexto de costo beneficio, ya que en muchos casos después de curar el VHC se produce una regresión de la fibrosis/cirrosis. Este hecho de momento no tiene una respuesta sencilla y unánime. En términos generales si un fibroscan es mayor de 10 kPa, se considera ya una fibrosis avanzada y se aconseja realizar ultrasonido cada 6 meses para detectar posible carcinoma hepático. Se sabe que en los pacientes con una fibrosis avanzada después del tratamiento con los AAD y con una respuesta sostenida mejora el pronóstico y se observa menor riesgo de descompensación.

REFERENCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneve: The Organization [updated October, 2017; cited 2018 June 22]. Hepatitis C Fact Sheet. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alpha -2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 39:1-125
3. Jackson WE, Everson GT. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11:501-5.
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneve: The Organization [updated July, 2017; cited 2018 June 22]. Eliminate hepatitis. Available from: <http://www.who.int/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who>
5. Kershenobich D, Torre-Delgadillo A and Aguilar-Valenzuela LM. Heading toward the elimination of hepatitis C virus. *Rev Inves Clin* 2018; 70: 29-31.
6. Morgan JR, Servidone M, Easterbrook P, Linas BP. Economic evaluation of HCV testing approaches in low and middle income countries. *BMC Infect Dis* 2017; 17:697

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿El principal reto para lograr la eliminación de la hepatitis C en México para el año 2030 es?
 - a) Conseguir la implementación de AAD al cuadro básico
 - b) Tratar a todos los pacientes con F3- F4
 - c) Tratar a todos los pacientes con F1- F2
 - d) Incrementar las políticas de tamizaje y acceso a tratamiento
 - e) Controlar y disminuir el porcentaje de personas tatuadas
2. El número de personas que han acudido a métodos de diagnóstico y tratamiento en México es...
 - a) Menos del 20%
 - b) Entre 20 y 50%
 - c) Entre 50-64%
 - d) Entre 65 y 80%
 - e) 95% o más
3. ¿Cuál es la política de tamizaje que recomienda la OMS en países como México con prevalencia de infección por VHC < 2%?
 - a) Tamizaje de la población general
 - b) Tamizaje en menores de 40 años de edad
 - c) Tamizaje en población de alto riesgo
 - d) Tamizaje diferenciado por género
 - e) Tamizaje en población mayor de 60 años
4. El porcentaje de pacientes con hepatitis C virémica en México es...
 - a) Entre 0.5 a 1.0% de la población
 - b) Entre 3 a 5 % de la población
 - c) Entre 7 a 10 % de la población
 - d) Entre 10 a 20 % de la población
 - e) Mayor de 20% de la población

Controversias en trasplante hepático de donador vivo

Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz

Dr. Nain Abraham Macías Huerta

División de Cirugía del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- El trasplante hepático de donador vivo debe realizarse en centros especializados con experiencia en la materia, un equipo multidisciplinario, materiales e infraestructura a la vanguardia.
- El trasplante del lóbulo derecho es la elección dado el volumen residual requerido en el donador y el volumen necesario para su regeneración en el receptor.
- Siempre deberán cumplirse los criterios del protocolo tanto para el donador, como para el receptor y el centro hospitalario.
- El consentimiento informado es de suma importancia y debe cubrir los puntos básicos mencionados por el Comité de Ética de la Sociedad Americana de Trasplantes. Así como la revisión del caso por un especialista legal en la materia que compruebe la participación voluntaria del donador.
- El mayor beneficio del trasplante hepático de donador vivo es minimizar la morbilidad y mortalidad asociadas con el deterioro clínico del receptor, mientras se encuentra en lista de espera de donador cadáverico.

Aunque desde 1960 se comenzó a realizar el trasplante hepático entre humanos como una medida terapéutica (1, 2), no fue hasta 1988 cuando el primer trasplante hepático de donador vivo (THDV) fue registrado con un segmento de lóbulo izquierdo en una paciente joven con atresia biliar (3). Parece ser que las limitantes continúan siendo las

mismas y la de mayor importancia es la cantidad de órganos donados. Alcanzado hasta 6000 trasplantes anuales en los EUA, 2000 pacientes mueren al año en la lista de espera por un órgano. Mientras que en infantes el trasplante del segmento lateral del lóbulo izquierdo ha sido efectivo, en adultos se prefiere el trasplante del lóbulo derecho y en escasas ocasiones del izquierdo. La técnica es procedente del Hospital Queen Mary de Hong Kong basada en resecar el segmento 5-8 y la vena hepática media, dando resultados óptimos y expandiéndose así a todo el mundo (4). En un principio el trasplante adulto-infante fue mayor dadas las implicaciones éticas, actualmente la mayoría de los pacientes con indicaciones para trasplante son adultos con hepatocarcinoma, cirrosis hepática secundaria a virus de la hepatitis C (VHC) y cirrosis alcohólica (5).

Dentro de las ventajas del trasplante de donador vivo contra donador cadáverico encontramos el poder realizar el escrutinio completo del donador, reducir el tiempo de isquemia fría que se asocia con menor mortalidad y reducir el tiempo en la lista de espera (6).

La mortalidad es menor del 0.5% en trasplantes del lóbulo derecho contra <1% del lóbulo izquierdo. Este último con un porcentaje del 5 al 10% de complicaciones postoperatorias para los donadores, por lo que éticamente no se ha dilucidado si es correcta o no la elección de un paciente sano con este riesgo a largo plazo y la mortalidad (7, 8). Dadas estas complicaciones, en el año

2003, el número de THDV disminuyó de 519 a 320 (9). Por otra parte, se considera que no es ético rechazar a un donador voluntario cuando este ha sido informado correctamente y esté consciente del riesgo que conlleva (10). El THDV implica en la mayoría de los casos donantes que son familiares jóvenes sanos, pudiendo ser estos presionados por la familia y que en casos como falla hepática fulminante, deja poco tiempo para reflexionar al donante sobre la complejidad de la operación y sus complicaciones. Los criterios recomendados por el Comité de Ética de la Sociedad Americana de Trasplantes (11) se muestra en la tabla 1.

En los EUA se ha elaborado un registro nacional de todos los procedimientos realizados de THDV del cual se han elaborado más de 80 artículos a la fecha (12). Mientras que en el año 2010, España y EUA tuvieron el mayor número de trasplantes de donador cadáverico (24.5 y 17 donaciones por cada millón de habitantes respectivamente), países como Taiwán y Corea solamente alcanzaron 5 donaciones por millón de habitantes, esto último dada su cultura con respecto a la donación de órganos cadávericos. Por el contrario, estos dos últimos países registraron 16 y 17 THDV por millón de habitantes, comparados con el 0.7 y 0.95 de España y EUA (13-15).

Dentro de los parámetros a considerar con respecto al donador incluye: edad, peso, talla, IMC dado el riesgo de padecer esteatosis hepática, compatibilidad ABO, anomalías anatómicas, entre otros. De igual manera tener en cuenta factores de riesgo como antecedentes de hepatitis, enfermedad cardiovascular, cáncer y trastornos de la coagulación. La serología para VHB, VHC, VIH, CMV, VEB es rutinaria, además de un perfil de hierro, niveles de alfa-1 antitripsi-sina y marcadores autoinmunes. Por parte de la imagenología debe tomarse una radiografía de tórax que corrobore el estado funcional del donador y una tomografía o resonancia del hígado para determinar el volumen hepático que será transplantado. En caso de ser necesario, realizar tamizaje de patología oncológica (16, 17). El realizar biopsia de hígado como protocolo se encuentra a un debate, siendo este benéfico al descartar esteatosis, fibrosis y granulomatosis (18). Deberán parearse muestras de sangre de donador y receptor en dos ocasiones diferentes.

Existe mayor número de casos en los que el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) es compatible entre ambos personajes al haber

aumentado el número de THDV (19). En pacientes pediátricos, el grado de compatibilidad del CMH no ha demostrado asociación con el tiempo en el que se presenta rechazo al injerto, incluso en casos de trasplante secundario a enfermedades autoinmunes (20), pero si menor resistencia a tratamiento con esteroides (21). Aunque, esta compatibilidad se ha relacionado con recurrencias más agresivas de trastornos hepáticos autoinmunes e infecciones virales (19).

La resonancia magnética es el estudio de elección en el protocolo para determinar la trama vascular y el árbol biliar tanto del donador como el receptor para así delimitar el volumen necesario y planeación de la cirugía. Existen programas de simuladores en cirugía laparoscópica con el fin de poder realizarse en un futuro hepatectomías al donador por este medio en la mayoría de los centros (22-24).

La evaluación multidisciplinaria debe incluir al psiquiatra, psicólogo, trabajador social y cirujano experto en trasplante hepático. Se recomienda la evaluación por parte de un profesional en el campo legal, el cual valore la decisión del donador como no obligatoria, así como su comprensión de las posibles complicaciones del procedimiento.

En promedio del 14% al 40% de los pacientes voluntarios a THDV concluyen con un resultado satisfactorio a estas pruebas y proceden a la cirugía. Donadores jóvenes con IMC bajo y con una relación afectiva con el receptor tienen mayor probabilidad de terminar el protocolo con un resultado favorable (25, 26).

Los criterios de exclusión para donadores de THDV que estipula el Órgano de Procuración y Trasplantes de los EUA (27) se muestran en la tabla 2. Otras posibles contraindicaciones son aquellas derivadas del estado físico del donador como incompatibilidad ABO, IMC >25 Kg/m² y edad mayor a 50 años, las cuales deberán ser valoradas por el comité de ética y el equipo multidisciplinario (28, 29).

El trasplante del lóbulo izquierdo se ha limitado por ser de menor tamaño el injerto que se obtendría, en los casos de lóbulo derecho (2/3 del volumen hepático) la anastomosis vascular es facilitada por encajar en el espacio subfrénico (30).

En pacientes pediátricos menores de 2 años, la sobrevida a 1 y 5 años es mayor en comparación con los pacientes que recibieron órgano de donador cadáverico (31). Mientras que en estudios multicéntricos, pacientes mayores de 18 años han alcanzado una sobrevida a 90 días y a 1 año del

Tabla 1. Criterios recomendados por el Comité de Ética de la Sociedad Americana de Trasplantes* *Modificado de referencia 11

| Evaluación y selección de donadores |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Los donadores potenciales deben ser pacientes saludables evaluados minuciosamente y haber sido aprobado su perfil por el equipo multidisciplinario que incluya hepatólogos y cirujanos, dando el visto bueno de que el donador puede tolerar el procedimiento. Se realizará una evaluación psicológica que determine si el paciente ha entendido del todo el procedimiento y sus complicaciones. Todos los posibles donadores deberán ser mayores de edad y tener el adecuado estado de conciencia para entender el procedimiento y firmar el consentimiento informado. Posibles donadores que se encuentren bajo presión u obligados a realizar el procedimiento deberán ser excluidos. Los posibles donadores deberán tener la posibilidad y disposición para realizar el seguimiento a largo plazo |
| Criterios para el receptor |
| <ul style="list-style-type: none"> El paciente deberá cumplir los criterios médicos del centro para soportar el procedimiento. El receptor entenderá y aceptará los posibles riesgos que adquirirá el donador. El trasplante no podrá ser realizado en los casos que el receptor tenga pobres posibilidades de sobrevida, incluso si el donador voluntario insiste. Siempre deberá tomarse en cuenta el balance entre el riesgo para el donador y las posibilidades de sobrevida del receptor. Criterios del hospital: Contar con un protocolo institucional para el procedimiento. Considerar el riesgo del procedimiento para el donante. Elaboración de un consentimiento informado adecuado dadas las implicaciones médico-legales. |
| Criterios del hospital |
| <ul style="list-style-type: none"> Contar con un protocolo institucional para el procedimiento. Considerar el riesgo del procedimiento para el donante. Elaboración de un consentimiento informado adecuado dadas las implicaciones médico-legales. Contar con un equipo de expertos en trasplante hepático y cirugía hepatobiliar. Tener siempre como primera opción la donación cadavérica si es posible, pero fomentar dentro de sus instalaciones la donación de paciente vivo dada la mortalidad de pacientes en lista de espera. Contar con los recursos necesarios como el material para la cirugía, quirófanos adecuados para el procedimiento e infraestructura hospitalaria. Supervisión continua. |
| Consentimiento informado |
| <ul style="list-style-type: none"> Incluir el riesgo de muerte durante el procedimiento y el postoperatorio. Incluir el riesgo de insuficiencia hepática que resulta en la necesidad de trasplante. Incluir el riesgo de infección potencialmente normal innato a la operación. Incluir el riesgo de infecciones transmitidas por transfusiones. Incluir el riesgo de incapacidad temporal o permanente. Incluir la opción de que en cualquier momento el paciente y el donador son libres de salir del protocolo. |

Tabla 2. Criterios de exclusión para donadores de THDV estipulados por Órgano de Procuración y Trasplantes de los EUA. *Modificado de referencia 27

| Criterios de exclusión para donadores de THDV |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Edad <18 años y con alteración de la conciencia que impida la toma de decisiones. • Infección con VIH, excepto casos aprobados por el comité de ética. • Neoplasia activa. • Alta sospecha de falta de voluntad en el donador. • Alta sospecha de implicaciones monetarias entre el donador y el receptor. • Infección aguda. • Trastornos psiquiátricos. • RNA positivo para VHC. • HBsAg positivo. • Donadores con fenotipo ZZ, Z-null, null-null y S-null de alfa-1 antitripsina. • Volumen residual menor al 30% del hígado en su estado pre-trasplante. • Haber sido receptor de THDV. |

87% y 81% respectivamente. 13% de estos pacientes presentaron falla del trasplante secundaria a trombosis vascular, incompatibilidad y sepsis. Hasta el 30% de los pacientes presentó complicaciones biliares a corto plazo. El riesgo de presentar falla del injerto es menor si el centro cuenta con experiencia de más de 20 trasplantes (32-35).

El desenlace de pacientes que recibieron THDV contra los que recibieron trasplante de donador cadáverico es controversial, ya que en algunos casos los pacientes de THDV se encontraban en un estado menos mórbido, el tiempo en lista de espera era menor y contaban con un puntaje preoperatorio MELD menor (36). La sobrevida a 3 y 5 años de pacientes trasplantados por VHC es semejante en ambos tipos de trasplante, el tratamiento pretrasplante con interferón pegilado y ribavarina previene la recurrencia de cirrosis secundaria a VHC (37-39).

En el caso de pacientes con falla hepática aguda, donde las principales causas son intoxicación por acetaminofén, VHB y daño hepático secundario a fármacos, solamente del 45% al 50% de los casos son trasplantados, representando el 8% del total de trasplantes realizados. Solamente el 1% de los THDV son objetivo del tratamiento ante una falla hepática aguda en los EUA, comparado con Asia donde alcanza el 24%. La sobrevida en ambos grupos a 1 y 5 años es semejante, al igual que al compararse con otras causas de THDV. Las indica-

ciones tienen mayores implicaciones éticas como en el caso de falla hepática por acetaminofén secundaria a intento de suicidio y cirrosis biliar secundaria a alcoholismo (40-42).

El THDV ha sido también practicado en Asia, donde los resultados han mostrado sobrevida similar en receptores de THDV y de donador cadáverico al ajustarse las características del tumor, pero en sus protocolos ellos toman en cuenta los marcadores tumorales propios de la neoplasia como un predictor del desenlace por encima del volumen de injerto (43, 44). Las complicaciones de vías biliares como fugas, trombosis de la arteria hepática y de la vena porta se presentan con mayor frecuencia en THDV que de donador cadáverico (45). En otro estudio, la sobrevida a 10 años fue similar entre ambos grupos al realizar el análisis multivariado y ajustarlo (TDHV 70% vs 64% donador cadáverico, razón de riesgo ajustada 0.98) (46).

La disfunción del injerto se relaciona con el tamaño del injerto cuando este es menor al 0.8% del peso total corporal del receptor, cuando se realiza trasplante del lóbulo izquierdo, niveles elevados de bilirrubina total del receptor, presión portal aumentada, mayor edad del donador e IMC mayor del donador. Existen casos con pronóstico favorable aún con tamaños menores al 0.8%, pero para este resultado es necesario disminuir la presión portal a <15 mmHg mediante esplenectomía o derivación portosistémica (47).

Receptores con edad mayor a 65 años pero con estado funcional preservado y MELD menor a 15 presentan buen acoplamiento del injerto similar a pacientes de menor edad.

La mortalidad para los donadores es de 0.2% y morbilidad del 16%, entre las patologías frecuentemente asociadas encontramos fuga biliar, estenosis de la vía biliar, infecciones, hernia en el sitio quirúrgico, derrame pleural y neuropraxia, 0.1% de los donadores presenta falla hepática aguda, sin encontrarse relación con el lóbulo transplantado. El riesgo de morbilidades se asocia con el volumen remanente de hígado (48).

La tasa de complicaciones en el donador ha disminuido hasta el 1.3% en algunos estudios en relación a una resección menor del 65%, cuidados postoperatorios en terapia intensiva y mejoría de las técnicas quirúrgicas (utilización de ultrasonido para delimitar la vascularización durante el procedimiento y disección mediante escalpelos ultrasónicos) (49, 50).

De 827 THDV realizados en el Hospital Santa María de la Universidad Católica de Corea, el 1.9% presentó trombosis de la arteria hepática, 43.8% de estos en la primer semana posterior al trasplante. 77.8% también presentaron complicaciones biliares y 42.9% falla del injerto. El 100% de los pacientes sometidos a reintervención quirúrgica recuperó la permeabilidad de la arteria comparado con el 45.5% de los procedimientos endovasculares, la mortalidad fue del 20% (51).

Los donadores regresan a una estabilidad funcional en 3 a 6 meses, 75% presenta una recuperación completa a los 3.4 meses y 96% regresa a sus actividades laborales a los 2.4 meses. El 42% de los donares nota un cambio en su imagen y el 71% presenta molestias abdominales crónicamente. El costo promedio fue de 3660 dólares para el donador, 44% de los donadores reportan el costo del procedimiento como una afección a su economía. Los costos del THDV son 21% más elevados que en caso de donador cadáverico (30,000 contra 25,000 dólares), pero sin demostrar significancia estadística. Todos los donadores volverían a realizar el proceso de ser necesario, aunque 34% refiere ambivalencia ante este (contradicción y aceptación) (52).

El volumen hepático aumenta del 60 al 200% en un mes en los receptores del lóbulo izquierdo, llegando a un volumen de un hígado normal a los dos meses posteriores al trasplante. En los donadores puede retardarse más (53).

El Hospital Kaohsiung Chang Gung de Taiwán ha realizado más de 400 trasplantes, dentro de sus resultados se ha realizado la comparación de entre los trasplantes de donador vivo y de órgano procurado, encontrando mayor cantidad de adherencias (57% vs 0%, p<0.001) y mayor tiempo quirúrgico (650 vs 618 min, p=0.04). No se encontraron diferencias en cuanto la mortalidad hospitalaria, complicaciones vasculares y biliares y sobrevida (54).

REFERENCIAS

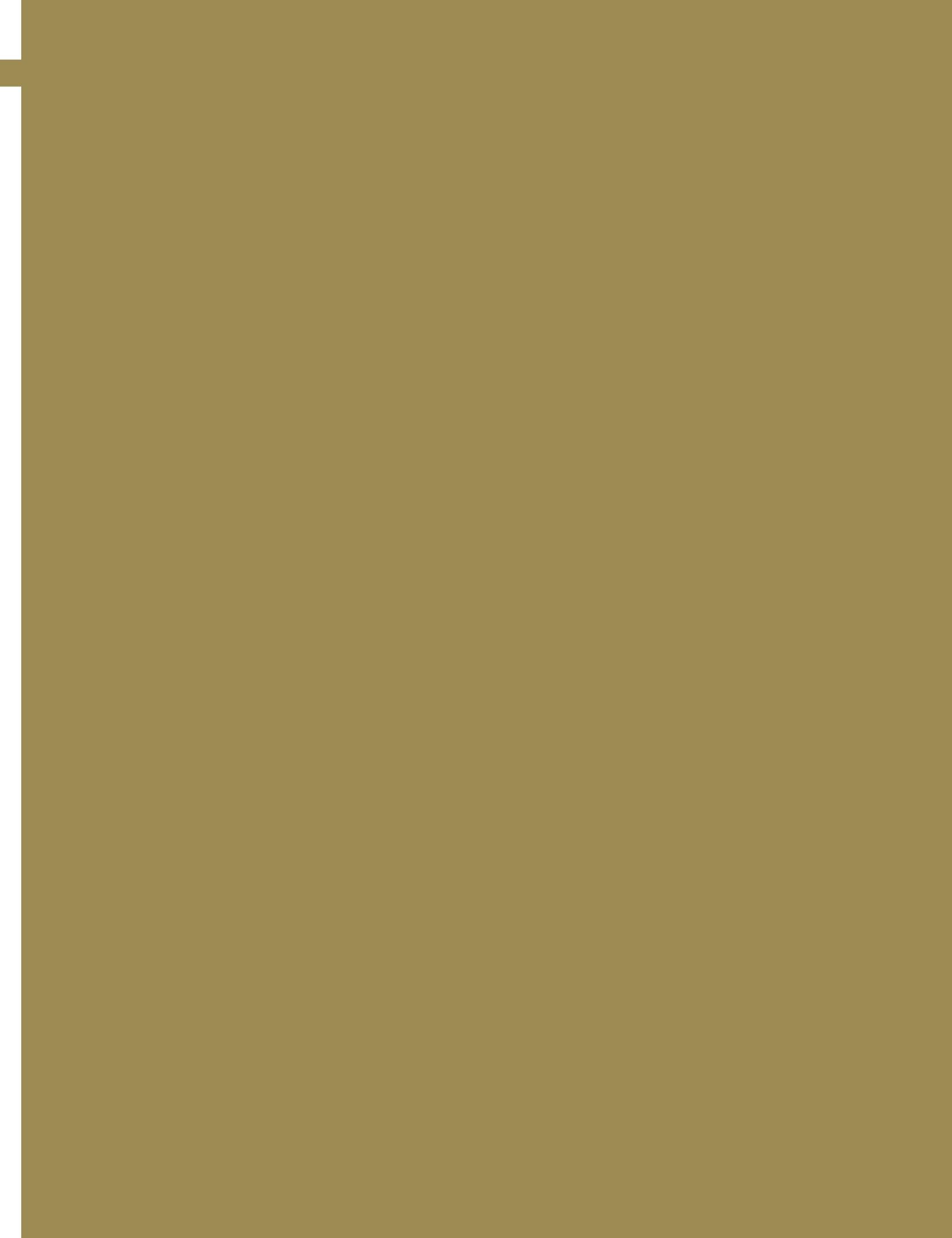
1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:659-676.
2. Smith B. Segmental liver transplantation from a living donor. *J Pediatr Surg* 1969; 4:126-132.
3. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989; 2:497.
4. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Extending the limit on the size of adult recipient in living donor liver transplantation using extended right lobe graft. *Transplantation* 1997; 63:1524-8.
5. Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, et al. Living related-donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 275-6.
6. Malagó M, Rogiers X, Broelisch CE. Liver splitting and living donor techniques. *Br Med Bull* 1997; 53:860-7.
7. Grewal HP, Thistlewaite JR Jr, Loss GE, et al. Complications in 100 living-liver donors. *Ann Surg* 1998; 228:214-9.
8. Whitington PF. Living donor liver transplantation: ethical considerations. *J Hepatol* 1996; 24:625-7.
9. Pomfret EA, Fryer JP, Sima CS, et al. Liver and intestine transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 2007; 7(5 Pt 2): 1376-89.
10. Cotier SJ, McNutt R, Patil R, et al. Adult living donor liver transplantation: Preferences about donation outside the medical community. *Liver Transpl* 2001; 7:335-40.
11. American Society of Transplant Surgeon's position paper on adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6:815-7.
12. Gillespie BW, Merion RM, Ortiz-Rios E, et al. Database comparison of the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study (A2ALL) and the SRTR U.S. Transplant Registry. *Am J Transplant* 2010; 10: 1621-33.
13. Chen CL, Kabiling CS, Concejero AM. Why does living donor liver transplantation flourish in Asia? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:746-51.
14. Kawasaki S, Hashikura U, Ikegami T, et al. First case of cadaveric liver transplantation in Japan. *J Hepato-biliary Pancreat Surg* 1999; 6: 387-90.
15. Tulla KA, Jeon K. Living donor liver transplantation: Technical innovations. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47:253-65.
16. Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. Biliary stricture is the only concern in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in the rituximab era. *J Hepatol* 2014; 61:575-82.
17. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, et al. Case-matched comparison of ABO-incompatible and ABO-compatible living donor liver transplantation. *Br J Surg* 2016; 103:276-283.
18. Savas N, Coskun M, Bilezikci B, et al. Value of an individual liver biopsy in the preoperative evaluation of apparently healthy potential liver donors. *Liver Transpl* 2008; 14:541.
19. Markus BH, Duquesnoy RJ, Gordon RD, et al. Histocompatibility and liver transplant outcome. Does HLA exert a dualistic effect? *Transplantation* 1988; 46:372-7.
20. Drews D, Sturm E, Latta A, et al. Complications following living-related and cadaveric liver transplantation in 100 children. *Transplant Proc* 1997; 29:421-3.
21. Alonso EM, Piper JB, Echols G, et al. Allograft rejection in pediatric recipients of living related liver transplants. *Hepatology* 1996; 23:40-3.
22. Kim KH, Kang SH, Jung DH, et al. Initial outcomes of laparoscopic living donor right hepatectomy in an experienced adult living donor liver transplant center. *Transplantation* 2017; 101:1106-10.
23. Suh KS, Hong SK, Lee KW, et al. Pure laparoscopic living donor hepatectomy: Focus on 55 donors undergoing right hepatectomy. *Am J Transplant* 2018; 18: 434-43.
24. Nydam TL, Reddy MS, Pomfret EA, et al. Progression of living liver donation worldwide. *Curr Opin Organ Transplant* 2018; 23: 162-8.
25. Valentín-Gamazo C, Malagó M, Karlova M, et al. Experience after the evaluation of 700 potential donors for living donor liver transplantation in a single center. *Liver Transplan* 2004; 10:1087-96.
26. Trotter JF, Wisniewski KA, Terrault NA, et al. Outcomes of donor evaluation in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Hepatology* 2007; 46:1476-84.

27. LaPointe Rudow D, Warburton KM. Selection and postoperative care of the living donor. *Med Clin North Am* 2016; 100:599-611.
28. Dayangac M, Taner CB, Yaprak O, et al. Utilization of elderly donors in living donor liver transplantation: when more is less? *Liver Transplant* 2011; 17:548-555.
29. Goldaracena N, Sapisochin G, Spetzler V, et al. Live donor transplantation with older (≥ 50 years) versus younger (≤ 50 years) donors: Does age matter? *Ann Surg* 2016; 263:979-85.
30. Lee SG, Park KM, Lee YJ, et al. 157 adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1323-5.
31. Roberts JP, Hulbert-Shearon TE, Merion RM, et al. Influence of graft type on outcomes after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4:373-7.
32. Miller CM, Gondolesi GE, Florman S, et al. One hundred nine living donor liver transplants in adults and children: a single-center experience. *Ann Surg* 2001; 234:301-11.
33. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Lessons learned from one hundred right lobe living donor liver transplants. *Ann Surg* 2004; 240:151-8
34. Malagó M, Testa G, Frilling A, et al. Right living donor liver transplantation: an option for adult patients: single institution experience with 74 patients. *Ann Surg* 2003; 238:853-62.
35. Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, et al. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL consortium. *Ann Surg* 2005; 242:314-23.
36. Shah SA, Levy GA, Greig PD, et al. Reduced mortality with right-lobe living donor compared to deceased-donor liver transplantation when analyzed from the time of listing. *Am J Transplant* 2007; 7:998-1002.
37. Terrault NA, Stravitz RT, Lok AS, et al. Hepatitis C disease severity in living versus deceased donor liver transplant recipients: an extended observation study. *Hepatology* 2014; 59: 1311-9.
38. Everson GT, Hoefs JC, Niemann CU, et al. Functional elements associated with hepatic regeneration in living donors after right hepatic lobectomy. *Liver Transpl* 2013; 19: 292-304.
39. Abu-Gazala S, Olthoff KM. Status of adult living donor liver transplantation in the United States: Results from the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 297-311.
40. Oketani M, Ido A, Nakayama, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013; 43: 97-105.
41. Olivo R, Guerrera JV, Pyrsopoulos NT. Liver transplantation for acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 409-17.
42. Braun HJ, Ascher NL. Living donor liver transplantation for alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2018; 53: 178-83.
43. Hong SK, Lee KW, Kim HS, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Seoul National University. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5: 453-60.
44. Park MS, Lee KW, Kim H, et al. Primary living-donor liver transplantation is not the optimal treatment choice in patients with early hepatocellular carcinoma with poor tumor biology. *Transplant Proc* 2017; 49: 1103-8.
45. Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, et al. Recipient morbidity after living and deceased donor liver transplantation: findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study. *Am J Transplant* 2008; 8: 2569-79.
46. Olthoff KM, Smith AR, Abecassis M, et al. Defining long-term outcomes with living donor liver transplantation in North America. *Ann Surg* 2015; 262:465-75.
47. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999; 67:321-7.
48. Manas D, Burnapp L, Andrews PA. Summary of the British Transplantation Society UK guidelines for living donor liver transplantation. *Transplantation* 2016; 100:1184-90.
49. Hwang S, Lee SG, Lee YJ, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplants in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl* 2006; 12:920-7.
50. Taner CB, Dayangac M, Akin B, et al. Donor safety and remnant liver volume in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14:1174-9.
51. Choi HJ, Kim DG, Kwak BJ, et al. Clinical course of hepatic artery thrombosis after living donor liver transplantation using the right lobe. *Liver Transpl* 2018 (in press).

52. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 135(2):468-76.
53. Kawasaki S, Makuuchi M, Ishizone S, et al. Liver regeneration in recipients and donors after transplantation. *Lancet* 1992; 339:580-1.
54. Yong CC, Elsarawy AM, Wang SH, et al. The surgical challenges of salvage living donor liver transplantation for Hepatocellular carcinoma; The cumulative experience of 100 cases – A retrospective cohort study and a propensity score analysis. *Int J Surg* 2018; 54(Pt A):187-192.
55. Lo CM, Fan ST, Liu CL. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997; 226:261-269.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes es la técnica quirúrgica realizada en trasplante hepático de donador vivo?
 - a) Hepatectomía izquierda y parcial derecha
 - b) Hepatectomía izquierda
 - c) Hepatectomía segmentaria del lóbulo izquierdo
 - d) Hepatectomía derecha
 - e) Hepatectomía segmentaria del lóbulo derecho (<50%)
2. ¿Cuál de las siguientes medidas ha disminuido la tasa de complicaciones en el donador de THDV?
 - a) Resección hepática menor al 65%
 - b) Resección hepática del lóbulo izquierdo
 - c) Cuidados postoperatorios en cuidados intensivos
 - d) Utilizar ultrasonido intraoperatorio para delimitar la vascularización
 - e) A, C y D son correctas
3. ¿Cuál de los siguientes NO es un criterio de exclusión para donador de THDV?
 - a) Infección aguda
 - b) Fenotipo para alfa-1 antitripsina
 - c) Alteración del estado mental
 - d) RNA positivo para VHC
 - e) Edad mayor a 65 años
4. ¿Cuál de los siguientes NO es un estudio dentro del protocolo básico para THDV?
 - a) Ecocardiograma
 - b) Compatibilidad ABO
 - c) Serología para VHB, VHC y VIH
 - d) Fenotipo y niveles de alfa-1 antitripsina
 - e) Cinética del hierro





Respuestas de autoevaluaciones

Capítulo 1

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- d) Reto controlado doble ciego

Comentario: Los métodos diagnósticos en alergias alimentarias tienen baja especificidad. A partir de los 2 años de edad las pruebas IgE específicas tienen mayor confiabilidad. La prueba de reto controlado doble ciego se aplica a cualquier edad, y es un requisito para ser aceptado en publicaciones serias. Se sugiere siempre se haga en medio hospitalario.

Referencia: Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. World Allergy Organ J 2010; 3:57-161.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- a) Atopia en familiares de 1er grado

Comentario: Se ha investigado que un parent o un hermano alérgico incrementan las posibilidades de AA en el individuo más que otro factor. De los familiares de 1er grado con mayor influencia es la madre. Los demás factores listados si representan un riesgo mayor, pero no al mismo nivel que la herencia.

Referencia: Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans y cols. Guía Latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca. Rev Invest Clin 2014;66: s9-s72.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- b) Alergia IgE dependiente

Comentario: Estas manifestaciones clínicas son típicas de una respuesta IgE dependiente o reacción inmediata. Es el tipo de alergias más conocido e investigado. Las alergias tipo no IgE dependiente tienden a ser localizadas al tubo digestivo exclusivamente. Las mixtas tienen como prototipo las enfermedades eosinofílicas del tubo digestivo.

Referencia: Mukoyama T, Nishima S, Arita M et al. Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan. Allergol Int 2007; 56: 349-61.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- e) Todas las anteriores

Comentario: Las fórmulas hipoalergénicas son consideradas aquellas que con toda confianza se pueden administrar a los alérgicos que no reciben lactancia materna sin riesgo mayor de sensibilización, por lo tanto, son fuente importante de la nutrición de los lactantes. En los últimos años los hidrolizados de arroz han demostrado ser una alternativa sólida a las fórmulas a base de proteína de leche de vaca.

Referencia: Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55: 221.

Capítulo 2

Respuesta correcta a la pregunta 1:

d) Síndrome de alergia oral

Comentario: El mecanismo inmunológico en el síndrome de alergia oral es mediado por anticuerpos IgE específicos que activan una respuesta rápida en la primera hora después de la exposición a ese alimento.

Referencia: Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. Allergology International 2017;66: 248-264.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas (FPIES)

Comentario: El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas (FPIES) ocurre por células inmunológicas (linfocitos) con receptores específicos hacia un antígeno de ese alimento y las manifestaciones clínicas ocurren en forma más tardía.

Referencia: Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. Allergology International 2017;66: 248-264.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

d) Esofagitis eosinofílica.

Comentario: En la esofagitis eosinofílica se pueden encontrar anticuerpos IgE contra diferentes alimentos y también linfocitos T con receptores específicos hacia alergenos alimentarios, con respuestas que en ocasiones pueden ser muy rápidas antes de una hora de la exposición al alimento o en otras ocasiones más tardías.

Referencia: Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. Allergology International 2017;66: 248-264.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

c) Medición de IgG4 específica al alérgeno

Comentario: Existe una serie de estudios no estandarizados que definitivamente no se recomiendan para el diagnóstico de alergia a alimentos, como la quinesiología aplicada, la medición de IgG4 o IgG contra antígenos alimentarios, las pruebas electrodermicas y el análisis de minerales en el cabello.

Referencia: Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 41-58.

Capítulo 3

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- b) Malabsorción de nutrimentos

Comentario: Los pacientes con alergias alimentarias muestran un estado inflamatorio crónico llevando a la disminución de la biodisponibilidad de diferentes nutrientes y malabsorción por daño al epitelio intestinal.

Referencia: Steinman H. Nutritional implications of food allergies. S Afr J Clin Nutr 2010; 23: S37-S41.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- c) Deficiencia de calcio y proteínas

Comentario: El uso de bebidas vegetales a base de: amaranto, arroz, coco, almendras son recursos insuficientes de proteínas y calcio para lactantes y niños menores a dos años y se han visto relacionadas a síndrome de Kwashiorkor.

Referencia: Carvalho NF, Keneddy RD, Carrington PH. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health milk alternatives. Pediatrics 2001;107:E46.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- a) Es tolerada por el 90% de los pacientes alérgicos a la proteína de la leche de vaca

Comentario: Se denomina fórmula hipoalergénica a aquella que ha demostrado eliminar los síntomas de la alergia a la proteína de leche de vaca en el 90% de los niños que la padecen.

Referencia: Orsi M, Fernández A, Follet M. Alergia a la proteína de leche de vaca. Propuesta de guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. Arch Argent Pediatr 2009;107: 459-463.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- e) Vitamina A

Comentario: La deficiencia de vitamina A también se ha observado en casos de alergias alimentarias múltiples con manifestación clínica de xeroftalmia, queratinización bilateral masiva, las cuales desaparecen con aportes adecuados de la misma.

Referencia: Hos D, Cursiefen C. Severe Vitamin A deficiency in a child presenting as xerophthalmia. J Pediatr 2014;165:875.

Capítulo 4

Respuesta correcta a la pregunta 1:

e) Leche materna

Comentario: La leche materna continúa siendo la mejor forma de proteger en contra de infecciones gastrointestinales en los lactantes.

Referencia: Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, et al. Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: a review of the evidence. *Pediatrics* 2005; 115(2 Suppl): 519-617.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

a) *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus reuteri*.

Comentario: Diversas cepas probióticas han sido evaluadas en ensayos clínicos, mostrando que *Lactobacillus rhamnosus GG* (1a) y *Saccharomyces boulardii* (1a) y *Lactobacillus reuteri* (1b), son los que mayor evidencia publicada han mostrado.

Referencia: Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr Drugs* 2015; 17:199-216.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

c) No se puede emitir una fuerte recomendación todavía sobre el uso de probióticos para prevenir ECN.

Comentario: Aún faltan más estudios para poder identificar claramente la cepa o combinación de cepas adecuadas y dosis de probióticos para prevenir la ECN.

Referencia: van den Akker Ch, van Goudoever JB, Szajewska H, et al. Probiotics for preterm Infants: a strain specific systematic review and network meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 (in press)

Respuesta correcta a la pregunta 4:

d) *Lactobacillus reuteri*

Comentario: Un metaanálisis reciente concluye que *L. reuteri* DSM 17938 (1a) es efectivo y puede ser recomendado en lactantes con cólico del lactante que son amamantados.

Referencia: Sung V, D'Amico F, Cabana MD, et al. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141(1) pii: e20171811

Capítulo 5

Respuesta correcta a la pregunta 1:
b) necrosis por licuefacción

Comentario: Es importante saber el tipo de lesión que causa un álcali, ya que la necrosis por licuefacción tiene mayor capacidad de producir lesión transmural y por tanto mayor riesgo de perforación como complicación temprana y estenosis como complicación tardía.

Referencia: De Lusong MAA, Timbol ABG, Tuazon DJS. Management of esophageal caustic injury. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2017; 8: 90-98.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
c) panendoscopia diagnóstica

Comentario: La endoscopía digestiva superior constituye el método de diagnóstico por excelencia para determinar la presencia y severidad del daño de la mucosa del tracto gastrointestinal a la vez que provee una importante información pronóstica del problema.

Referencia: Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, et. al. Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study. Gastrointest Endosc 2008; 68: 434–439.

Respuesta correcta a la pregunta 3:
e) IIb.

Comentario: Las lesiones de 0 a II a tienen en general un pronóstico bueno, sin morbilidad significativa ni secuelas tardías, los tipos IIb y IIIa tienen riesgo de estenosis esofágica del 70 al 100%; el IIIb una morbimortalidad mayor al 65%.

Referencia: Consejo de Salubridad General Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico, manejo inicial y criterios quirúrgicos en quemaduras de esófago por cáusticos., México, 2013. IMSS 659-13. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

Respuesta correcta a la pregunta 4:
b) en lesiones esofágicas IIb o mayores

Comentario: El uso de corticoides debe ser individualizado y precoz, ante la presencia de lesiones esofágicas de grado IIb o mayor, se acepta su uso, ya que la evidencia ha demostrado que disminuyen la inflamación y evitan la formación de tejido fibroso.

Referencia: Cole S, Lerner D. Caustic ingestions in children. Curr Pediatr Rep 2018; 6: 50 - 56.

Capítulo 6

Respuesta correcta a la pregunta 1:

c) IL-5

Comentario: La IL-5 es una citocina clave en el reclutamiento de eosinófilos en el esófago, tiene efecto sobre los mastocitos. Los eosinófilos citolizados liberan proteínas granulares tóxicas para el epitelio. Los eosinófilos también liberan IL-9 facilitando la proliferación y diferenciación de los mastocitos.

Referencia: Clayton F, Peterson K. Eosinophilic Esophagitis: Pathophysiology and Definition. Gastrointest Endosc Clin N Am 2018; 28: 1-14.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

d) Disfagia

Comentario: La disfagia aparece generalmente de manera tardía e insidiosa y es propia de adolescentes y adultos. Para evitar los síntomas los pacientes se habitúan a ingerir líquidos posteriores a la introducción del alimento, lo cual hace que el síntoma tienda a pasar desapercibido.

Referencia: Reinaldo Pierre y col. Diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en niños. Revisión de la literatura y recomendaciones basadas en la evidencia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (SLAGHNP) Acta Gastroenterol Latinoam 2015; 45: 263-271.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

d) 6 biopsias

Comentario: La sensibilidad del diagnóstico de EoE aumenta con el número de biopsias y alcanza el 100% con 6 biopsias que se deben dirigir a las áreas con anomalías endoscópicas.

Referencia: Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 988-96.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

b) Efectos adversos

Comentario: Si se garantiza una nutrición adecuada, el tratamiento dietético de la EoE está exenta de efectos adversos y su eficacia es comparable o superior a la de opciones basadas en medicamentos.

Referencia: Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: current evidence-based diagnosis and treatment in children and adults. Minerva Gastroenterol Dietol 2018; 64: 62-74

Capítulo 7

Respuesta correcta a la pregunta 1:
d) endoscopía y cepillado con biopsia.

Comentario: La visualización directa de las placas blanquecinas no es suficiente para establecer el diagnóstico de esofagitis infecciosa, pues no solo la candidiasis esofágica causa exudado. La PCR, aunque es un método confiable, no ha superado a la citología obtenida mediante endoscopía para el diagnóstico de esofagitis infecciosa y su utilidad en esta enfermedad no sería en sangre, sino en mucosa esofágica. El hemocultivo no es específico para el diagnóstico de una enfermedad localizada en esófago.

Referencia: Patel NC, Caicedo RA. Esophageal infections: An update. Curr Opin Pediatr. 2015; 27: 642–8.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
c) Cándida, virus herpes simple, citomegalovirus.

Comentario: La candidiasis esofágica dista mucho del resto de los patógenos como etiología de esta enfermedad, representando hasta un 76% en estudios de prevalencia, seguido por el VHS en un 13%. Cabe destacar que afecta igualmente a los pacientes inmunocompetentes, por lo que su prevalencia es mayor. La infección crónica por citomegalovirus es común, sin embargo, la presentación esofágica se ha descrito en aproximadamente 4.5% de los pacientes inmunocomprometidos y no es común.

Referencia: Demir D, Doğanavşargil B, Sarsik B, Sezak M, Tunçyürek M. Is it possible to diagnose infectious oesophagitis without seeing the causative organism? A histopathological study. Turkish J Gastroenterol. 2014; 25: 481–7.

Respuesta correcta a la pregunta 3:
e) Ganciclovir.

Comentario: En el manejo de la esofagitis por CMV se da como inducción y mantenimiento. El Ganciclovir es la primera línea de tratamiento en la terapia de inducción, aunque puede utilizarse también el Foscarnet como segunda línea. El Valganciclovir se recomienda para terapia de mantenimiento. No se ha descrito la utilidad del Aciclovir y Cidofovir en el manejo de la esofagitis por CMV.

Referencia: Rosołowski M, Kierzkiewicz M. Etiology, diagnosis and treatment of infectious esophagitis. Prz Gastroenterol 2013; 8: 333–7.

Respuesta correcta a la pregunta 4:
b) Presenta exudado blanquecino a la visualización del esófago y células gigantes multinucleadas en la examinación histopatológica.

Comentario: La esofagitis se sospecha de forma clínica, se confirma mediante endoscopía y cepillado/biopsia, pero la sospecha clínica no es suficiente para emitir un diagnóstico. Las lesiones esofágicas por VHS incluyen úlceras y exudados, simulando la candidiasis; sin embargo, el diagnóstico se establece mediante la visualización de células gigantes multinucleadas, degeneración balonizante y marginación de los gránulos de cromatina en la biopsia. Las pseudohifas y levaduras son características de la candidiasis esofágica, no de la esofagitis herpética. La causa más común de esofagitis en inmunocompetentes es cándida. Los estudios baritados han sido reemplazados por la endoscopía y no se recomiendan usar de forma rutinaria para el diagnóstico de esofagitis.

Referencia: Mohr F. Other diseases of the esophagus. In: Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 5th ed. Elsevier; 2016. p. 26

Capítulo 8

Respuesta correcta a la pregunta 1:

c) Pirosis funcional

Comentario: La pirosis funcional se presenta en hasta el 58% de los pacientes con ERGE refractaria, el papel de la hipersensibilidad esofágica aún no es claro.

Referencia: Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux Disease. Gut Liver 2018; 12: 7-16.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

b) Síndrome de intestino irritable

Comentario: La superposición entre la ERGE y el síndrome del intestino irritable (SII) ha sido reconocido por más de 20 años, con hasta al 71% de los pacientes con ERGE que informan síntomas de SII.

Referencia: Mönnikes H, Heading RC, Schmitt H, Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2011;17: 3235-3241.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

e) ninguno

Comentario: Los metabolizadores extensos metabolizan rápidamente los IBP y muestran disminución en la supresión de ácido y menor tasa de curación en respuesta al tratamiento con IBP, debido a la rápida eliminación y, disminución en el tiempo promedio efectivo. Sin embargo, el papel de la actividad del CYP2C19 en ERGE refractaria no es claro.

Referencia: Richter JE. How to manage refractory GERD. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007; 4:658-64.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

c) pH con impedancia de 24 horas

Comentario: Después de asegurar el cumplimiento y apropiada posología, el algoritmo propuesto para el manejo de pacientes con ERGE refractaria es comenzar con estudio de pH con impedancia, si los pacientes tienen antecedentes documentados de ERGE (prueba de pH anormal o EE en endoscopía), o cápsula de pH inalámbrica si no hay antecedentes de ERGE .

Referencia: Fass R. Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27 (Suppl 3): 3-7.

Capítulo 9

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- d) La transformación real de EB en ACE es de 0.1% a 0.5% por año

Comentario: A pesar de que estudios recientes han demostrado que la transformación real de EB en ACE es de 0.1% a 0.5% por año, mucho menor a lo que se pensaba hace una década, el número de casos de ACE ha seguido una línea ascendente en los últimos 30 años con incidencias que van del 2% al 7% por año.

Referencia: Hvid-Jensen F, Pedersen F, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365:1375-83.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- b) Sexo masculino y edad mayor a 50 años

Comentario: Los factores de riesgo más reconocidos son el sexo masculino, la edad mayor a 50 años, la etnia caucásica y la presencia de ERGE de más de 5 años de evolución. Aplicando estos factores de riesgo en una hipotética población de hombres caucásicos de 50 años con historia de ERGE en donde se asuma que la prevalencia de EB en esa población sea del 8%, para lograr salvar un año de vida el costo de la vigilancia endoscópica en el tiempo será de aproximadamente \$22,200.00 dólares americanos.

Referencia: Di Pietro M, Chan D, Fitzgerald R, et al. Screening for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015; 148: 912-923.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- a) 3 años.

Comentario: El Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) recomienda que, si no hay displasia, el intervalo de vigilancia sea a 3 años. La Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG) recomienda que en aquellos que se confirme la metaplasia intestinal, sin displasia, la endoscopía debe repetirse cada 3 a 5 años y para los pacientes con EB de longitud mayor a 3 cm la vigilancia debe ser cada 2 a 3 años. La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda realizar la vigilancia cada 3 a 5 años solamente en pacientes con EB que no muestren displasia.

Referencias: •Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterology Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091.
 •Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797. •Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42

Capítulo 10

Respuesta correcta a la pregunta 1:

c) La evidencia inicial de interacción IBP (omeprazol) – clopidogrel proviene de estudios farmacológicos *in vitro*

Comentario: La información respecto a la interacción de IBP-clopidogrel proviene de observaciones *in vitro*. La interacción farmacodinámica entre ambos compuestos no parece tener mayor impacto clínico. El uso apropiado de IBP en este contexto reduce significativamente el riesgo hemorrágico de los pacientes sin incrementar de manera significativa el riesgo trombótico. No hay evidencia de que separar el horario de los fármacos evite interacción medicamentosa ni tampoco que un IBP reduzca el riesgo de IAM.

Referencia: Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. Open Heart 2015; 2; e000248.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

d) Infección por *Clostridium difficile*

Comentario: Los individuos de edad avanzada parecen ser particularmente susceptibles para presentar infección por *Clostridium difficile* (I-Cd). Los mayores de 65 años son desproporcionadamente afectados por I-Cd. Los demás efectos indeseables relacionados con IBP no modifican su frecuencia dependiendo de la edad del paciente.

Referencia: Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of evidence. Ther Adv Drug Saf 2017; 8: 273-297.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

a) Parece ser un fenómeno idiosincrático

Comentario: La NIA inducida por IBP parece ser causada por respuesta inmune celular de tipo idiosincrático representando un efecto de clase (común para

todos los IBP). El proceso inflamatorio agudo es persistente y progresivo a menos que se suspenda el IBP y se brinde el tratamiento específico. Puede favorecer el desarrollo de enfermedad renal crónica.

Referencias: • Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2018; 33: 331-342. • Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. J Nephrol. 2016; 29:611-6. • Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CDK and progression to ESRD. J Am Soc Nephrol 2016; 27: 3153-3163.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

b) Demencia.

Comentario: La demencia es un evento adverso no relacionado con la inhibición ácida. La malabsorción de micronutrientes, disbiosis, aumento en infecciones gastrointestinales y el efecto de la hipergastrinemia debida a la disminución en la producción de ácido gástrico sí dependen de la inhibición del ácido.

Referencia: Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. J Neurogastroenterol Motil 2018; 24: 182-196.

Respuesta correcta a la pregunta 5: c) Determinar si existe causalidad (posibilidad de que una relación sea causa-efecto)

Comentario: Los criterios de Hill permiten un abordaje organizado para interpretar los resultados de las publicaciones y determinar la posibilidad de causalidad (relación causa-efecto). Son una herramienta para evaluar más objetivamente la evidencia disponible.

Referencia: Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. Gastroenterology 2017; 153: 35-48.

Capítulo 11

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- a) Diarrea

Comentario: La diarrea puede ser una manifestación ocasional dentro de los trastornos digestivos, pero no considera dentro de las manifestaciones dispepticas. Al resto de los síntomas enunciados, se les considera como parte del complejo sintomático de la dispepsia, con origen en el tubo digestivo proximal.

Referencia: Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M et al. Consenso mexicano sobre dispepsia. Rev Gastroenterol Mex 2017; 82: 309-327.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- d) Gen cag-A

Comentario: Se ha demostrado que las cepas que expresan el gene cag-A, tienen mayor potencial patogénico y las que se han asociado a lesiones inflamatorias o neoplásicas. La D-Hp también ha asociado a infección por cepas de Hp cag-A +.

Referencia: Sugano K, Tack J, Kuipers E et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut 2015; 64: 1353-1367.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- e) 6 meses

Comentario: La gastritis crónica por Hp puede ser causa de dispepsia, incluso hay quienes han sugerido que la D-Hp es una entidad clínica específica, apoyándose en la mejoría sintomática sostenida (\geq 6-12 meses), después de tratamiento de erradicación exitoso.

Referencia: Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M et al. Consenso mexicano sobre dispepsia. Rev Gastroenterol Mex 2017; 82: 309-327.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- d) 10-15%

Comentario: Los pacientes con dispepsia funcional portadores de infección por Hp, alcanzan una mejoría leve (10-15%) pero significativa después de tratamiento de erradicación, misma que puede ser temporal (< 6 meses), o duradera (<12 meses), esto último generando la controversia de si se trata de DF o deberían pasar al diagnóstico de dispepsia-Hp.

Referencia: Zaho B, Zaho J, Cheng WF et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: A meta-analysis of randomised controlled studies with 12-month follow-up. J Clin Gastroenterol 2014; 48: 241-247.

Capítulo 12

Respuesta correcta a la pregunta 1:

b) Existen indicaciones bien establecidas para dar tratamiento de erradicación

Comentario: La erradicación del *HP* se relaciona con disminución del riesgo de Cáncer Gástrico, cura el Linfoma MALT, cura la enfermedad ulcerosa, por lo que las indicaciones de tratamiento son definidas.

Referencia: Gisbert J. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol 2013; 36 (Supl 2): 39-50.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

a) 90%

Comentario: Las tasas de curación consideradas aceptables son del 90%, siendo afectadas por el aumento en resistencias a los antibacterianos y a falta de apego.

Referencias: • Gisbert J.P., Santander C. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Medicine 2016; 12:96-100 • Gisbert J, Molina J, Amador J, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. Gastroenterol Hepatol 2016; 39: 697-721. • Sierra F, Forero J y Rey M. Tratamiento ideal del *Helicobacter pylori*: una revisión sistemática. Rev Gastroenterol Mex 2014; 79:28-49.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

b) Es necesario revalorar la necesidad de erradicación

Comentario: Debido a que las indicaciones del tratamiento son específicas, debe revalorarse el caso, considerando riesgo beneficio de las llamadas terapias de rescate.

Referencias: • Gisbert J.P., Santander C. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Medicine 2016; 12:96-100 • Gisbert J, Molina J, Amador J, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. Gastroenterol Hepatol 2016; 39: 697-721. • Sierra F, Forero J y Rey M. Tratamiento ideal del *Helicobacter pylori*: una revisión sistemática. Rev Gastroenterol Mex 2014; 79:28-49.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

a) Indicar terapia secuencial y concomitante (2)

Comentario: El uso de terapia secuencial, aunque no ha demostrado ser mejor que las tradicionales, permite mejor apego, al disminuir el número de medicamentos que se ingieren por vez, la terapia concomitante es actualmente considerada de gran ayuda para completar el tratamiento indicado.

Referencia: Ramírez F, Núñez C, Tejero M, et al. Criterios para la erradicación de *Helicobacter pylori*. FMC 2018; 25: 43-53.

Capítulo 13

Respuesta correcta la pregunta 1:

- c) Inmunidad del hospedero

Comentario: En la carcinogénesis del cáncer gástrico, el *Hp* es factor relevante, pero no suficiente. Es necesaria la presencia de otros factores químicos, genéticos y ambientales.

Referencia: Graham DY. *Helicobacter pylori* update. Gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148:719-31.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- c) La confirmación de gastritis atrófica con medición de pepsinógeno sérico

Comentario: Curiosamente se habla muy poco de síntomas de las lesiones preneoplásicas de tal manera que la mayoría parecen hallazgos incidentales. Lo cierto es que la relación PGI y PGII identifican la gastritis atrófica.

Referencia: Graham DY. *Helicobacter pylori* update. Gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148:719-31

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- c) Paciente mayor de 55 años con dolor epigástrico y anemia

Comentario: Porque es un paciente en edad de riesgo, síntoma gástrico y síntoma de alarma. Los demás no tienen datos de riesgo.

Referencia: Evans JA, Chandrasekhara V, Chanthadhy KV, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2015; 82:1-5.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- d) Crear una Norma Oficial Mexicana que patrocine y coordine la investigación y genere estrategias para prevención, diagnóstico y tratamiento

Comentario: Porque la investigación es escasa y dispersa, el médico de primer contacto requiere motivación y conciencia, y la población carece de educación prevención y de búsqueda oportuna de auxilio.

Referencia: Sampieri CL, Mora M. Gastric cancer research in Mexico: A public health priority. *World J Gastroenterol* 2014; 20:4491-4502.

Capítulo 14

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- a) Algunos probióticos específicos han demostrado beneficio en el tratamiento del SII

Comentario: Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. Sin embargo, no todos los probióticos son efectivos para el tratamiento de todas las enfermedades. Algunos probióticos específicos han demostrado un modesto beneficio en algunos sujetos con SII. El reto actual es, no solo encontrar el microorganismo específico, sino identificar al paciente que se beneficiará de su administración por tiempo prolongado.

Referencia: Principi N, Cozzali R, Farinelli E, Brusafcko A, Esposito S. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. J Infect 2018; 76: 111-120.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- d) La inflamación se relaciona íntimamente con las alteraciones de la microbiota.

Comentario: La inflamación como factor causal del SII se relaciona íntimamente con las alteraciones de la microbiota. La evidencia del papel de la inflamación en la generación del SII surgió de la detección objetiva de la infiltración de células inflamatorias en la mucosa intestinal de estos enfermos que no se limita al incremento de la densidad celular sino a una notable activación inmunológica.

Referencia: 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.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- d) Los pacientes con SII tienen mayor incidencia de atopía.

Comentario: La alergia alimentaria, evidenciada por una activación de inmunoglobulina E y mediada por anticuerpos contra un alimento proteína, no se ha relacionado de manera convincente con la patogénesis del SII. También se ha sugerido que las reacciones inmunes mediadas por IgG juegan un papel en el SII, pero su correlación con síntomas o su capacidad para predecir respuesta al tratamiento es mala. Se ha demostrado que los pacientes con SII tienen una mayor incidencia de atopía.

Referencia: Park MI, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. Neurogastroenterol Motil 2006;18: 595-607.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- c) Las tasas de concordancia del SII son más altas entre los gemelos monocigóticos.

Comentario: Diversos estudios han demostrado que existe agregación familiar en el SII, lo que sugiere la participación de factores genéticos o ambientales compartidos. Los estudios llevados a cabo en gemelos con SII, realizados en diferentes partes del mundo, han mostrado tasas de concordancia más altas entre los gemelos monocigóticos que los gemelos dicigóticos, lo que sugiere un componente genético de este trastorno.

Referencia: Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2015; 21: 11353-61.

Capítulo 15

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- a) ERGE y SII

Comentario: Diversos estudios que han explorado la sobreposición de los TFD han demostrado que esta asociación no solo es la más frecuente en el mundo, sino que además comparte elementos en su fisiopatología que facilita su coexistencia y hallazgo en un mayor número de sujetos.

Referencias : • Locke GR III, Zinsmeister AR, Fett SL, et al. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:29-34. • Lovell RM, Ford AC, Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptom in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1793-801. • Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. Systematic review and metaanalysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:401-9

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- d) Trastorno de la Interacción Intestino Cerebro

Comentario: Debido a los cambios en los criterios diagnósticos publicados por la fundación Roma en 2016, se cambió la denominación a estas entidades por la complejidad de su fisiopatología y por considerar que no en todos los casos son de origen “funcional”.

Referencia: Drossman DA, Functional Gastrointestinal Disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262-1279.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- e) Ninguna de las anteriores

Comentarios: El perfil clínico multidimensional (PCMD) es una herramienta para capturar de manera integral y completa la presentación de cada paciente y todas las dimensiones que se manifiestan clínicamente, con el objeto de planificar un tratamiento individualizado basado en diagnóstico categórico, modificadores, clínicos, autopercepción de la gravedad, modificadores psicosociales y fisiológicos.

Referencia: Drossman DA, Functional Gastrointestinal Disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262-1279.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- d) Ninguna de las anteriores

Comentario: Los TIIC son síndromes clínicos que pueden encontrarse solos, asociados a otros trastornos funcionales digestivos o no, así como asociados a enfermedades orgánicas con las que comparten sintomatología.

Referencia: Drossman DA, Functional Gastrointestinal Disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262-1279.

Capítulo 16

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- b) Cuando la prevalencia de EC es $\geq 1\%$

Comentario: Varios estudios han evaluado la costo-efectividad de la búsqueda de EC en SII. Spiegel y cols., calcularon la costo-efectividad de dos estrategias usando un análisis de decisión: 1) empezar terapia empírica, y 2) serología para EC con biopsias duodenales en caso de positividad, y concluyeron que la estrategia de buscar EC en SII-D es aceptable cuando la prevalencia de EC es mayor a 1%, y es la estrategia dominante si la prevalencia excede 8%.

Referencia: Spiegel BMR, DeRosa VP, Gralnek IM, et al. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004; 126:1721-32.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- b) 2.2-3.5%

Comentario: En pacientes mexicanos con SII-D y SII-M de acuerdo a criterios de Roma III, la prevalencia de EC varía entre 2.25% y 3.5%, comparado con 0.5% de la población general, y con un OR de 5.21 ($p=0.04$).

Referencia: Sánchez-Vargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aguilera M, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28:994-1000.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- a) Cuando no se apegan a dieta sin gluten

Comentario: La asociación clínica entre ambas enfermedades fue reportada por primera vez en 2001 y a partir de entonces se ha reportado una asociación cada vez con mayor frecuencia entre ambas enfermedades, la cual puede estar relacionada a presentación simultánea, precedencia o desarrollo posterior de una sobre la otra. Un metaanálisis posterior evaluó 7 estudios con 3383 pacientes con EC, y encontró una prevalencia de síntomas sugestivos de SII de 38% (IC 95% 27-50%), con un OR de 5.60 (3.23-9.70). Al realizar un subanálisis de acuerdo a adherencia a dieta sin gluten, la prevalencia de SII fue de 22.4% en sujetos que se apegaban a la dieta (OR 4.28, IC 95% 1.56-11.75) y de 46.9% en aquellos que no (OR 12.42, IC 95% 6.84-22.6).

Referencia: Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:359-65.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- c) Búsqueda de anticuerpos, y si son positivos, tomar biopsias duodenales.

Comentario: La guía clínica de EC realizada recientemente en nuestro país menciona al grupo de SII como de mayor riesgo para padecer EC y el consenso mexicano de SII recomienda su búsqueda en pacientes con SII-D y en SII con síntomas refractarios. En población infantil, las guías de la NASPGHAN recomiendan la realización de pruebas serológicas en todos los niños con SII, pero no con otros TFD ni en población general.

Referencia: Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares GR, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Mex* (en prensa)

Capítulo 17

Repuesta correcta a la pregunta 1:

b) Es posible evitar la biopsia duodenal si los niveles de anti-tTg IgA y anti-endomisio sobrepasan 10 veces el valor de referencia.

Comentario: la determinación de anticuerpos en un paciente expuesto al gluten es la forma más sencilla de iniciar establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca. Si alguno de los marcadores es positivo confirmaremos la posibilidad de EC con anticuerpos anti-endomisio (EMA) o biopsia de mucosa duodenal. La ESPGHAN propuso evitar la biopsia de duodeno en los casos en que los títulos de auto-anticuerpos, tanto anti-tTg IgA como EMA, sobrepasan 10 veces el valor de referencia

Referencia: Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 136-160.

Repuesta correcta a la pregunta 2:

e) HLA DQ2-DQ8 negativos

Comentario: La enfermedad celiaca se presenta en individuos con susceptibilidad genética y se requiere la presencia de al menos uno de los dos alelos HLA DQ de riesgo. Determinar HLA DQ2/DQ8 es útil para descartar EC, pero habrá que recordar que estos genotipos están presentes en 40% de mexicanos sanos.

Referencia: Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. Mol Immunol 2008; 45: 1171-1178.

Repuesta correcta a la pregunta 3:

a) café en grano.

Comentario: El limitado conocimiento sobre EC y otros TRIG ocasiona que con frecuencia los alimentos sin gluten sean preparados en utensilios de uso común permitiendo la contaminación inadvertida. Otros productos de uso frecuente y que generalmente no se asocian al gluten son embutidos y carnes frías, sopas industrializadas, cubos de caldo de pollo, chocolates y cosméticos entre otros.

Referencia: Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 656-676.

Capítulo 18

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- b) El estreñimiento inducido por opioides

Comentario: Se agregaron tres trastornos nuevos: 1) el síndrome de hiperémesis por cannabinoides, incluido en los trastornos gastroduodenales, 2) el estreñimiento inducido por opioides (EIO), incluido en los trastornos intestinales y 3) el síndrome de intestino narcotizado (SIN) o hiperalgesia gastrointestinal inducida por opioides, incluido en los trastornos de dolor gastrointestinal mediados centralmente.

Referencias: •Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders. History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262-79. • -Schmulson MJ and Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23:151-63.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- a) Codeína

Comentario: El término opiáceo se refiere al origen de la sustancia con respecto al opio, es decir, son sustancias que se extraen de la cápsula de la planta del opio, u opioides naturales (morphina, narcotina, codeína, tebaína, papaverina y narceína). Por extensión se denominan también así los productos químicos derivados de la morphina, u opioaceos semi-sintéticos (heroína, oxicodona, oximorfona e hidrocodona). El término opioide se utiliza para designar aquellas sustancias endógenas (endorfinas o encefalinas) o exógenas (buprenorfina, metadona, fentanil, alfentanil, levorfanol, meperidina y propoxifeno) que tienen un efecto análogo al de la morfina.

Referencia: Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, et al. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006; 9:1-39.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- a) Los antagonistas del receptor mu-opioide de acción periférica

Comentario: De acuerdo con el consenso mexicano sobre estreñimiento crónico los antagonistas de receptor mu-opioide de acción periférica, (PAMORA) que bloquean solo los receptores en el tracto gastrointestinal pero no en el SNC y no producen síntomas de supresión, han mostrado ser eficaces para el tratamiento del EIO.

Referencia: Remes-Troche, JM, Coss-Adame E, López-Colombo A, et al. Consenso mexicano sobre estreñimiento crónico. *Rev Mex Gastroenterol* 2018; 83: 168-189

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- d) Programas de desintoxicación intrahospitalarios

Comentario: Un estudio que incluyó a 39 pacientes que se internaron para un protocolo de desintoxicación de opioides durante un periodo de 7 días reportó un porcentaje de éxito del 89.7%. Se consideraron respondedores el 60% y 11% empeoraron del dolor durante el proceso. Los programas de desintoxicación intrahospitalarios han tenido mejores resultados que los programas con los pacientes en forma ambulatoria.

Referencia: Drossman DA, Morris CB, Wrennall CE, et al. Diagnosis, characterization, and 3-month outcome after detoxification of 39 patients with narcotic bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1426-1440.

Capítulo 19

Repuesta correcta a la pregunta 1:

d) Adalimumab + Metotrexato

Comentario: Tratamiento inicial con biológicos o “top-down” es una modalidad en la que el inicio del tratamiento se hace con agentes biológicos e inmunomoduladores para conseguir rápidamente la remisión clínica y endoscópica, para posteriormente continuar solo con alguno de los dos agentes dependiendo del caso en particular.

Referencia: Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2017; 152:351-361

Repuesta correcta a la pregunta 2:

c) Vedolizumab

Comentario: Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la integrina α4β7 unida a la IgG1 que bloquea la adhesión leucocitaria en el tracto digestivo. El estudio GEMINI I valoró su efectividad en dos cortes de pacientes y luego de 6 semanas de tratamiento, el vedolizumab se asoció una a mayor respuesta clínica, mayor proporción de pacientes con remisión clínica y cicatrización de la mucosa en comparación con placebo.

Referencia: Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013;369: 699-710.

Repuesta correcta a la pregunta 3:

c) Pacientes pediátricos con EC moderada/severa

Comentario: Una de las principales indicaciones de la terapia “top-down” es el paciente pediátrico, donde el control de la inflamación, conseguir la remisión y mantenerla, permitirá tener un mejor desarrollo psicosocial y físico, así como evitar retardo en la pubertad. La terapia convencional, podría no ser de primera elección debido a sus efectos a largo plazo sobre la osificación.

Referencia: Lee YM, Kang B, Lee Y, et al. Infliximab “Top-Down” strategy is superior to “Step-Up” in maintaining long-term remission in the treatment of pediatric Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60: 737-743.

Repuesta correcta a la pregunta 4:

c) Evitar la producción de anticuerpos en contra del biológico, lo que permite una remisión más prolongada en el paciente.

Comentario: El uso de inmunomoduladores en la terapia de combinación tiene como finalidad: 1) Atacar a la EC a través de dos mecanismos diferentes de acción, además del efecto sinérgico de la combinación de dos medicamentos; 2) reducir la inmunogenicidad en contra de la terapia biológica la cual es más importante contra el primer biológico empleado y, 3) mejorar la farmacocinética de la terapia biológica.

Referencia: Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Optimizing treatment with TNF inhibitors in inflammatory bowel disease by monitoring drug levels and antidrug antibodies. Inflamm Bowel Dis 2016; 22:1999-2015.

Capítulo 20

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- d) Índice de Mayo y clasificación de Truelove y Witts modificada

Comentario: Estos mecanismos de evaluación han sido validados para funcionar como un referente en la estadificación de los pacientes con CUCI.

Referencia: D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007; 132:763-86.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- a) mejoría clínica y endoscópica, así como una reducción en el puntaje de los índices de actividad.

Comentario: Esto quedó claramente establecido en el primer consenso Latinoamericano de la PANCCO. La mejoría debe ser evidente con una reducción del 30% en el índice de actividad para CUCI y de más de 100 puntos en el índice de actividad para EC.

Referencia: Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82: 46-84.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- c) Aquella que mantiene la enfermedad activa a pesar de 4 semanas de tratamiento con corticoides

Comentario: En consenso de la organización PANCCO define como enfermedad refractaria a esteroides a la CUCI o EC que continua con actividad a pesar de haber recibido al menos 4 semanas de prednisona de 40 a 60 mg /día.

Referencia: Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padiilla FJ, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82: 46-84.

Capítulo 21

Respuesta correcta a la pregunta 1:

e) Infliximab

Comentario: La respuesta es E. Las primeras 4 opciones forman parte del tratamiento convencional de EII. Infliximab fue el primer agente anti-TNF que demostró eficacia clínica en ambas enfermedades inflamatorias intestinales.

Referencia: Chan HC, Ng SC. Emerging biologics in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2017; 52:141-50.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

d) Histología normal

Comentario: Aunque las primeras 3 opciones indican mejoría clínica o bioquímica, se debe documentar curación histológica. Es posible tener apariencia endoscópica normal pero aún observarse actividad inflamatoria en las biopsias.

Referencia: Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:269-78.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

e) Todas las anteriores

Comentario: La terapia convencional comprende desde esteroides o salicilatos tópicos (supositorios o enemas) hasta sistémicos. Si la EC ileal no es extensa, o incluso si CUCI tiene afección proximal al ángulo esplénico, puede entrar en remisión con terapia convencional sin necesidad inicial de agentes biológicos.

Referencia: Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padiña F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82:46-84.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

e) Todas las anteriores

Comentario: Aunque existen aún muchas indicaciones para terapia convencional, en los estudios comparativos mano a mano los agentes biológicos se asocian a los beneficios mencionados en las respuestas A-D.

Referencia: Hindrickx P, Castele NV, Novak G, et al. The expanding therapeutic armamentarium for inflammatory bowel disease: how to choose the right drug (s) for our patients? *J Crohn's Colitis* 2018; 12:105-19.

Capítulo 22

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- e) Diarrea acuosa

Comentario: El síntoma más común en pacientes con colitis microscópica es la diarrea acuosa intermitente o crónica, que puede ser leve, o severa condicionando deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico.

Referencia: Pardi DS. Diagnosis and management of microscopic colitis. Am J Gastroenterol 2017; 112: 78-85.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- c) Colitis colagenosa y linfocítica

Comentario: La colitis microscópica comprende dos subtipos, la colitis linfocítica caracterizada histológicamente por la infiltración de linfocitos intraepiteliales, y la colitis colagenosa por la presencia de una banda de colágena subepitelial.

Referencia: Carmona Sanchez R, Carrera Álvarez MA, Pérez Aguilar RM. Prevalencia de colitis microscópica en pacientes con criterios del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. Rev Gastroenterol Mex 2011; 76: 39-45.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- a) 8 biopsias del colon completo

Comentario: A pesar de que no se ha establecido el número óptimo de biopsias, la Asociación Americana de Gastroenterología recomienda la toma de dos biopsias por cada segmento explorado (colon ascendente, colon transverso, colon descendente y colon sigmoides).

Referencia: Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y, et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 400-26.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- b) Budesonida

Comentario: La budesonida es actualmente el medicamento de elección tanto para inducir remisión clínica como mantenerla.

Referencia: Miehlke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. Gastroenterology 2014; 146: 1222-30.

Capítulo 23

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- e) Consumo elevado de fibra en la dieta.

Comentario: El consumo elevado de fibra se considera un factor protector para cáncer colorrectal ya que en poblaciones con alto consumo de fibra en la dieta el cáncer colorrectal es menor comparado con otras poblaciones.

Referencia: Flores PL, Zarain HA. Papel de la dieta rica en fibra en la prevención y tratamiento del cáncer: terapia dirigida al manejo del calcio intracelular. Rev Fac Med UNAM 2014; 57; 56-61.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- b) PET

Comentario: Los estudios para el escrutinio del cáncer colorrectal se basan en la detección oportuna de lesiones pre malignas y en estadio inicial, el PET no se considera para escrutinio del CCR.

Referencia: Medina F, Suarez B. Escrutinio y vigilancia del cáncer colorrectal, Rev Gastroenterol Mex 2010; 75 (Suppl 2):131-137.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- d) 75-90%

Comentario: La colonoscopia con polipectomía se considera el estudio ideal para el buen escrutinio del cáncer colorrectal, al encontrar un adenoma (lesión pre maligna) y extirparla en su totalidad disminuye hasta en un 90% el riesgo de CCR.

Referencia: Davila RE, Rajan E, Baron TH, et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance Gastrointest Endosc 2006; 63:546-57.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- d) Todos los anteriores

Comentario: De acuerdo a las guías actuales de vigilancia para CCR en los pacientes con adenomas resecados se deben vigilar mediante colonoscopia durante los siguientes años de hasta 3 o 5 años dependiente del tamaño y número de adenomas resecados.

Referencia: American Cancer Society/US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer/American College of Radiology (ACS/USMSTF/ACR). Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA Cancer J Clin 2008; 58:130-60.

Capítulo 24

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- d) Una reducción del flujo sanguíneo a nivel intestinal

Comentario: a) Isquemia intestinal se caracteriza por una reducción del flujo sanguíneo a nivel intestinal, de forma brusca o progresiva que producen estado de hipoperfusión con resultados potencialmente letales.

Referencia: Shraim MM, Zafer, MH, Rahman GA: Acute occlusive mesenteric ischemia in high altitude of southwestern region of Saudi Arabia. Ann Afr Med 2012; 11:5-10.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- a) De acuerdo con el tiempo de presentación, segmento afectado y etiología

Comentario: Para fines didácticos la isquemia intestinal se clasifica según el factor usado, por tiempo de evolución, el segmento que se encuentra afectado, la etiología de la misma.

Referencia: Bobadilla JL. Mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 2013; 93: 925-40.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- b) Ateroesclerosis, enfermedades autoinmunitarias, diabetes mellitus

Comentario: La isquemia intestinal puede presentarse de manera aguda o crónica, en la primera es la obstrucción brusca del flujo sanguíneo y pueden ser diversas, favorecidas por patologías previas como arteroesclerosis, diabetes mellitus, estados de choque, patología cardiaca con fibrilación auricular, entre otras.

Referencia: Stone JR, Wilkins LR. Acute mesenteric ischemia. Tech Vasc Interv Radiol. 2015; 18: 24-30.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- d) Mecánica, farmacológica, hematológica, endocrina

Comentario: La obstrucción del flujo sanguíneo ya sea arterial o venoso, agudo o crónico puede estar condicionada por obstrucción directa de la arteria o vena, por disminución del flujo sanguíneo, por estados de hipoperfusión secundario a uso de medicamentos, trauma, vasculitis, entre otros.

Referencia: Bobadilla JL. Mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 2013; 93: 925-40.

Respuesta correcta a la pregunta 5:

- a) Dolor abdominal súbito e intenso con datos clínicos no acordes con la sintomatología.

Comentario: La isquemia intestinal aguda rara vez es sospechada en el área de urgencias, ya que el paciente manifiesta un dolor intenso y sin datos relevantes a la exploración física lo que retarda su diagnóstico y por lo tanto su tratamiento.

Referencia: Carver TW, Vora RS, Taneja A. Mesenteric ischemia. Crit Care Clin 2016; 32: 155-71.

Capítulo 25

Respuesta correcta a la pregunta 1:
d) Lipasa >1000

Comentario: La presencia de la elevación de la lipasa o amilasa 3 veces por encima de su valor normal únicamente sirve como criterio diagnóstico, no sirve como pronóstico o severidad y su toma rutinaria durante la evolución de la patología no está indicada.

Referencia: Cho JH, Kim TN, Chung HH, et al. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2015; 21: 2387-94.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
e) NET

Comentario: No es recomendable mantener un ayuno por más de 5 días en pacientes complicados, el uso de NPT aparte de costosa implica más riesgos que beneficios, por lo tanto, NET es la alimentación indicada, pues disminuye el riesgo de infecciones, así como la mortalidad.

Referencia: Yi F, Ge L, Zhao J, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. Intern Med 2012; 51:523-30.

Respuesta correcta a la pregunta 3:
e) Gastritis

Comentario: En el caso de la amilasa existen diversos padecimientos que provocan su elevación sin necesidad de ser un episodio de pancreatitis aguda y por mecanismos diversos. La gastritis no provoca la elevación de esta.

Referencia: Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108:1400-15.

Respuesta correcta a la pregunta 4:
a) Colecistectomía previa al alta del paciente

Comentario: El uso de antibióticos no está justificado a menos que exista evidencia de infección, debido a la probabilidad de desarrollar pancreatitis secundaria a CPRE es un procedimiento que se usa únicamente en pacientes con evidencia de colangitis, el postergar la colecistectomía en pacientes sin complicaciones y estables aumenta el riesgo de pancreatitis recurrente por litos.

Referencia: Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108:1400-15.

Capítulo 26

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- c) Dolor abdominal

Comentario: De acuerdo con la clasificación de Atlanta, para el diagnóstico de PA se requieren 2 de los siguientes criterios: 1) Dolor “pancreático”; 2) Elevación de enzimas pancreáticas, lipasa/amilasa, al menos 3 veces por arriba de su valor superior normal, y; 3) Estudio de imagen, tomografía, ultrasonido o resonancia magnética, con alteraciones sugestivas de PA.

Referencia: Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62:102-111.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- e) Todas son correctas

Comentario: Para elegir el tratamiento del dolor en la fase inicial de la PA debe considerarse la etiología, ya que en biliar el dolor suele ser de mayor intensidad y en la alcohólica pueden estar contraindicados algunos fármacos. Desde luego que la intensidad y la gravedad de la enfermedad son guía importante para la elección del esquema terapéutico.

Referencia: Meng W, Yuan J, Zhang C et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. Pancreatology 2013; 13:201-206.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- c) Butilhioscina

Comentario: Excepto la butilhioscina, los demás medicamentos han probado ser efectivos y seguros para el tratamiento inicial del dolor en PA. Si bien no hay guías de manejo bien establecidas, se recomienda iniciar con AINE a dosis estándar solo o en combinación con tramadol. En caso de falla deberá usarse algún opioide con mayor potencia como meperidina, buprenorfina o fentanil.

Referencia: Meng W, Yuan J, Zhang C et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. Pancreatology 2013; 13:201-206.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- b) Morfina

Comentario: La morfina se ha asociado a mayor frecuencia de efectos adversos como náusea y vómito, además de que se puede presentar incremento en la presión del esfínter de Oddi, potenciando uno de los factores fisiopatológicos de la pancreatitis que es la obstrucción ductal. El resto de los opioides han mostrado un perfil de eficacia y seguridad adecuados.

Referencia: Meng W, Yuan J, Zhang C et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. Pancreatology 2013; 13:201-206

Capítulo 27

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- d) Si la nutrición enteral no es tolerada por dolor, íleo prolongado u obstrucción.

Comentario: Aunque la NE es el tratamiento óptimo para estos pacientes, puede llegar a no ser tolerada debido a dolor, íleo prolongado o a un pseudoquiste pancreático que cause obstrucción cerca del antro gástrico. En estos casos se recomienda el uso de nutrición parenteral total (NPT). Es importante destacar, no obstante, que la NPT presenta una serie de desventajas frente a la NE como un mayor riesgo de infección, mayor descontrol glucémico y de electrolitos y, desde luego, un mayor costo.

Referencia: Casas M, Mora J, Fort E, et al. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. Rev Esp Enferm Dig 2007; 99: 264–9.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- b) Por medio de una sonda nasoyeyunal distal al ángulo de Treitz o flexura duodenoyeyunal.

Comentario: La NE debe ser suministrada por medio de una sonda nasoyeyunal de forma distal al ángulo de Treitz o flexura duodenoyeyunal. Este tipo de sonda evita que se desarrolle gastroparesis y obstrucción duodenal debido a inflamación y permite una mayor dosificación de fórmula enteral sin estimular al páncreas.

Referencia: Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. N Engl J Med 2014; 371:1983–93.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- d) Probióticos

Comentario: El papel de los prebióticos y probióticos en el tratamiento coadyuvante de la PA ha sido controvertido. Diversos estudios han informado la utilidad de *Lactobacillus* spp y *Bifidobacterium* spp, en la disminución de la necrosis, en la respuesta inflamatoria sistémica y en una menor tasa de falla orgánica, así como un mantenimiento de la permeabilidad intestinal en pacientes con PA. Sin embargo, su uso como tratamiento preventivo está contraindicado en la AP grave, debido a que se ha asociado con una mayor mortalidad.

Referencia: Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ned Tijdschr Geneeskd 2008; 152: 685–96

Capítulo 28

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- b) Consumo agudo de alcohol.

Comentario: El consumo agudo de alcohol no es una causa de pancreatitis aguda y si es su uso crónico. La pancreatitis aguda es una enfermedad multifactorial siendo la causa más frecuente la de origen biliar, en todas ellas tiene que haber una activación precoz de las enzimas pancreáticas y respuesta inflamatoria de intensidad variable.

Referencia: Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis.. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1400-1415.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- c) Los antibióticos profilácticos no tuvieron impacto en las tasas de resultados, como la insuficiencia orgánica persistente, la insuficiencia orgánica múltiple o la disfunción multiorgánica

Comentario: El tratamiento de la pancreatitis reside en 4 ejes importantes la hidratación vigorosa, el uso de analgésicos suficientes, el apoyo nutricional precoz, y los antibióticos cuando se justifica su uso.

Referencia: Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Use of antibiotics to prevent infection of dead pancreatic tissue in acute pancreatitis. Cochrane Syst Rev 2010;CD002941.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- b) Su uso puede retardar la debridación quirúrgica en la necrosis infectada

Comentario: La tomografía computarizada con contraste se considera el estándar de diagnóstico para la evaluación radiológica de la PA en caso de duda de necrosis infectada, la aspiración con aguja fina de la necrosis pancreática es de gran ayuda.

Referencia: Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gaastoenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. Gastroenterology 2018; 154: 1096.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- e) los antibióticos de amplio espectro, la hidratación vigorosa y la nutrición parenteral son los ejes rectores en el manejo del paciente con pancreatitis aguda grave.

Comentario: el uso profiláctico de antibióticos no se recomienda dado que no reduce la incidencia de necrosis, su uso profiláctico está indicado ante la sospecha de necrosis infectada, si la aspiración no la confirma, habrá que retirarlos

Referencia: 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: 480-91.

Capítulo 29

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- c) Incremento de las infecciones fúngicas

Comentario: Se ha demostrado que el uso de antibiótico en pacientes con pancreatitis aguda modifica la microbiología, incrementando la incidencia de infecciones fúngicas. Se han publicado múltiples estudios en los cuales se ha reportado una incidencia de infecciones fúngicas de hasta 50% en pacientes con necrosis pancreática infectada, que se relacionan con la exposición a cursos prolongados de antibióticos.

Referencia: De Waele JJ. Use of antibiotics in severe acute pancreatitis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010; 8: 317-24.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- a) 15-20%

Comentario: Aproximadamente 15 a 20% de los pacientes con pancreatitis desarrollan pancreatitis necrotizante y presentan respuesta inflamatoria sistémica de forma persistente. Si las colecciones peri pancreáticas con necrosis permanecen estériles, la mayoría de los pacientes se van a recuperar con tratamiento conservador sin la necesidad de medidas invasivas.

Referencias:: Bakker OJ, van Santvoort H, Beselink MG, et al. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotizing pancreatitis? Gut 2013; 62: 1475-1480.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- d) Entéricas Gram negativas

Comentario: La mayoría de los patógenos en las infecciones pancreáticas son bacterias gastrointestinales Gram negativas (E.coli, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella), aunque también se han encontrado bacterias Gram positivas (S.aureus y Enterococcus faecalis), anaerobios y hongos. La infección de la necrosis pancreática se atribuye en el 70% de los casos a bacterias de origen intestinal.

Referencia: Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference. Int J Pancreatol 1999; 25: 195-210.

Capítulo 30

Respuesta correcta a la pregunta 1:

c) Elafibranor

Comentario: El elafibranor es un agonista dual de PPAR-alfa/delta y al combinar el efecto agonista sobre ambos tipos de receptores, resulta en efectos benéficos sobre la regulación del metabolismo, inflamación, crecimiento y desarrollo celular. Análisis post hoc de un ensayo clínico controlado y comparativo contra placebo encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de elafibranor en comparación con placebo en la resolución histológica de EHNA (19% vs. 12%, p=0.045).

Referencia: Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

d) Pentoxifilina

Comentario: La pentoxifilina se ha usado en EHNA por sus efectos como antioxidante, inhibidor de TNF-alfa y potencialmente anti-fibrótico. Ensayos clínicos controlados han demostrado mejoría histológica en pacientes con EHNA tratados con pentoxifilina vs. placebo, y dos metaanálisis parecen confirmar el beneficio de la pentoxifilina en EHNA. A pesar de ello, la pentoxifilina no está aprobada para su uso en EHNA y no es de uso clínico rutinario en el tratamiento de esta entidad.

Referencia: Zeng T, Zhang CL, Zhao XL, Xie KQ. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 646-53

Respuesta correcta a la pregunta 3:

b) Cenicriviroc

Comentario: Cenicriviroc es un antagonista de receptores de quimocinas (CCR2 y CCR5) con propiedades potencialmente antifibróticas. En la actualidad se están realizando un par de ensayos fase II de cenicriviroc en pacientes con HGNA, incluido uno en pacientes con EHNA confirmada por biopsia (con fibrosis, pero sin cirrosis).

Referencia: Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 2018; 67: 1754-1767.

Capítulo 31

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- c) Biopsia hepática

Comentarios: El siguiente paso más importante es la biopsia hepática. El paciente tiene factores de riesgo para HGNA y la biopsia hepática ayudará a realizar el diagnóstico diferencial con hepatitis autoinmune. Hasta un 20% de pacientes con HGNA pueden tener anticuerpos positivos. Los métodos de elastografía son útiles para evaluar el grado de fibrosis pero no pueden evaluar el tipo de infiltrado inflamatorio.

Referencia: Tapper EB, Lok AS-. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. N Engl J Med 2017; 377:756-68

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- a) Evaluar la presencia de fibrosis-cirrosis

Comentario: Existen diversos métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática, entre los cuales la elastografía de transición hepática es uno de los métodos más utilizados al medir la rigidez hepática. Se puede utilizar para determinar el grado de esteatosis hepática (utilizando el parámetro de atenuación controlada o CAP), pero no permite diferenciar entre enfermedad alcohólica hepática y otras formas de hígado graso y tampoco puede diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis (EHNA).

Referencia: Ginès P, Graupera I, Lammert F, et al. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016; 1: 256-260.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- d) Elastografía de transición hepática y/o índice de Fibrosis-4 (FIB-4)

Comentario: Debe existir un alto índice de sospecha para detectar HGNA/EHNA en pacientes con diabetes tipo 2. El uso de NFS (NAFLD fibrosis score) o el índice de fibrosis-4 (FIB-4) o la elastografía de transición hepática pueden utilizarse para identificar pacientes con bajo o alto riesgo de fibrosis avanzada (fibrosis en puente o cirrosis).

Referencia: Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 67:328-57.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- d) Biopsia hepática

Comentario: La biopsia hepática continúa siendo el estándar de oro para evaluar la histología hepática en pacientes con HGNA. Debe realizarse en pacientes que más se puedan beneficiar desde el punto de vista, diagnóstico, terapéutico y pronóstico. El diagnóstico de EHNA requiere de la presencia de esteatosis, degeneración balonoide e inflamación lobular.

Referencia: Gunn NT, Schiffman ML. The Use of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When to Biopsy and in Whom. Clin Liver Dis 2018; 22:109-19.

Capítulo 32

Respuesta correcta a la pregunta 1:

c) 100 gr

Comentario: El consumo excesivo de alcohol se ha definido como 15 o más tragos por semana en hombres y 8 o más tragos por semana en mujeres. En la práctica, la mayoría de los pacientes diagnosticados con hepatitis alcohólica usualmente consumen más de 100 gr de alcohol por día. El alto consumo de alcohol está asociado con una enfermedad más grave.

Referencia: Dugum MF, McCullough AJ. Acute alcoholic hepatitis, the clinical aspects. Clin Liver Dis 2016; 20:499-508.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

d) Ingesta de alcohol de 15 gr/día.

Comentario: Los factores de riesgo para el desarrollo de hepatitis alcohólica incluyen edad (adultos entre 40 y 50 años), sexo femenino, grupo étnico (hispanos), obesidad, nutrición, infección por VHC, y factores hereditarios. En un estudio Italiano, el riesgo de desarrollar daño hepático se relacionó con la ingesta de más de 30 gr de alcohol por día en hombres y mujeres.

Referencia: Dugum MF, McCullough AJ. Acute alcoholic hepatitis, the clinical aspects. Clin Liver Dis 2016; 20:499-508.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

a) Disnea

Comentario: El cuadro clínico de la hepatitis alcohólica incluye: náusea, vómito, dolor abdominal, fatiga, debilidad, anorexia, ictericia, fiebre, aumento del perímetro abdominal con ascitis, sangrado digestivo variceal, hepatomegalia dolorosa, soplo hepático y estígmas de daño hepático crónico (telangiectasias, eritema palmar, ginecomastia, hipertrofia parotidea, red venosa colateral, contractura de Dupuytren), no está descrito que la disnea forme parte del cuadro clínico inicial de la hepatitis alcohólica.

Referencia: Dugum MF, McCullough AJ. Acute alcoholic hepatitis, the clinical aspects. Clin Liver Dis 2016; 20:499-508.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

b) 32 puntos

Comentario: La función discriminante de Maddrey sigue siendo ampliamente utilizada en la evaluación inicial de pacientes con hepatitis alcohólica. Un valor de 32 o más significa enfermedad severa y se utiliza como umbral para el inicio de terapia con corticosteroides en ausencia de otras contraindicaciones.

Referencia: Dugum MF, McCullough AJ. Acute alcoholic hepatitis, the clinical aspects. Clin Liver Dis 2016; 20:499-508.

Respuesta correcta a la pregunta 5:

d) Lille

Comentario: El índice de Lille fue diseñado para evaluar la respuesta de pacientes con hepatitis alcohólica severa a la terapia corticoesteroidea. Es calculado basado en 5 variables pretratamiento (edad, albúmina, tiempo de protrombina, bilirrubina al día 0 y presencia o ausencia de insuficiencia renal) y el cambio en el nivel de bilirrubina al día 7 de tratamiento. Un puntaje de 0.45 o mayor está asociado con 75% de mortalidad a 6 meses, indicando que los corticosteroides deberán ser descontinuados debido a la falta de respuesta.

Referencia: Dugum MF, McCullough AJ. Acute alcoholic hepatitis, the clinical aspects. Clin Liver Dis 2016; 20:499-508.

Capítulo 33

Respuesta correcta a la pregunta 1:

- d) Incrementar las políticas de tamizaje y acceso a tratamiento

Comentario: En el año 2016 la Organización Mundial de la Salud lanzó una estrategia global con el objetivo de eliminar a la hepatitis C como un problema de salud global y se puso como objetivo reducir la incidencia y mortalidad para el año 2030, con metas tales como 90% de reducción de nuevas infecciones crónicas y 65% de reducción en mortalidad. Para lograr estos objetivos es necesario incrementar las políticas de tamizaje.

Referencia: World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneve: The Organization [updated July, 2017; cited 2018 June 22]. Eliminate hepatitis. Available from: <http://www.who.int/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who>

Respuesta correcta a la pregunta 2:

- a) Menos del 20%

Comentario: La Organización Mundial de la Salud estima que solo el 20% de los 71 millones de personas infectadas (14 millones) saben de su diagnóstico. El número de pacientes que han recibido tratamiento es menor al 20%. Es por ello que es necesario aumentar e innovar el proceso de tamizaje. Los métodos de diagnóstico se han simplificado y abaratado en forma importante.

Referencia: Kershenobich D, Torre-Delgadillo A and Aguilar-Valenzuela LM. Heading toward the elimination of hepatitis C virus. Rev Inves Clin2018; 70: 29-31.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

- c) Tamizaje en población de alto riesgo

Comentario: La Organización Mundial de la Salud recomienda que el tamizaje de la población en general, sin necesidad de identificación de conductas o características de alto riesgo, se lleve a cabo en poblaciones en que la frecuencia de hepatitis C sea mayor al 2%. Este no es el caso de México.

Referencia: World Heath Organization [homepage on the Internet]. Geneve: The Organization [updated July, 2017; cited 2018 June 22]. Eliminate hepatitis. Available from: <http://www.who.int/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who>

Respuesta correcta a la pregunta 4:

- a) Entre 0.5 a 1.0% de la población

Comentario: El tamizaje en poblaciones de alto riesgo específico es la estrategia que se recomienda en países como México que tienen una probable población virémica de 0.7%.

Referencia: Kershenobich D, Torre-Delgadillo A and Aguilar-Valenzuela LM. Heading toward the elimination of hepatitis C virus. Rev Inves Clin2018; 70: 29-31.

Capítulo 34

Respuesta correcta a la pregunta 1:

d) Hepatectomía derecha

Comentario: En el THDV se utiliza la hepatectomía derecha por el mínimo del volumen total necesario del hígado del donador. Su ubicación facilita la anastomosis y el espacio es suficiente para colocarlo en el espacio subfrénico.

Referencia: Lo CM, Fan ST, Liu CL. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. Ann Surg 1997; 226:261-269.

Respuesta correcta a la pregunta 2:

e) A, C y D son correctas

Comentario: La tasa de complicaciones en el donador ha disminuido hasta el 1.3% en algunos estudios en relación a una resección menor del 65%, cuidados postoperatorios en terapia intensiva y mejoría de las técnicas quirúrgicas (49). Es necesario recordar que el trasplante generalmente se realiza del lóbulo derecho, por lo que la recomendación de resecciones <65% del volumen del hígado sólo aplica en casos específicos.

Referencia: Hwang S, Lee SG, Lee YJ, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplants in a single center: how to make living donations safe. Liver Transpl 2006; 12:920-7.

Respuesta correcta a la pregunta 3:

e) Edad mayor a 65 años

Comentario: El Órgano de Procuración y Trasplantantes de los EUA ha generado una serie de contraindicaciones para el THDV, recordando que todos son susceptibles a evaluación por parte del comité de ética de cada institución.

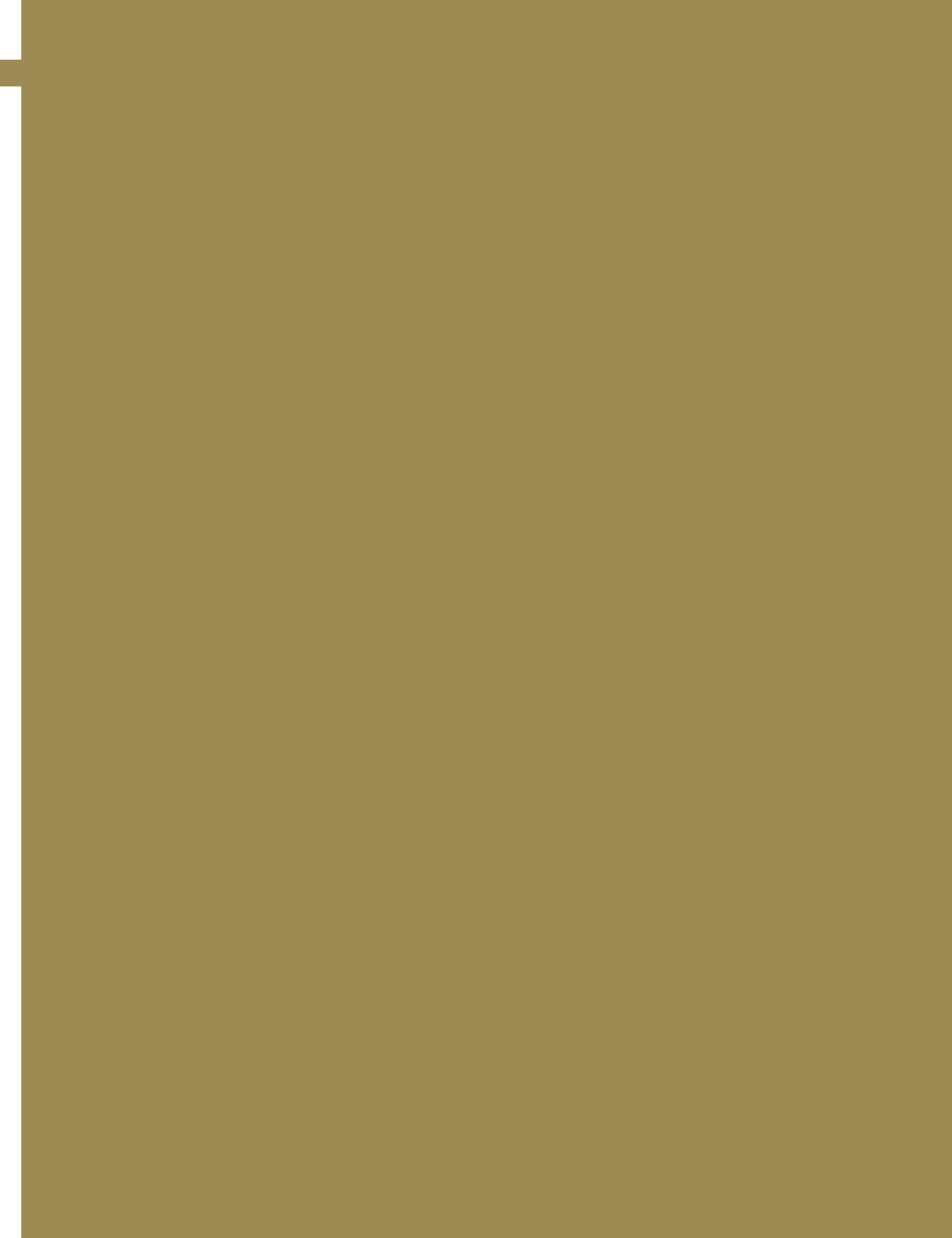
Referencia: LaPointe Rudow D, Warburton KM. Selection and postoperative care of the living donor. Med Clin North Am 2016; 100:599-611.

Respuesta correcta a la pregunta 4:

a) Ecocardiograma

Comentario: La evaluación preoperatoria del receptor incluye una serie de estudios recomendados como parte del protocolo como serología para VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, perfil de hierro, niveles de alfa-1 antitripsina y marcadores autoinmunes. Así como radiografía de toráx y ECG como mínimo, estos pueden ser complementados dependiendo del criterio de cada instituto.

Rerefencia: • Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. Biliary stricture is the only concern in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in the rituximab era. J Hepatol 2014; 61:575-82,• Kim JM, Kwon CH, Joh JW, et al. Case-matched comparison of ABO-incompatible and ABO-compatible living donor liver transplantation. Br J Surg 2016; 103:276-283.





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 agosto de 2018
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



Cortesía de 

 Alevian duo®

 DEXIVANT®