

Gastro trilogía III

Hepatitis y enfermedad inflamatoria intestinal.

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Dr. Francisco Bosques Padilla

Dr. Mauricio de Ariño Suárez



Hepatitis y enfermedad inflamatoria intestinal.

Dr. Miguel A. Valdovinos Díaz
Dr. Francisco Bosques Padilla
Dr. Mauricio de Ariño Suárez



Dr. Miguel A. Valdovinos Díaz
Dr. Francisco Bosques Padilla
Dr. Mauricio de Ariño Suárez

Gastrotrilogía III "Hepatitis y Enfermedad Inflamatoria Intestinal" 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, México, D.F. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,

Correo electrónico: amg@gastro.org.mx

Título de Registro en trámite. Impreso en México. El tiro consta de 1000 ejemplares.

1a. Edición

© 2014, Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN: 978-607-437-301-1

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
(AMG) Título de Registro 2014 en trámite. Por: AM EDITORES, S.A. DE C.V. a través de su
sello CLAVE EDITORIAL.

Impreso por: Litográfica Ingramex S.A. de C.V. Centeno 162-1, Col. Granjas Esmeralda
C.P. 09810, México, D.F.



DIRECCIÓN DEL PROYECTO

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

PRODUCCIÓN

Laura Mijares Castellá

ARTE

Ana Teresa Vázquez de la Mora, Ana Lydia Arcelus Cano,
Cristina Gutiérrez Herce y Alejandra Martínez-Báez Aldama

PREPRESA

José Luis de la Rosa Meléndez

Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109
Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120

México, D.F., Tel. 52(55) 5258 0279

ame@ameditores.com

www.ameditores.com

PREFACIO

La Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG), para este año 2014, ha diseñado un programa académico que se ha denominado Gastrotrilogía. Este programa consiste en 3 simposios enfocados en los tópicos más sobresalientes de la Gastroenterología de esta década que incluyen: la microbiota intestinal, obesidad y nutrición; la enfermedad por reflujo gastroesofágico y los trastornos funcionales digestivos; las hepatitis virales y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Es una iniciativa de la mesa directiva de la AMG, la publicación de un libro con el contenido de cada uno de estos simposios. Consideramos que los conocimientos científicos abordados por expertos nacionales e internacionales en estos 3 eventos deben quedar plasmados en una obra escrita, Gastrotrilogía, para que el interesado pueda hacer las consultas necesarias e incrementar su acervo de conocimientos.

En este tercer volumen de Gastrotrilogía se abordan los avances más importantes en el diagnóstico y el tratamiento de las hepatitis virales, con especial énfasis en los nuevos antivirales para la hepatitis C con los que se han logrado tasas de respuesta viral sostenida cercanas al 90%. También se discuten las complicaciones de la cirrosis hepática, las hepatitis tóxicas y el hepatocarcinoma. De la misma manera se tratan puntualmente las manifestaciones clínicas, el diagnóstico diferencial, la evaluación de la actividad y las nuevas modalidades de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Con Gastrotrilogía, los autores pretendemos que el lector aumente significativamente sus conocimientos en los principales temas de la gastroenterología moderna y de esta manera se logre nuestro objetivo primario, una mejor atención de nuestros pacientes.

Los autores

LISTA DE AUTORES

1. **Dra. Fabiola Bojalil Romano**
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
2. **Dr. Francisco Bosques Padilla**
Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Facultad de Medicina. UANL. Monterrey, Nuevo León.
3. **Dr. Francisco Cano Lozano**
Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Facultad de Medicina. UANL. Monterrey, Nuevo León.
4. **Dr. Tomás Castillo Aguilar**
Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
5. **Dra. Graciela Elia Castro Narro**
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
6. **Dr. Norberto C. Chávez-Tapia**
Servicio de Enfermedades Digestivas y Obesidad. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.
7. **Dra. Laura E. Cisneros Garza**
UMAE 25. Centro Médico Nacional de Noreste. Monterrey, NL.
Centro de Atención Integral en Enfermedades Hepáticas, Digestivas y Nutrición, Hospital San José Tec. de Monterrey
8. **Dr. Diego García Compeán**
Servicio de Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León.
9. **Dr. Ignacio García Juárez**
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
10. **Dra. Cristina Gómez-Gutiérrez**
Servicio de Enfermedades Digestivas y Obesidad. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.
11. **Dr. Jorge González Altamirano**
Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Facultad de Medicina. UANL. Monterrey, Nuevo León.

12. Dr. Joel Jáquez Quintana
Servicio de Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León.
13. Dr. Marco Antonio Lira Pedrín
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California.
Tijuana, B.C.
14. Dr. Jesús Gerardo López Gómez
Servicios de Gastroenterología CMN 20 de Noviembre ISSSTE,
México, D.F.
15. Dr. Eric López Méndez
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
16. Dr. Yahvé Iván López Méndez
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
17. Dra. Martha Rocío Madrigal Ambriz
Departamento de Radiología e Imagen. "Doctors Hospital".
Monterrey, Nuevo León.
18. Dr. Héctor Jesús Maldonado Garza
Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas,
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Facultad de Medicina. UANL. Monterrey, Nuevo León.
19. Dra. Norma Edith Mar Villegas
Departamento de Endoscopia UMAE 25. Centro Médico Nacional de Noreste. Monterrey, Nuevo León.
20. Dr. Carlos Moctezuma Velázquez
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
21. Dra. Linda E. Muñoz Espinosa
Unidad de Hígado. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León.
22. Dr. Rodrigo Manuel Narváez Rivera
Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas,
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Facultad de Medicina. UANL. Monterrey, Nuevo León.
23. Dr. Eduardo Negrete Carballo
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
24. Dr. Jonathan Paz Delgadillo
Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas,
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Facultad de Medicina. UANL. Monterrey, Nuevo León.
25. Dra. María Teresa Rizo Robles
Servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. IMSS. México, D.F.
26. Dr. José Luis Rodríguez Díaz
Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
27. Dr. Daniel Ruiz Romero
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
28. Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
29. Dr. Misael Uribe
Servicio de Enfermedades Digestivas y Obesidad. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.
30. Dr. Hugo E. Vargas
Division of GI/Hepatology. Mayo Clinic. Scottsdale, AZ. USA
31. Dra. Elsa María Vázquez Farias
UMAE 25. Centro Médico Nacional de Noreste. Monterrey, Nuevo León.
32. Dr. Omar Vergara Fernández
Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
33. Dra. Paulina Vidal Cevallos
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.
34. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Prefacio	5
Lista de autores	7
Índice de contenido	11

1	Daño hepático por fármacos	14
	Dr. Marco Antonio Lira Pedrín	

2	Hepatitis B: Interpretación de los marcadores virales	27
	Dra. Graciela Elia Castro Narro y	
	Dr. Yahvé Iván López Méndez	

3	Hepatitis B: Quién debe recibir tratamiento y profilaxis	32
	Dra. María Teresa Rizo Robles	

4	Hepatitis C aguda	38
	Dr. Hugo E. Vargas	

5	Hepatitis C: Importancia de genotipos, interleucina IL-28B, fibrosis	45
	Dra. Linda E. Muñoz Espinosa	

6	Hepatitis por virus C: Triple terapia	51
	Dr. Daniel Ruiz Romero, Dr. Eduardo Negrete Carballo,	
	Dr. Ignacio García Juárez y Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila	

7	Tratamiento de la hepatitis C sin interferón	77
	Dr. Hugo E. Vargas	

8	Hígado graso ¿epidemia mundial?	82
	Dra. Cristina Gómez-Gutiérrez, Dr. Misael Uribe y	
	Dr. Norberto C. Chávez-Tapia	

9	Evaluación integral del paciente con cirrosis hepática	89
	Dr. Yahvé Iván López Méndez y	
	Dra. Graciela Elia Castro Narro	

10	Encefalopatía hepática y ascitis en el paciente con cirrosis hepática	100
	Dr. Joel Jáquez Quintana y Dr. Diego García Compeán	

11	Hipertensión portal. Diagnóstico y tratamiento	110
	Dr. Carlos Moctezuma Velázquez y Dr. Eric López Méndez	

12	Hepatitis alcohólica Dr. Rodrigo Manuel Narváez Rivera y Dr. Med. Héctor Jesús Maldonado Garza	134
13	Hepatocarcinoma Dra. Laura E. Cisneros Garza	148
14	Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Fisiopatología Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Dra. Fabiola Bojalil Romano	159
15	La clínica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII): Diagnóstico diferencial y evaluación de la actividad de la enfermedad Dra. Elsa María Vázquez Farias	178
16	Del bario a la enterो-resonancia Dra. Martha Rocío Madrigal Ambriz	201
17	Nuevas técnicas endoscópicas para el diagnóstico y seguimiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Dra. Norma Edith Mar Villegas	216
18	Tratamiento de la EII: Antiinflamatorios, esteroides e inmunomoduladores Dr. Jesús Gerardo López Gómez	219
19	Nuevas terapias en Enfermedad Inflamatoria Intestinal Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho	226
20	Tratamiento quirúrgico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Dr. Tómas Castillo Aguilar, Dr. José Luis Rodríguez Díaz y Dr. Omar Vergara Fernández	236
21	Terapia anti-TNF en Enfermedad Inflamatoria Intestinal Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho y Dra. Paulina Vidal Cevallos	264
22	Manifestaciones extra intestinales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Dr. Jonathan Paz Delgadillo y Dr. Francisco Bosques Padilla	278
23	ANEXO GASTRO TRILOGÍA 2 Tratamiento del SII: antiespasmódicos, antidepresivos, antidiarreicos y medicina complementaria Dr. Jorge González Altamirano, Dr. Francisco Cano Lozano y Dr. Francisco Bosques Padilla	289

DAÑO HEPÁTICO POR FÁRMACOS

Dr. Marco Antonio Lira Pedrín

PUNTOS CLAVE

- Más de 1000 fármacos están implicadas en el daño hepático por fármacos (DHF) (DILI).
- La incidencia real de reacciones hepatotóxicas no se conoce con exactitud, existen pocos registros.
- 1 de cada 100 pacientes hospitalizados se diagnostica (DHF).
- (DHF) es responsable de > 50 % de falla hepática fulminante.
- A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de (DHF) el impacto clínico no está claro.
- Existen diferentes escenarios que hacen difícil el diagnóstico.
- No existe un marcador específico para el diagnóstico de (DHF).
- Es importante excluir otras patologías y valorar si hay enfermedad crónica previa.
- Existen escalas de valoración para el diagnóstico de (DHF) que pueden ser de ayuda en la práctica diaria.
- Con la sospecha de (DHF) suspender la droga inmediatamente para prevenir progreso de daño agudo y crónico.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los fármacos son de carácter lipofílico y, en consecuencia deben ser transformados en compuestos más polares como paso previo a la eliminación renal y biliar, habitualmente hay varias fases. Las reacciones de fase I (fundamentalmente oxidativas) catalizadas por el citocromo P-450 con frecuencia generan metabolitos reactivos con capacidad para inducir peroxidación lipídica o unirse a macromoléculas provocando necrosis celular y las reacciones de fase II neutralizan dichos metabolitos en procesos de conjugación con glucorónidos, sulfatos o glutatión. Posteriormente tenemos la fase III que es el transporte activo de las drogas del hepatocito al polo biliar, que depende de varios factores para determinar por donde se metaboliza, principalmente dependiendo del tamaño de las moléculas y de transportadores para que se lleve a cabo la excreción^(1,2).

El daño hepático por fármacos (DHF) constituye un problema clínico de diagnóstico difícil, sin contar con pruebas específicas para efectuar el mismo.

En los últimos años se han publicado estudios en un buen número de pacientes con (DHF) pero con datos muy limitados sobre su incidencia en población general, ya que existe una infra información.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología puede variar dependiendo de su distribución geográfica y de factores culturales; existen varios estudios retrospectivos, con una prevalencia entre el 0.7% al 22.8 %, con la limitación que no se tiene la confirmación del diagnóstico.^(3,4,5) por lo que se necesitan más estudios prospectivos.

Estudio prospectivo de la Universidad de Suecia⁽⁶⁾ en una clínica ambulatoria reportan en 77 pacientes (6%) de 1164; Andrade y cols.⁽⁷⁾ realizan un registro de 10 años en 32 centros de referencia, demostrando una incidencia anual de daño severo hepático secundario a fármacos de 16.7 a 6.7 casos por 100,000. El otro registro es de Estados Unidos de Norteamérica⁽⁸⁾ (DILIN), donde encuentran 300 casos, en su mayoría eran mujeres, con una hospitalización de 54%, requiriendo trasplante hepático en el 9% de los casos, persistiendo la enfermedad hepática después de los 6 meses en el 14% de los pacientes.

Otro estudio fue realizado en el Norte de Francia⁽⁹⁾ en 81,000 habitantes, los potenciales casos fueron referidos para su estudio por un periodo de tres años, de los 95 casos solamente 34 tenían la probabilidad de hepatotoxicidad, 65 % eran mujeres y 6% murieron por daño hepático, la incidencia anual fue de 13.9 a 2.4 episodios por 100,000 pacientes. Esta incidencia anual es 16 veces más alta a los que informan las autoridades de salud. El riesgo oscila ampliamente (entre 1/10 000 y 1,100 000 sujetos expuestos⁽¹⁰⁾). Dicha variabilidad está relacionada con la presencia de factores de susceptibilidad individual constitucionales (genéticos) como adquiridos (factores ambientales). En consecuencia, la hepatotoxicidad es con frecuencia olvidada entre las alternativas diagnósticas de un síndrome hepático determinado. (Tabla 1)

MECANISMOS DE DAÑO HEPÁTICO

El daño por fármacos es propagado vía del estrés oxidativo, inhibición mitocondrial y/o reacción inmune específica. El estrés directo de las células puede ser llevado a cabo por diferentes mecanismos incluyendo la deplección de glutatión o la unión de metabolitos para enzimas, lípidos, ácidos nucleicos y otras estructuras. La inhibición mitocondrial ocurre durante la deplección de ATP y de especies reactivas de oxígeno (ROS)^(11,12,13).

Cada una de estas vías como el estrés de las células, la inhibición mitocondrial o la activación inmune, afectan la transición de permeabilidad mitocondrial (TPM). TPM afecta, a su vez la membrana mitocondrial por incremento en la permeabilidad y flujo de protones a través de la membrana inerte. Esto altera la síntesis de ATP. Esta perturbación además acusa expansión de la matriz mitocondrial incrementando la permeabilidad con la liberación del citocromo C y otras proteínas apoptóticas dentro del citoplasma⁽¹⁴⁾.

La lesión citotóxica culmina en la muerte celular por necrosis o apoptosis. La necrosis es la consecuencia directa de la peroxidación de lípidos de la membrana, dando como lugar rotura celular y salida de componentes citosólicos al espacio extracelular, en cambio la apoptosis se caracteriza por la condensación progresiva de la cromatina nuclear, descrita sobre todo en relación con la toxicidad por ácidos biliares y mediada por un mecanismo independiente de Fas (proteína receptora de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral alfa). El exceso de ácidos biliares ocasiona translocación del citoplasma hacia la membrana lo que desencadena la cascada de caspasas que culminan en la apoptosis celular.

No todos los fármacos causan alteración de las pruebas funcionales hepáticas, en algunos casos ocurre la adaptación, observándose que al iniciar el fármaco se presenta elevación de las aminotransferasas, pero a pesar de continuar con el medicamento se estabilizan los niveles de las enzimas. El mecanismo de adaptación se entiende poco. (Figura 1)

FACTORES DE RIESGO DE (DHF)

La susceptibilidad individual de (DHF) depende de factores tanto genéticos como adquiridos:

Factores genéticos: Pueden ser el factor de riesgo más importante ya que el polimorfismo genético tiene influencia sobre el metabolismo de los medicamentos y sustancias ajenas al organismo, determinan no solo la actividad de las vías de metabolización, sino también la efectividad de los factores protectores del huésped como los antioxidantes y la regulación de la respuesta inmunológica.

Estudios farmacogenéticos de (DHF). Se han establecido estudios candidatos casos-control de asociación de genes (CGAS) y/o estudios de asociación genómica amplia (GWAS).

GSAS requiere de la identificación de un gen clave y un blanco, sin embargo estos estudios con frecuencia señalan que el blanco de los genes no son los que regulan el genoma, un análisis más completo es GWAS que permite la identificación de un número grande de asociaciones genéticas al igual que identificación de múltiples mutaciones, las cuales pueden identificar una predisposición alta a tener (DHF). La desventaja con este método es el número de falsos positivos, y a la variedad genética de los diferentes grupos étnicos, hasta el momento se han establecido un numero de asociaciones genéticas con estas aplicaciones.^(15,16)

Otros genes se han identificado en base a la vía intrínseca de la cual resulta daño directo a las células, que pueden ser influenciados por glutationes S-transferasa (GST)¹⁷ que ayuda a neutralizar (ROS) ya que está involucrado en el daño hepático, deficiencia de GST están asociados con incremento de la hepatotoxicidad, como con metronidazol, nitrofurantoina y troglitazona.

Otra enzima de interés es la N-acetiltransferasa (NAT)⁽¹⁸⁾ la cual funciona para detoxificar el metabolito activo de la droga a través de la acetilación. Deficiencia del alelo NAT incrementa la toxicidad de las drogas antituberculosas, con reducción de la acetilación e incremento de la toxicidad de las drogas antituberculosas, sulfonamidas y procainamidas. La hepatotoxicidad del diclofenaco, ciertos alelos promueven la acumulación de metabolitos activos, y el codón ABCC2 del transporte de la proteína MRP2, que promueve la excreción a través del tracto biliar⁽¹⁹⁾.

Otras drogas afectan la vía extrínseca del sistema de antígenos de histocompatibilidad (HLA), que con ciertos medicamentos se ha encontrado correlación con el daño hepático, por lo que en el futuro pueden ser de utilidad el escrutinio para reducir el (DHF) de ciertas drogas que se encuentran en investigación y dentro del mercado.

Edad: Se ha mostrado que ciertos fármacos aumentan la incidencia de daño con la edad, parece ser debido a un conjunto de eventos como una capacidad metabólica reducida, cambios en el flujo sanguíneo hepático, y respuesta inmune tisular⁽²⁰⁾.

Sexo: Se ha atribuido mayor daño a los pacientes del sexo femenino, sin embargo en publicaciones recientes no se demuestra diferencia significativa en relación con el sexo, con excepción en el sexo masculino en relación a la edad y en el sexo femenino en falla hepática fulminante⁽²¹⁾.

Alcohol: Incrementa el potencial hepatotóxico de ciertos fármacos como el paracetamol y la cocaína, por la inducción de la isoforma CYP2E1, involucrada en el metabolismo de estas sustancias, además la depleción de glutatión y la desnutrición que se presenta frecuentemente en pacientes alcohólicos⁽²²⁾.

Fármacos: Interacciones entre fármacos tanto en inducción determinada por isoenzimas del citocromo aumentando la producción de metabolitos reactivos.

Enfermedades: Pueden aumentar el riesgo de (DHF), principalmente en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana son más susceptibles al efecto tóxico con el sulfametazol y las sulfonamidas y en los pacientes con artritis reumatoide presentan mayor riesgo al ácido acetilsalicílico. Otros de los problemas se observa en los pacientes que tienen enfermedad hepática adyacente, ya que al parecer no hay riesgo excepto con el metotrexate en la hepatopatía alcohólica, el tratamiento con antiretrovirales y antituberculosos en los pacientes co-infectados del Virus B y C⁽²³⁾.

Independiente de la situación que se presenta con diferentes fármacos, en los pacientes con enfermedad hepática cuando hay daño por drogas, es más grave ya que existe una disminución de la reserva hepática⁽²⁴⁾.

Dosis: Algunos fármacos a mayor dosis producen (DHF), el mayor ejemplo es el paracetamol, por lo que hay que monitorizarlo cuando lo estemos utilizando.

CLASIFICACIÓN DE DAÑO HEPÁTICO POR DROGAS

Reacción predecible: Relación con la dosis, tiene incidencia alta y se presenta en pocos días.
Resulta daño directo de la droga o del metabolito, es reproducible en modelos animales.
Ejemplo clásico es el acetaminofén.

Reacción por idiosincrasia: Ocurre en tiempo variable de una semana hasta un año.
La mayoría de las drogas causa reacción de idiosincrasia.
La elevación de transaminasa es mayor de tres veces por arriba de los límites normales con FA > por arriba de los límites normales.

MEDIADA

Inmune: Período de tiempo de 1 a 6 semanas.
Presenta fiebre y eosinofilia.
Reproducción de daño hepático.
No relación con la dosis.

No inmune: Período de tiempo de 1 mes a 1 año.
Es poco común fiebre y eosinofilia.
Poco común reproducción de daño hepático, probable relación con la dosis.

MODELO DE ANORMALIDADES DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES HEPÁTICAS

Daño hepatocelular: Puede estar asintomático, o presentar fatiga, molestia o dolor en cuadrante superior derecho, ictericia o falla hepática.
Existe una correlación pobre entre los niveles de ALT y el grado de daño hepático. Los parámetros clínicos y bioquímicos subestiman el daño hepático; para valorar el daño es la histología hepática.
El factor pronóstico que nos puede predecir mortalidad es la ictericia.

La ley Hy's: una consistente elevación de la bilirrubina >3 de su valor normal en ausencia de obstrucción o enfermedad de Gilbert esta asociada con una mortalidad aproximadamente del 10% (5-10 %)⁽²⁵⁾.

El fenómeno acompañante más común es la falla hepática aguda que se define con un INR >1.5 y encefalopatía < de 26 semanas sin tener la evidencia de enfermedad hepática pre-existente, es de pronóstico grave en ausencia de trasplante hepático⁽²⁵⁾.

Colestasis: Colestasis canalicular usualmente resulta de la inhibición de las bilirrubinas o transporte de las sales biliares, virtualmente hay ausencia de inflamación o necrosis.

Lo más común que la Colestasis este asociada a cierto daño en el colangiolito. La presentación se puede confundir con una obstrucción biliar, ya que puede cursar con prurito y la mortalidad es menor que cuando hay hepatitis.

Mixto: Combinación de hepatitis con Colestasis, puede tener menor mortalidad.

Otras formas de hepatotoxicidad: Granulomas, fibrosis, neoplasias, esteatosis, lesiones vasculares.

DIAGNÓSTICO

Es importante reconocer en forma temprana el (DHF), aunque sabemos que es difícil llegar al diagnóstico certero debido a que en muchas ocasiones las características clínicas son inespecíficas y en la mayoría de las ocasiones tenemos ausencia de parámetros específicos.

El patrón de daño hepático y la relación cronológica entre el fármaco y el inicio del mismo se define de acuerdo a los criterios de la reunión del consenso internacional de daño hepático inducido por fármacos que ha sido actualizado recientemente, con el incremento de las aminotransferasas, ya que se tiene un número creciente de elevación secundaria a hígado graso no alcohólico, habría que elevar el umbral para los niveles de ALT a > 5 veces el límite superior normal (LSN) con el fin de reducir el número de falsos negativos y también para descartar muchos fenómenos de adaptación, sin cambios en la fosfatasa alcalina.

CRITERIO BIOQUÍMICO DE DEFINICIÓN DE DAÑO HEPÁTICO

ALT > 5x LS; FA: > 2x LSN; ALT > 3X LSN y Bilirrubina >x LSN

La lesión hepática expresadas en múltiplos del límite superior de la normalidad se clasifica en base a criterios de laboratorio sencillo, que incluyen la actividad de la alanino aminotransferasa (ALT) sérica y de la fosfatasa alcalina (FA) y la relación (R) entre ambas (ALT/ULN)÷(FA/ULN). Se determinó como hepatocelular cuando R: ALT/FA es > 5, colestática <2, y mixta >2 pero menor de <5⁽²⁶⁾.

El elemento clave para el diagnóstico es la comprobación de una relación temporal entre el inicio del consumo del fármaco y la aparición de los signos de la enfermedad. Estos aparecen después de un periodo de latencia, que puede oscilar de días a semanas y otros hasta meses, dependiendo del modelo de presentación. Debe interrogarse el empleo de fármacos auto prescritos, así como de herbolaria y medicina natural, y fármacos prescritos por el propio médico, utilizando las escalas para el diagnóstico, que nos permiten valorar el grado de probabilidad que la causa sea farmacológica. Existe la prueba de reexposición, consistente en re administrar el fármaco sospechoso una vez que se ha conseguido la recuperación clínica, y reaparecen las

manifestaciones de daño hepático, se considera inadecuada por cuestiones éticas que el segundo episodio puede ser más grave. La polifarmacia es otro de los problemas a los que nos enfrentamos en la práctica diaria, por lo que debemos de analizar cada fármaco y suplementos ya que en muchas ocasiones desconocemos si producen daño hepático. (Figura 2) (Figura 3)

Datos recientes en los Estados Unidos de Norteamérica⁽²⁷⁾ demuestran la importancia de hacer el diagnóstico diferencial con hepatitis E, ellos estudiaron 50 pacientes de 318 (16%) de los pacientes que tenían sospecha de (DHF) tenían prueba positiva de hepatitis E IgG y 9 de ellos tenían prueba positiva IgM (3%). En Inglaterra⁽²⁸⁾ 6 de 47 (13%) de los pacientes con falla hepática aguda tenían evidencia de hepatitis aguda por virus E, por lo que se debe investigar viajes a zonas endémicas, ingesta de carne de cerdo, historia de transfusión sanguínea, o animales domésticos.

Los bio marcadores para valorar (DHF) van a tener un lugar para el diagnóstico, dos micro RNAs son valorados que es el miR-192 y el miR-122, en diferentes escenarios se ha mostrado que los niveles de miR-122 se encuentran elevados en los pacientes con daño hepático secundario a acetaminofén, comparados con el grupo control, además de correlación con el pico de elevación de las aminotransferasas⁽²⁹⁾.

Los proteomas han sido analizados en pacientes con (DHF) y comparado con los grupo control, además el grupo de estudio de falla hepática aguda está investigando la aducción de proteínas como marcadores para la inducción de daño hepático por acetaminofén, midiendo la aducción de cisteína-acetaminofén en 110 casos de falla hepática indeterminada encontrando niveles substanciales en el 18% y en el 95% en los pacientes con falla hepática secundaria a acetaminofén⁽³⁰⁾.

Para valorar hepatotoxicidad una de las escalas utilizadas es la de CIOMS/RUCAM⁽³¹⁾. Esta escala contiene una serie de preguntas preseleccionadas, basándose en el puntaje estandarizado según diferentes criterios (cronológicos, evolución, factores de riesgo, fármaco concomitante, exclusión de causas alternativas no farmacológicas, información previa de hepatotoxicidad del fármaco, (reexposición) finalmente el resultado se traslada a categoría de sospecha divididas en: definida o altamente probable (>8 puntos), probable (6-8 puntos), posible (3-5 puntos), improbable (<2 puntos), excluida (\leq 0 puntos). Uno de los problemas de la escala de CIOMS es la ambigüedad en las preguntas que puede afectar la reproducibilidad, y de difícil uso en la práctica diaria. Algunos expertos recomiendan otra escala que es de María Victorino⁽³²⁾ que su aplicación es fácil ante la sospecha de toxicidad hepáticas por fármacos, en pacientes cuyos puntajes sean menores de 6 podemos descartar el diagnóstico, pero si el puntaje es > de 17 es bastante certero. (Tablas 2 y 3)

Se justifica la biopsia hepática cuando no se dispone de diagnóstico causal de la enfermedad hepática, si persiste problemas en el diagnóstico después de suprimir el fármaco, (DHF). Además de valorar si el paciente tiene daño crónico previo.

El (DHF) se puede representar en varias formas la más común es la lesión hepática aguda, por lo que es importante realizar un diagnóstico diferencial y descartar otras posibilidades.

Además de reconocer la gravedad que es un concepto complejo y subjetivo, por lo que debe de basarse en la duración y el grado en que lesión hepática interfiere con la actividad diaria. La mayoría de las escalas de gravedad se basan en la presencia y número de síntomas, laboratorio y la presencia de insuficiencia hepática y el resultado final de recuperación. (Tabla 4)

Si la enfermedad hepática persiste después de suprimir el fármaco, hay que valorar si el paciente tiene daño crónico previo, aunque aproximadamente el 90% tienen daño hepático agudo, y reconocer los diferentes lesiones histopatológicas que de cierta manera nos puede ayudar a valorar el pronóstico. La mayoría del (DHF) que sobreviven al daño hepático inicial, solo una proporción pequeña de pacientes desarrollan enfermedad crónica. El primer estudio fue el del registro Español⁽³³⁾ que revela el 5.7% de incidencia de (DHF) crónico, y recientemente Chassalani y col.⁽³⁴⁾ realizan un estudio prospectivo con un seguimiento de 6 meses demostrando persistencia de las alteraciones de laboratorio en el 14% de los pacientes.

TRATAMIENTOS

No hay tratamiento específico para el (DHF). El tratamiento es generalmente de apoyo y con base a la sintomatología. El primer paso es descontinuar el medicamento.

La N-acetil-cisteína ha mostrado una cierta eficacia en reducir la necesidad de trasplante hepático no relacionado con la intoxicación por paracetamol, de origen variable incluyendo hepatitis tóxica idiosincrática, a condición de que se administre en los grados iniciales de la presentación de encefalopatía hepática. Los corticoides no han sido eficaces en los casos graves. En estudios controlados el ácido ursodeoxicólico parece eficaz en la ductopenia y colestasis tóxica prolongada⁽³⁵⁾.

Existen nuevas modalidades terapéuticas, que es vía de señalización cito protectora Keap1-NrF2 que actúa sobre la inflamación, translocando el NrF2 al núcleo donde activa la transcripción de una serie de genes antioxidantes tales como NQO1, H01, y GCS. Un compuesto oral como RTA 403 que activa el NrF2, ha demostrado capacidad hepatoprotectora en modelos animales con toxicidad hepática⁽³⁶⁾.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con (DHF) se recuperan cuando se suspende el tratamiento, sigue hasta la fecha vigente la regla del Dr. Zimmerman que pacientes con niveles bilirrubinas >3 por arriba de los límites normales, tiene

una mortalidad aproximadamente del 10% (5-50%). La elevación de los niveles de bilirrubina refleja el daño hepático severo, muerte celular y disfunción hepatocelular, por lo que en ese momento debe ser referido al hepatólogo. (Tabla 3)

Pueden llegar a la cronicidad, puede variar de la población estudiada en un rango entre el 1 al 8%. En la mayoría de los registro entre el 1 al 25% requiere trasplante hepático^[37].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zimmerman H. Hepatotoxicity: the adverse effect of drugs and other chemical on the liver. 2nd. Ed. Philadelphia: Lippincot, 1999
2. Seef,L., Fontana,R. Drugs induced liver injury. Sherlocks disease of the liver and biliary system. Tweith Ed. Blackwell publishing LTD. Chapter24: 478-506.
3. Beard K, Belic L, Aselton,P. Outpatients drugs-induced parenchymal liver disease requiring hospitalization. *J. Clin. Pharmacol.* 1986; 633-637.
4. Duh MS, Walker,Kronlund KH, Descriptive epidemiology of acute liver enzymes abnormalities in the general polulation of masachusetts. *Pharmacoepidemiol. Drug saf.* 1999; 8: 275-283
5. Jinjuvadia,K, Kwan,W, Fontana,RJ. Searching for a needle in the haystack: use ICD-9-CM codes in de drug induced liver injury. *American Journal Gastroenterol.* 2007; 102: 633-637.
6. Del valle,MB, Av klinterberg V, Alem,N. Et al. Drug-induced liver injury in the swedish university hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006, 24:1187-1195
7. AndradeRJ, Lucena,MI, Fernandez MC. Drug induced liver injury: an analysis of 461 incidences submited to the spanish registry over a 10 year period. *Gastroenterology*, 2005. 129: 512-521.
8. Chalassani,N, Fontana,RJ,Bonkosky,HL. Causes, clinical features and outcomes from the prospective study of drug induced liver disease in th UNited Syates. *Gastroenterology* 2008, 135:1924-1934.
9. Sgro,C, Clinard,F,Ouazir,K, Chanay,H, Guillermiet,C. Et al. Incidence of drug induced hepatic injuries: a french population-based study. *Hepatology* 2002, 36:451-455
10. Navarro,V., Senior,J. Dug-related hepatotoxicity Nee England Journal of medicine 2006, 354: 731-739.
11. Au,JS, Navarro.V, Rossi,S. Review article : drug induced liver injury-its pathophysiology and evolving diagnostic tolos. *Aliment pharmacol ther* 2001, 34: 11-20
12. Liyun,Y, Kaplowitz,N Mechanism od drug- induced liver injury. *Clin liver dis* 2013 17: 507=518.
13. Grattagliano,I, Bronfate,L, Diogo,C., Wang,H., Wang,D, Portincasa,P,. Biochemical mechanisms in drug induced liver injury: certainties, and doubts.*World J. Gastroenterology* . 2009, 21: 15 (39) : 4865=4876.
14. Russmann S, kullk-Ublick,G., Gratalliano,I. Current concepts of mechanism in drug induced hepatotoxicity. *Current medicinal chemistry*, 2009, 16: 3041-3053
15. Chalassani,N, Bjornsson,E. Risk factors of idiosyncratic Drug liver injury *Gastroenterology* 2010, 138: 2246-2259.
16. Watkins,P. Managing the risk od drug induced liver disease. *Clinical pharmacology therapeutics* .2013, 94: 629-631
17. Daly, A. Pharmacogenomics of adverse reactions. *Genome medicine* 2013, 5: 1-12.
18. Fontana R. Pathogenesis of idiosincrasy. Drug induced liver injury an clinical perspectives. *Gastroenterology* 2014, 146: 914-928.
19. 20.-David,S, Hamilton,J. Drugs-induced liver injury *Gastroenterol hepatal review* 2010, 1(6): 73-80
21. Giordano,C, Zervos,X. Clinical manifestations and treatment of drugs induced hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis* 2013 17:565-573
22. Verma, S, Kaplowitz. Diagnosis, amangenet and prevention of drug induced liver injury. *GUT* 2009, 58: 1555-1564.
23. Labarga,P, Soriano,V, Vispo M. Hepatotoxicity of atiretorviral drugs is reduced after succesful traetment of chronic hepatitis C in HIV infected. *JID* 2007, 196: 79-76
24. AdedoyinA, Arns,PA, Wilkinson GR, Branch RA Selective effect of liver disease on the activities of specific metabolizing Enzymes. *Clinical Pharmacol Ther* 1998: 64: 8-15
25. Reveg,A, Bjornsson. Drug- induced liver injury: moriblity, mortality and Hy's Law. *2014*, 147: 00
26. Kaplowitz. Drugs- induced liver injury. *CID* 2004, (suppl 2)S44-48
27. Daver, TJ, Chalassani,N, Fontana,R, Hayashi,PH et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug- induced liver injury. *Gastroenterology* 2011, 141: 1665-1672.
28. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. Dalton,H, Fellows,H.J. Stableforth,M, Bendall,R *Aliment Pharmacol.* 26,1429-1435.
29. Wang GK,Marzolf B. Potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Natl Acad. Sci USA* 2009, 106: 4402-4407.
30. Yamamoto T,Kikkawa, Yamada H. Identification of oxidative stress related proteins for predictive screening of hepatotoxicity using proteomic approach. *J toxicol Sci* 2005 30: 213-227.
31. Lucena.MI, Garcia cortez,M, Cueto,R. Andrade.RJ Assesment of drug-induced liver injury in the clinical practice. *Fundamental clinical pharmacology* 2008, 22: 141-158
32. Vasco.M, Vitorino,R. Development and validation of clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatolohy* 1997: 26: 664-669.
33. Andrade,RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Et al. Drug induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the spanish regidtry over ten years period. *Gastroenterology*. 2005, 129:1808-1815.
34. Fontana,R, Watkins,P, Bonkosky,H and Chassalani and DILIN GROUP. Drug insuced liver injury network (DILIN) prospective study. *Drug Saf.* 2009 32(1) : 55-68.
35. BHmidimarri,K, Schiff,E. Drug induced cholestasis. *Clin liver Dis* 2013, 17: 519-523.
36. Bataille AM, Manatou JE. Nrf2 : potential target for new therapeutics in liver disease. *clin Pharmacol therp.* 2012, 92: 340-348.
37. Parikh,N, Levitsky, J Hepatotoxicity and drug interactions in liver trasplant candidates and recipients. *Clin Liver Dis* 2013: 17: 737-747.

FIGURA 1: Modelo de la patogénesis de daño hepático por fármacos

FIG.1 Modelo de la patogénesis de daño hepático por fármacos

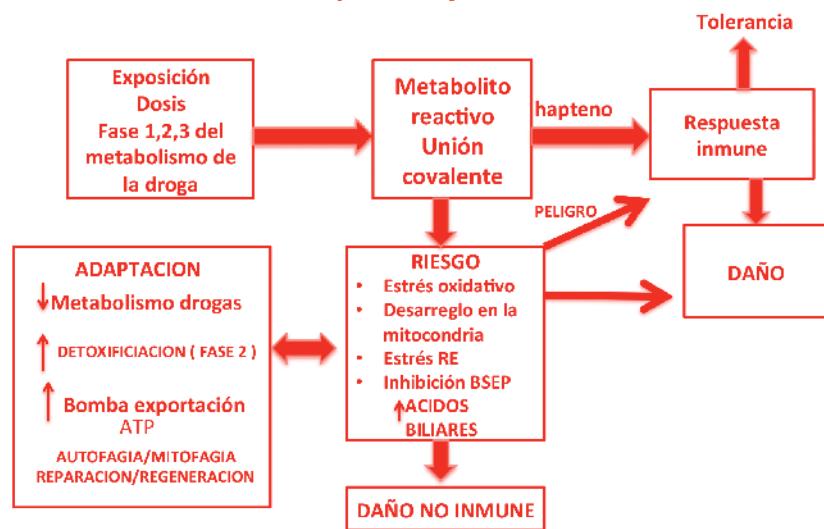


FIGURA 2: Daño hepático por fármacos

FIG.2 DAÑO HEPATICO POR FARMACOS

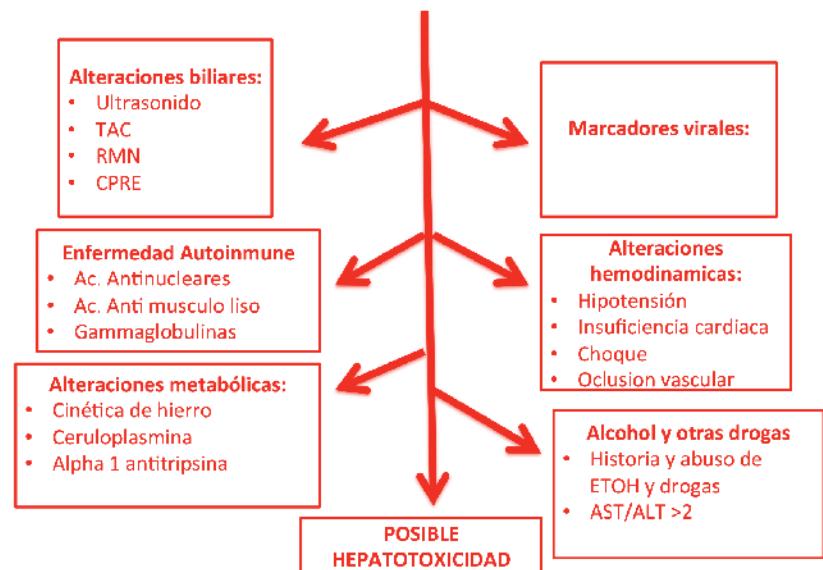


FIGURA 3: Evaluación de pacientes con daño hepático

Fig:3 Evaluación del pacientes con daño hepático



Tabla #1 Estudios prospectivos de pacientes con daño hepático por fármacos

Estudio	España 1994-2005	Islandia 2010-2012	Japón 1997-2006	USA 8 centros (2004-2008)
No. casos	446		1676	300
Sexo femenino(%)	49	56	57	45
D. Hepatocelular(%)	58	59	59	56
D. Colestático(%)	21	22	20	20
D. Mixto (%)	21	23	21	24
Hospitalizados(%)	51	100	NA	54
Mortalidad/TP(%)	7	11	3.7	10.1
Daño crónico	10	NR	8.4	13.6
Droga	Antibióticos 32% Drogas psicotrópicas 17% Hierbas y suplementos dietéticos: 0% Hipolipimiantes 3%	Antibióticos 37% Drogas psicotrópicas 7% Hierbas y suplementos dietéticos: 16% Hipolipimiantes 3%	Antibióticos 14% Drogas psicotrópicas 10% Hierbas y suplementos dietéticos 17.1% Hipolipimiantes 0%	Antibióticos 45% Drogas psicotrópicas 15% Suplementos dietéticos y hierbas: 9% Hipolipimiantes 3%

Tabla 3 Métodos para valorar relación de causalidad

CIOMS		CDS	
Altamente probable	>8	Definitiva	>17
Probable	6-8	Probable	14 - 17
Possible	3-5	Possible	10 - 13
Improbable	1-2	Improbable	6-9
Excluido	0	Excluida	<6

Tabla 4: Escala de clasificación de gravedad

Categoría	Gravedad	Definición
1	Leve	Elevación de los niveles séricos de ALT/FA cumpliendo los criterios de (DHF) (DILI), pero la bilirrubina total sérica < 2x LSN
2	Moderada	Elevación de los niveles séricos de ALT/FA cumpliendo los criterios de (DHF) (DILI) y la bilirrubina sérica > 2xLSB o hepatitis asintomática
3	Grave-severo	Elevación de los niveles séricos de ALT/FA cumpliendo los criterios de (DHF)(DILI) y concentración de bilirrubina total sérica > 2x LSN y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • INR >1.5 • Ascitis y encefalopatía con duración < de 26 semanas y ausencia de Cirrosis hepática subyacente <ul style="list-style-type: none"> • Fallo de otro órgano probablemente al evento de (DHF)(DILI)
4	Fatal o trasplante	Muerte o trasplante hepático durante el evento de (DHF) (DILI)

HEPATITIS B: INTERPRETACIÓN DE LOS MARCADORES VIRALES

Dra. Graciela Elia Castro Narro
Dr. Yahvé Iván López Méndez

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

En el mundo una tercera parte de la población tiene la evidencia serológica de una infección presente o pasada del virus de la hepatitis B (VHB) y son portadores del antígeno de superficie para Virus de hepatitis B (AgsHB) de 350-400 millones de personas. En Latinoamérica existe una prevalencia intermedia de infección por VHB que varía de 2 a 7%. En un estudio realizado en México en 1974 se encontró que aproximadamente el 6% de la población se encontraba infectada por VHB; posteriormente se informó en 2 estudios que el 1.4 y el 3.3 de la población general se encontraron positivos para anti core virus de hepatitis B (anti-HBc) sugiriendo que al menos 2.4 millones de personas habían sido infectadas en el año 2000. La historia natural del VHB puede ser diversa y variable desde un estado de portador inactivo, una hepatitis B aguda, hepatitis B crónica, cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular (CHC).

El riesgo de cronicidad depende de la edad y de la función inmune cuando la persona se infecta; la infección crónica ocurre en 90% de los niños que se infectan durante el primer año de vida, en 30-50% de los niños que se infectan entre los 1 y 4 años de edad, aproximadamente en el 5% de los adultos sanos y más del 50% de los adultos inmunocomprometidos.

El VHB es el responsable de 0.5-1 millón de muertes al año por cirrosis hepática o CHC y representa 5-10% de los trasplantes hepáticos. La hepatitis crónica por VHB (HCB) puede encontrarse con antígeno e del VHB (AgeHB) negativo, o bien, con antígeno e del VHB positivo. La prevalencia del AgeHB negativo ha aumentado en la última década, esta prevalencia aumenta con la edad, con pérdida espontánea del AgeHB en 7-20% de pacientes por año. Los pacientes con HCB después del diagnóstico a 5 años tiene una incidencia de desarrollar cirrosis de 8 a 20% y la incidencia acumulativa de desarrollar descompensación es de 20% en pacientes no tratados con cirrosis compensada. Los pacientes no tratados con cirrosis descompensada tienen mal pronóstico con un 14-35% de supervivencia a 5 años. La incidencia anual de CHC por HCB es de 2 a 5% cuando la cirrosis está establecida.

Existen factores de riesgo que contribuyen al VHB para desarrollar cirrosis y son factores del huésped tales como ser mayor de 40 años, sexo femenino, historia familiar y estado inmunológico; factores del virus tiempo prolongado de seroconversión de AgeVHB, desarrollo de HCB con AgeVHB negativo, promotor de variante core del VHB y Genotipo C; factores ambientales co-infección con virus de hepatitis D, virus de hepatitis C o VIH, consumo de alcohol, diabetes mellitus y obesidad.

HEPATITIS AGUDA

Los adultos con infección aguda por VHB resuelven espontáneamente en un 95-99% de los casos y seroconvierten a anti-antígeno de superficie del VHB (anti-HBs) sin tratamiento antiviral. Los pacientes con falla hepática aguda o hepatitis grave deben ser evaluados para trasplante hepático y deben de recibir tratamiento. La duración del tratamiento antiviral no está bien establecida pero debe de ser hasta 3 meses después de la seroconversión anti-HBs o hasta 12 meses después de la seroconversión anti-HBe sin pérdida del antígeno de superficie. En ocasiones se requiere de biopsia hepática para distinguir entre hepatitis aguda grave y reactivación de HCB.

HEPATITIS CRÓNICA

La infección por VHB es un proceso dinámico y la historia natural de la infección crónica se divide en 5 fases, estas fases no son necesariamente secuenciales. (Tabla 1)

Fase de Inmunotolerancia: Esta fase se caracteriza por AgeHB positivo, niveles altos de replicación del VHB con DNA elevado 20,000 IU/mL o más, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) normal o bajo, en la biopsia hepática grado de necroinflamación leve o ausente y sin progresión o progresión baja a Fibrosis. Durante esta fase la posibilidad de seroconvertir el AgeHB es muy baja. Esta fase es más frecuente y más prolongada en los que se infectan perinatal o en el primer año de vida. Los elevados niveles de viremia de estos pacientes son altamente contagiosos.

La definición de ALT normal se ha establecido en un estudio retrospectivo de 6,835 donadores de sangre como 30UI/mL. La definición de ALT normal se ha establecido en un estudio retrospectivo de 6,835 donadores de sangre como 30UI/mL. Sin embargo, en algunos laboratorios se toma ALT < 40UI como normal. Hay que considerar que en algunos de los pacientes con ALT persistentemente normal, el 34% tienen inflamación grado 2-4 y 18% fibrosis 2-4. La edad es un factor que se debe de tomar en cuenta ya que los pacientes de mayor edad con ALT normal y una infección de larga evolución pueden ser candidatos a biopsia hepática.

Algunos estudios refieren que los niveles elevados de DNA tienen una fuerte asociación con el riesgo de CHC y cirrosis apoyando con esto el tratamiento independientemente de los niveles de ALT. Sin embargo esta

recomendación es en parte por el estudio REVEAL que es parte de la historia natural del VHB en una cohorte de pacientes no tratados. Este estudio tiene un seguimiento de 11 años con una población de 3,582 pacientes de Taiwan a quienes siguieron cada 6-12 meses con ultrasonido y visitas clínicas. En esta población se estudiaron los factores de riesgo para cirrosis y CHC y se ajustaron a edad, género, tabaquismo, alcohol, historia familiar, niveles de ALT y niveles de DNA.

Los niveles de DNA 106 copias /mL se asociaron a una alta incidencia con cirrosis (RR 9.8; 95% IC 6.7-14.4. Estudios futuros demostraron una relación similar con CHC. Sin embargo en esta población de pacientes el 85% fue AgeHB negativo con edad mediana de 45 años, que no es lo mismo que los pacientes con tolerancia inmune que son AgeHB positivo de 20 años con ALT normal y carga viral alta. Esto es importante para indicar o no tratamiento.

En esta fase de tolerancia inmune el tratamiento no está indicado. Debe de llevarse un seguimiento de estos pacientes tomando en cuenta AgeVHB, carga viral, niveles de DNA e histología ya que el VHB es un proceso dinámico. Y siempre hay que tener en consideración el tiempo del tratamiento, el costo y las resistencias.

Fase de inmunidad activa AgeHB Positivo: Esta fase se caracteriza por AgeHB positivo, con un nivel bajo de replicación en comparación con la fase de tolerancia inmune. Se refleja con niveles de replicación DNA bajos, niveles altos o fluctuantes de ALT, con moderado o grave estado de necroinflamación hepática y más rápida progresión a fibrosis comparada con la fase previa. Esta fase ocurre generalmente después de varios años de tolerancia inmune y más frecuente en los adultos paralela a la maduración de específica de la inmunidad anti VHB. En esta fase la perdida de AgeHB es alta. Esta fase termina en conversión a anticuerpo anti-HBe. En esta fase está indicado el tratamiento.

Fase de Portador inactivo: En ocasiones sigue a la fase de seroconversión de AgeHB a Anti-HBe. Esta se caracteriza por niveles bajos o indetectables de DNA VHB, niveles de aminotransferasas normales. Se requiere de un mínimo de seguimiento de 1 año con niveles de ALT y DNA VHB cada 3-4 meses para clasificar en esta fase de portador VHB inactivo. Los niveles de ALT deben de estar persistentemente en el nivel normal de acuerdo a los valores de corte de 40IU/mL, los niveles de DNA < 2000 IU/mL.

En los pacientes con niveles de DNA < 2000 IU/mL que tienen ALT elevada está indicada la biopsia hepática. La pérdida y seroconversión del Antígeno de superficie del VHB (AgsVHB) ocurre de 1 a 3% de casos por año generalmente después de varios años con DNA negativo. El portador inactivo es el resultado del control inmunológico de la infección por lo que el riesgo de cirrosis y CHC son muy bajos.

Fase de reactivación (AgeVHB negativo hepatitis crónica VHB):

Representa una fase inmune reactiva tardía dentro de la historia natural de la infección crónica por VHB. Se caracteriza por reactivación periódica con un patrón de fluctuación de niveles de ALT, DNA y hepatitis activa. Estos pacientes cuentan con AgeVHB negativo con predominio de viriones de VHB con sustituciones de nucleótidos precore y/o en las regiones basales del promotor core por lo que expresan niveles bajos de AgeVHB.

El AgeVHB negativo con hepatitis crónica VHB se asocia con muy poca remisión espontánea. Es difícil distinguir entre un verdadero portador inactivo y un AgeVHB negativo es por esto que el seguimiento en los portadores inactivos con ALT y DNA es importante. Ya que el AgeVHB negativo hepatitis crónica VHB tiene enfermedad activa con riesgo de cirrosis y descompensación así como CHC.

Fase antígeno de superficie VHB negativo: El mejor marcador serológico de control inmune es la pérdida del antígeno de superficie del VHB (AgsVHB) y la adquisición del anti-HBS. Después de la pérdida del AgsVHB el nivel de replicación del VHB persiste muy bajo con DNA del VHB detectable en el hígado. Generalmente el DNA no es detectado en el suero con anticuerpos anticore VHB (Anti-HBc) con o sin anticuerpo anti-antígeno de superficie VHB (anti-HBs) detectable. La pérdida del AgsVHB se asocia a mejores desenlaces con disminución del riesgo de cirrosis, descompensación y CHC.

La relevancia clínica de la hepatitis B oculta (DNA detectable en el hígado con niveles de <200 IU/mL o indetectable en suero). Aunque también puede ser que se haya desarrollado cirrosis antes de la pérdida del AgsVHB y estos pacientes tienen riesgo de desarrollar CHC por lo que se debe de llevar a cabo el seguimiento con ultrasonido cada 6 meses como en los pacientes cirróticos. La hepatitis B oculta cobra importancia cuando estos pacientes tienen una reactivación en caso de que requieran de inmunosupresión como puede ser en un trasplante.

TABLA 1

Alanino aminotransferasas (ALT); antígeno de superficie del virus de hepatitis B (AgsVHB); anti-antígeno de superficie del VHB (Anti-HBs); anti-core del VHB (Anti-HBc); antígeno e del VHB (AgeHB); anti-antígeno e del VHB (Anti-HBe).

Fases	AgsHB	Anti-HBs	Anti-HBc	AgeHB	Anti-HBe	ALT	Biopsia hepática	Candidato a Tratamiento	DNA VHB (UI/ml)
<i>Fase de inmunotolerancia</i>	+	-	+	+	-	Normal	Normal o inflamación mínima	NO	2x108-11
<i>Inmunidad activa (AgeVHB-HCB)</i>	+	-	+	+	-	Elevado	Inflamación activa	SI	2x104-10
<i>Reactivación (AgeVHB-HCB)</i>	+	-	+	-	+	Elevada	Inflamación activa	SI	2x103-8
<i>Portador inactivo</i>	+	-	+	-	+	Normal	Normal o inflamación mínima	NO	<2000

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Devesa M, Pujol FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. Virus Res 2007;127:177-84.
2. Roman S, Panduro A, Aguilar Gutierrez Y, et al. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrosis and hepatocellular carcinoma in Mexico a systematic review. Hepatol Int 2009;3:343-55.
3. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - Natural history and clinical consequences. New Engl J Med 2004;350:1118-1129.
4. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003;23:47-58.
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-539.
6. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in caucasian patients: mortality after 25 years. Gut 2008;57:84-90.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127:s35-s50.
8. Yim HJ, Lok AS. Cirrhosis: Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology 2006;43:s173-s181.
9. European Association for the study of the liver. EASL. Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-85.
10. Tran TT. Immune Tolerant Hepatitis B: A clinical Dilemma. Gastroenterol Hepatol 2011;7:511-16.
11. Lai M, Hayatt BJ, Nasser I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2007;47:760-67.
12. Illoje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130:678-686.
13. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73.
14. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombe M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. J Hepatol 2002; 36:543-48.
15. Chen Y, Huang S-F, Chu C-M, et al. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. J viral Hepat 2012; 19:138-46.
16. Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, et al. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. Transplantation 2005; 79:1631-33.

HEPATITIS B: QUIÉN DEBE RECIBIR TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Dra. María Teresa Rizo Robles

Se estima que aproximadamente 2 billones de personas en el mundo han sido infectadas por el virus de la Hepatitis B (VHB) y que más de 350 millones padecen infección crónica por este virus. El número de muertes anualmente atribuidas a esta enfermedad es alto considerándose ya un problema mundial de salud pública⁽¹⁾. Se reportó que en el 2010 el número de muertes atribuidas a esta infección y sus complicaciones como cirrosis y carcinoma hepatocelular fue de 786 000 casos⁽²⁾, datos que aunados con las muertes atribuidas a la infección crónica por el virus de la Hepatitis C son alarmantes y han hecho que la Organización Mundial de la Salud considere a las hepatitis virales entre sus prioridades de atención⁽³⁾.

Es importante el saber prevenir y tratar esta infección, ya que actualmente disponemos de vacunas y fármacos seguros y efectivos para el control de la Hepatitis B.

La Hepatitis Crónica B (HCB) es compleja ya que el espectro y evolución de la enfermedad varía de un individuo a otro, de la edad de adquisición de la infección y hasta de una región geográfica a otra. Estas variaciones son probablemente atribuidas a la interacción de factores virales, del huésped y del medio ambiente.

La historia natural de la HCB se divide en cinco fases^(4,5) las cuales no necesariamente son secuenciales y no todas se presentan en un mismo paciente. La identificación de la fase de la enfermedad en que se encuentra un paciente dado es difícil, ya que generalmente se desconoce el momento en que se adquirió la infección y en las etapas iniciales e intermedias de esta enfermedad no hay síntomas.

El conocimiento de la historia natural de la HCVB permite identificar a los pacientes que requieren tratamiento o solo seguimiento.

Fase 1: Fase de inmuno tolerancia, se caracteriza por tener el antígeno e del VHB (AgeVHB) positivo, niveles muy altos de ADN del VHB (>107 UI/ml) por alta replicación, los niveles séricos de alaninaminotransferasa (ALT) normales o discretamente elevadas, hay poca o nada de actividad necro-inflamatoria y fibrosis en el parénquima hepático⁶. Esta primera fase

es más frecuente y prolongada en sujetos que adquirieron la infección en etapa perinatal o en los primeros años de vida, lo cual sucede con mayor frecuencia en países de alta prevalencia de esta infección.

Fase 2: Fase inmunoreactiva: se caracteriza por tener el AgeVHB positivo, menor replicación viral con niveles séricos más bajos de ADN del VHB que la etapa anterior, pero hay aumento y fluctuación de los niveles de ALT y actividad necro inflamatoria hepática moderada o grave con progresión a fibrosis, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular^(6,7). Esta fase puede durar semanas hasta varios años, durante la misma se presenta pérdida espontánea del AgeVHB y termina cuando aparece (seroconversión) el anticuerpo contra el AgeVHB (anti-eVHB). Esta fase puede ocurrir después de varios años de tolerancia inmune y se presenta con mayor frecuencia en los sujetos infectados durante la edad adulta.

Fase 3: Estado de portador del VHB inactivo: sigue a la seroconversión de AgeVHB a anti-eVHB. Se caracteriza por presencia persistente de niveles séricos de ADN del VHB muy bajos o indetectables (<2000 UI/mL) y niveles de ALT normales durante un periodo mínimo de un año. Como resultado del control inmunológico de la infección, este estado confiere un pronóstico favorable a largo plazo con un bajo riesgo de cirrosis o HCC en la mayoría de los pacientes con pérdida de AgsVHB y seroconversión a anticuerpos anti-HBs espontánea en el 1-3% de casos por año⁸. Sin embargo se recomienda seguimiento de estos pacientes durante toda la vida ya que un porcentaje pueden evolucionar a la siguiente etapa.

Fase 4: AgeVHB negativo: Se caracteriza por reactivación intermitente con elevación fluctuante de niveles séricos de ADN del VHB y ALT y cursa con inflamación hepática con progresión a fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular pero sin la presencia del AgeVHB⁹. La ausencia de este antígeno, es debida principalmente a una mutación en la región precore, promotora de expresar el AgeVHB (10). Esta fase puede seguir a la fase 2 de seroconversión de AgeVHB positivo a anti-e VHB durante la fase reactiva inmune o aparecer después de años o décadas de estar en el estado de portador inactivo. Por lo que representa una fase tardía en la historia natural de la hepatitis crónica B. Para un diagnóstico certero de esta fase, se requiere de una vigilancia y evaluación cuidadosa para detectar las fluctuaciones de actividad virológica, bioquímica e inflamatoria.

Fase 5: AgsVHB negativo o Hepatitis B oculta, es cuando se pierde el Ags VHB, pero hay un nivel muy bajo de replicación viral solo detectable en el hígado¹¹ y no en sangre. En cuanto a la serología, solo se detecta el anticuerpo contra el antígeno core VHB, con o sin el anticuerpo contra el antígeno de superficie. Esta fase no se asocia con daño hepático y aun no se sabe la trascendencia clínica a largo plazo, solo se ha documentado que la inmunosupresión puede conducir a la reactivación en estos pacientes¹². El objetivo del tratamiento de la HCB es suprimir la replicación viral en forma sostenida, que dé como resultado una disminución en la inflamación

y/o fibrosis del hígado para prevenir la progresión a etapas avanzadas y mortales de la enfermedad. Se ha demostrado que hay una relación directa entre los niveles muy elevados de ADN del VHB y la progresión de la enfermedad y sus complicaciones hasta la presencia de hepatocarcinoma, por lo que la supresión sostenida de la carga viral del VHB disminuye el riesgo de progresión y de complicaciones. Las terapias actuales, suprimen la replicación viral pero no erradican el virus.

Para seleccionar a los pacientes con hepatitis crónica B, que deben de recibir tratamiento, debe realizarse:

-Evaluación del estado replicativo de virus mediante determinación directa del ADN VHB por PCR en tiempo real, cuyo límite de detección es de 10-20 UI/ml.

-Evaluación del daño hepático, con biopsia percutánea de hígado, elastografía hepática o marcadores no invasivos de fibrosis.

Así identificaremos adecuadamente la fase en la que está el paciente ya que solo deben de recibir tratamiento dos tipos de pacientes:

1) Los pacientes AgeVHB+, que están en la fase inmunorreactiva, es decir como ya se comentó, aquellos que tengan ADN del VHB positivo con > de 2000 UI/mL, elevación de ALT y una actividad necro inflamatoria moderada o grave y/o fibrosis moderada o cirrosis⁵.

2) Los pacientes que estén en la fase de AgeVHB negativo con replicación viral, con ADN del VHB > de 2000 UI/ml, elevación de ALT y daño hepático similar al grupo ya mencionado⁵.

Los pacientes en fase de inmuntolerancia, portador crónico inactivo y hepatitis B oculta, no deben recibir tratamiento antiviral⁵.

Actualmente están aprobados en el mundo 7 agentes antivirales para el tratamiento de la HCB: son el interferón estándar (IFN) y el interferón pegilado (PEG-IFN 2a y 2b) con efectos inmune moduladores principalmente y 5 análogos de núcleos(t)idos (ANS), con efecto antiviral directo y se incluyen: lamivudina (LAM), telbivudina (LDT), entecavir (ETV), adefovir (ADV) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF).

Existen guías de tratamiento basadas en niveles de evidencia, actualizadas emitidas por asociaciones internacionales^(5,13,14,15). Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), Asociación Asia-Pacífico para el estudio del Hígado (APASL) y la Asociación Latinoamericana de Enfermedades Hepáticas (ALEH); todas las guías dan recomendaciones detalladas de evaluación pre-tratamiento manejo y seguimiento de la hepatitis crónica B. Las actualizaciones más recientes de estas guías, recomiendan PEG-IFN-a, ETV y TDF como agentes de primera línea para el tratamiento de la HCB. Y coinciden en que deben recibir tratamiento con prioridad los pacientes

cuya enfermedad hepática ponga en peligro su vida, tal es el caso de una falla hepática aguda o subaguda, cirrosis descompensada y exacerbaciones severas de una infección crónica^(13,14). Recomiendan iniciar tratamiento en pacientes con cirrosis, independientemente de los niveles de ALT, pero el nivel de carga viral varía de una guía a otra. Para los pacientes sin cirrosis, también se recomienda iniciar tratamiento con los criterios mencionados anteriormente: ADN VHB elevado, ALT elevada y actividad histológica moderada a severa, siendo este último grupo de pacientes, los que más se beneficiaran de recibir un tratamiento oportuno y efectivo para evitar la progresión a cirrosis y sus complicaciones.

Sin embargo algo muy importante es que la infección por virus B puede evitarse ya que existe una vacuna efectiva y segura que previene la infección y todas las complicaciones asociadas.

La vacuna debe aplicarse a:

- Todos los recién nacidos.
 - Los niños y adolescentes hasta los 18 años de edad que no recibieron la vacuna antes.
 - Adultos en riesgo de infección por el VHB.
 - Cualquier persona que quiera ser protegida contra el VHB
- A los recién nacidos de hijos de madres AgsVHB positiva. La vacuna y la gama globulina inmune del VHB debe aplicarse dentro de las 12 horas siguientes al nacimiento, ya que la eficacia de la vacuna disminuye con el tiempo después del nacimiento⁽¹⁶⁾.

Actualmente los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que ciertos grupos de riesgo se realicen pruebas para detectar la infección por VHB (AgsVHB y anti-sVHB) antes de vacunarse contra el VHB. La razón de esta recomendación es identificar la infección crónica en estos grupos de alto riesgo que podrían beneficiarse de la terapia. Estos grupos incluyen a las siguientes personas:

- Los pacientes en hemodiálisis
- Las mujeres embarazadas
- Las personas con exposición al VHB conocida o sospechada, incluyendo:
- Los bebés nacidos de madres infectadas por el VHB
- Contactos familiares de las personas infectadas por el VHB
- Los individuos con exposiciones laborales o de otro tipo a sangre o fluidos corporales infecciosos
- Personas nacidas en el extranjero de países con endemidad alta de VHB
- Las personas que son VIH positivas

Finalmente, la profilaxis postexposición⁽¹⁷⁾ se recomienda para todas las personas que están expuestas al VHB y se consideran susceptibles a la infección por ejemplo personas expuestas vacunadas, no vacunadas, o no respondedor a la vacuna. Tanto la inmunoglobulina de la hepatitis B más la vacuna contra la hepatitis B son altamente efectivas en la prevención de la

infección después de la exposición al VHB. Las estrategias postexposición para los adultos con la exposición no ocupacional al VHB dependen del estado replicativo del VHB, de la fuente de exposición, así como el estado de vacunación de la persona expuesta.

Para los casos en los que se conoce a la persona fuente de exposición ser AgsVHB positiva, han sugerido aplicar un esquema completo de la vacuna del VHB. Si se desconoce el estado de AgsVHB del individuo fuente de exposición, inmunoglobulina de hepatitis B no está incluida en las recomendaciones de profilaxis postexposición. En estos casos, las personas expuestas que tienen un esquema completo de vacunación contra VHB no requieren ningún tratamiento adicional, mientras que las personas no vacunadas deben recibir un esquema completo de la vacuna e iniciar tan pronto como sea posible después de la exposición.

A pesar los avances en la vacunación y el tratamiento, la incidencia mundial de VHB sigue siendo alta debido a que la cobertura es baja en algunos países y en otros hay muchas personas infectadas que no han sido diagnosticadas. El desarrollo de nuevos tratamientos podrá mejorar la tasa de pérdida de AgsVHB y permitirá a un plazo aún no determinado cura virológica de esta infección, pero se deben unir esfuerzos para poder diagnosticar y evaluar a los miles de pacientes que desconocen ser portadores de esta infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009; 373: 582–92.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095–128.
3. WHO. Hepatitis B. Fact Sheet N°204. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (accessed April 30, 2014).
4. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical Research workshop. Hepatology 2007;45 (4):1056–75.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2012;57:167–185.
6. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003; 23:47–58.
7. Liaw YP. Prevention and surveillance of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2005; 25:40–47.
8. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham B-N, Ollivier S, et al.
9. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. J Hepatol 2002; 36:543–548.
10. Manesis E, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, et al. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B virus infection. Am J Gastroenterol 2003; 98:2261–2267.
11. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronichepatitis B – natural history and treatment. Semin Liver Dis 2006; 26:130–141.
12. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2008; 49:652–657.
13. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. Hepatology 1998; 28:231–236.
14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009; 50:661.
15. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatol Int 2012; 6:531–561.
16. Gadano A, Daruich J, Cheinquer H, et al. Guía Latinoamericana de Manejo de la Hepatitis Crónica B. Acta Gastroenterol Latinoam 2011; 41:340–350.
17. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, Moyer LA, Bell BP, Alter Recomm Rep. 2005 Dec 23;54(RR-16):1-31. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management.
18. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, de Perio MA, Reilly M, Byrd K,
19. Ward JW. MMWR Recomm Rep. 2013 Dec 20;62 (RR-10):1-19

HEPATITIS C AGUDA

Dr. Hugo E. Vargas

OBJETIVOS

- Discutir la presentación del VHC aguda y el esquema de diagnóstico.
- Discutir la evidencia disponible para recomendar el tratamiento vs. la observación.
- Repaso de las poblaciones de mayor riesgo y de interés especial.
- Presentar los algoritmos para el manejo de los afectados.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia mundial del virus de hepatitis C (VHC) es significativa y se presenta al especialista con problemas de gestión importantes⁽¹⁾. Un aspecto de VHC que no recibe suficiente atención clínica es la presentación y manejo de la hepatitis aguda debido a este virus. Las características epidemiológicas de esta infección viral que la distinguen de otras hepatopatías es el hecho de que la fase aguda es generalmente asintomática y por lo tanto fácilmente no captada por los sistemas de sanidad⁽¹⁻⁴⁾. Los pacientes que contraen el virus por el abuso de drogas intravenosas o durante la co-infección con el virus de inmunosupresión humana (VIH) son doblemente víctimas por la falta de acceso a cuidados médicos.

Hay una creciente cantidad de evidencia que la detección temprana de los casos agudos se traducirá en un incremento en la capacidad de vigilar y cuando sea apropiado, tratar a los pacientes que no eliminan la infección de manera espontánea, con altas tasas de respuesta viral sostenida⁽⁵⁾. Desafortunadamente, pocos países tienen los recursos para implementar tales esquemas^(1, 2).

La infección por VHC se presenta con mayor frecuencia en los usuarios de drogas inyectables^(1, 2, 6). Recientemente informes norteamericanos y europeos sugieren que las presentaciones agudas por el VHC han incrementado en jóvenes homosexuales que también pueden ser co-infectados por el VIH⁽⁷⁻¹²⁾. Estas poblaciones siguen siendo muy difíciles de manejar y han sido el tema de investigación en ambos lados del Atlántico^(7, 10). Aunque las transfusiones son una fuente poco común de infección en muchos países donde la infraestructura está en su lugar

para asegurar que las donaciones sean voluntarias y con pruebas previas a la transfusión para el VHC, muchos países carecen de tales recursos. La reutilización de equipos médicos y el uso de productos sanguíneos no probados es una práctica muy común en los países subdesarrollados, lo que lleva a la incidencia de nuevos casos de fuentes iatrogénicas⁽¹⁾.

Otra fuente común de infección aguda por el VHC es la incidencia de pinchazos con agujas o instrumentos quirúrgicos. Algunas veces la exposición debido a la salpicadura de sangre durante procedimientos o rescates causa la infección del personal médico⁽¹⁾. Un análisis y plan para cómo manejar todas estas situaciones debe ser preparado e implementado en todo centro médico⁽¹³⁾.

DEFINICIÓN DE CASOS DE VHC AGUDA.

VHC aguda se define generalmente como un caso de hepatitis VHC dentro de los primeros seis meses de exposición^(1, 2). Desafortunadamente, como se evidencia por la discusión anterior, muchos pacientes no reconocen el riesgo y/o son asintomáticos en la fase aguda de la enfermedad. La determinación de la fase aguda más clara es la documentación de la seroconversión (conversión de anti VCH negativo a anti VCH positivo).

Sin embargo, esta es una situación fugaz en muchos de los pacientes a riesgo ya que muchos no han sido examinados antes de la presentación de la hepatitis. Una vez establecida la posibilidad de una hepatitis aguda, la confirmación de la presencia del virus mediante la detección del ARN del VHC debe ser el estándar para consolidar el diagnóstico. Los médicos tienen que entender que la presentación del anticuerpo contra el VHC se puede demorar 8-12 semanas y en los inmunosuprimidos puede no estar presente⁽²⁾.

Aunque pruebas cualitativas de IgG contra el VHC se han postulado como ensayos con posible capacidad de definir si una infección es aguda, estos ensayos no se han aceptado todavía como medidas estándar⁽²⁾. Clínicamente, los pacientes pueden presentar elevaciones de AST y ALT de más de 10 veces el límite superior del rango normal, y si bien se pueden presentar con ictericia, es extremadamente raro ver una presentación fulminante^(4, 14).

Se ha estimado que la presentación sintomática pronostica una mayor probabilidad de eliminación espontánea⁽¹⁴⁾. También se ha observado que la presencia del genotipo CC en el SNP rs12979860 cercano al gen de la IL28B (que denota la respuesta de IFN lambda a infecciones virales) pronostica una resolución espontánea⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

MANEJO CLÍNICO

En los EE.UU., menos de 15% de las infecciones nuevas se presentan como casos agudos. La evolución es tal que las exacerbaciones agudas de la infección por VHC crónico pueden ser confundidas con los casos agudos⁽²⁾. Las observaciones del grupo NET HEP en Alemania, así como de otros países europeos que tienen como objetivo documentar la evolución de la enfermedad desde su inicio, han llevado a la amplia recomendación de que si la presentación inicial se caracteriza por enfermedad asintomática, se debe iniciar el tratamiento inmediatamente.

Es posible tomar una actitud expectante con seguimiento de los títulos virales si los pacientes tienen síntomas (astenia, fiebre etc) puesto que 20-50% resuelven la infección espontáneamente⁽¹⁴⁾. La experiencia con el tratamiento que ha sido publicada es bastante heterogénea, pero en general, regímenes basados en el interferón alfa son muy eficaces en el tratamiento de casos de VHC aguda. Las últimas publicaciones recomiendan el uso de PEG-IFN (2a o 2b) durante 12 semanas si la erradicación viral puede lograrse en las primeras 4 semanas y por 24 semanas si la enfermedad no responde rápidamente.

Es importante reconocer que los estudios aleatorizados son muy escasos en este campo^(4, 20-26).

La decisión más difícil es a quien se ha de tratar⁽²⁷⁾. Generalmente, los pacientes mono infectados que son diagnosticados con certeza resuelven su infección aguda en una tasa del 25-30%, por lo tanto, la observación clínica es una decisión prudente en aquellos que se ven motivados y entienden el plan. La determinación del genotipo IL28B y monitoreo repetido de un cuadro hepático y de ARN del VHC puede ser muy útil. El rastreo del patrón dinámico de los títulos virales es muy efectivo para definir quién ha de recibir tratamiento^(2, 6, 28).

Si los títulos iniciales tienen un decremento de más de 2 unidades logarítmicas en el primer mes de observación, el pronóstico es excelente⁽²⁹⁾. Pacientes que continúan su viremia a las 12 semanas de presentación deben recibir tratamiento para evitar una fase crónica en la que es más difícil eliminar la infección. Si el punto preciso de exposición es claro, este enfoque puede ser utilizado con mayor confianza. El uso de ribavirina se ha recomendado para aquellos pacientes que son sintomáticos, y aunque bien tolerado, hay dudas acerca de la necesidad de utilizar este agente⁽²⁰⁾.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Pacientes homosexuales y VIH positivos:

Estudios provenientes de varios centros urbanos en Europa y Norte América sugieren que el aumento de la promiscuidad en este grupo demográfico ha llevado al aumento de la incidencia de la sífilis y el VHC. El análisis filogenético de las cepas del VHC sugiere que se derivan de cepas

de poca divergencia, lo que sugiere que las redes sociales exponen a estos individuos al VHC.

El análisis de los riesgos asociados con estas infecciones (múltiples parejas sexuales, las personas de mayor edad, el uso simultáneo de alcohol y uso de drogas intravenosas, las citas por Internet y las prácticas sexuales agresivas como el “fisting”) demandan una mayor atención a la educación y seguimiento cercano como medidas preventivas.

Los pacientes en este grupo demográfico deben recibir recomendaciones claras sobre el uso de barreras profilácticas como condones y sobre los riesgos que los exponen a la infección con VHC. El tratamiento en esta población está claramente indicado tan pronto como la infección sea detectada. El objetivo es no solamente el manejo del individuo; la prevención de infección comunitaria es una meta importante en este segmento de la población^(10, 11, 30-35).

Usuarios de fármacos inyectables:

Este grupo es quizás uno de los más difícil de manejar. Los usuarios de drogas inyectables tienen la incidencia más alta de infección por el VHC y, por desgracia, también tienen un acceso limitado a la atención sanitaria en muchos entornos. Si es posible, cuando estos pacientes son detectados, el establecer un proceso de seguimiento adecuado es de muy alta prioridad.

Por obvias razones los programas de intercambio de agujas se deben recomendar y si el paciente es sintomático, el tratamiento debe ser considerado. Estos pacientes fallan el seguimiento frecuentemente y por lo tanto, es imperativo que se creen incentivos para su apego en el tratamiento. Los datos de NET HEP sugieren que la falta de seguimiento puede ser de hasta 30%. No obstante, la tasa de respuesta viral es muy favorable y si existe la infraestructura para garantizar un seguimiento adecuado, el tratamiento es imperativo^(5, 17, 25, 36).

Este modo de transmisión puede borrar muy rápidamente todo el progreso realizado en el manejo de la VHC crónica en los últimos años. Muchos países tienen poblaciones crecientes de usuarios de drogas inyectables en sus estratos económicos más bajos (Irán, Pakistán, Afganistán), con pocos o ningún recurso para controlar la adicción o las secuelas de las infecciones virales que afectan este segmento⁽⁶⁾.

PERSONAL MÉDICO Y PARAMÉDICO CON EXPOSICIÓN LABORAL AL VHC:

La exposición al VHC es un riesgo relacionado al trabajo en hospitales, asilos, cárceles y en brigadas de rescate y bomberos. Cuando se documenta la exposición, los esfuerzos deben incluir la evaluación de la presencia de VHC y el VIH en el paciente al que el trabajador fue expuesto.

La probabilidad de transmisión está ligada a los títulos virales presentes en la fuente de exposición y factores tales como la vía de exposición y el volumen del medio biológico al que el trabajador fue expuesto. Pinchazos con agujas huecas tienen significativamente más riesgo que las agujas sólidas. Asimismo, la ubicación de la exposición es significativa, por ejemplo el riesgo de infección es más alto con exposición de la mucosa que la exposición de la piel intacta. La frescura de la muestra biológica también afecta la transmisión, ya que el virus no sobrevive mucho tiempo ex vivo.

Dado que la probabilidad global de transmisión es baja, el ARN del VHC en el momento de la exposición se debe obtener en el trabajador expuesto, seguido de evaluaciones serológicas a las 4 y 8 semanas después de la exposición, si hay recursos disponibles para el tratamiento^(13, 37-39). El ARN del VHC normalmente no es positivo antes de 10 días después de la infección, pero se debe comprobar en varias ocasiones ya que los niveles pueden fluctuar hasta llegar a ser indetectables con cierta frecuencia en los primeros días de infección.

No hay medidas profilácticas específicas propuestas en este momento, pero la intervención temprana como con la mayoría de los casos agudos de VHC es apropiado en este segmento de la población⁽⁴⁰⁾.

RECOMENDACIONES

Los pacientes con seroconversión reciente deben ser evaluados cuidadosamente. Si existen síntomas, cuadros hepáticos durante las primeras 12 semanas es el enfoque más prudente. El perfil de IL28B SNPs se puede utilizar para determinar la probabilidad de una resolución espontánea. Una disminución del ARN de VHC <2log (del nivel basal) a las 4 semanas después del diagnóstico se considera una indicación adecuada para tratar. Si el paciente tiene viremia a las 12 semanas, el tratamiento debe iniciarse para evitar cronicidad.

La duración del tratamiento es difícil de establecer, pero el uso de PEG IFN a2a o 2b es igualmente eficaz. Si los pacientes experimentan una respuesta viral temprana (ARN VHC no detectado a las 4 semanas), el tratamiento se puede interrumpir a las 12 semanas. Todos los demás deben recibir 24 semanas de tratamiento. El uso de RBV es de ayuda limitada y generalmente sólo añade efectos secundarios al tratamiento. Con este esquema de tratamiento se puede esperar > 75% de respuesta viral sostenida (RVS) en aquellos pacientes que se adhieren al tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maheshwari, A., S. Ray, and P.J. Thuluvath, Acute hepatitis C. Lancet, 2008. 372(9635): p. 321-32.
2. Sagnelli, E., et al., Acute hepatitis C: clinical and laboratory diagnosis, course of the disease, treatment. Infection, 2014. 42(4): p. 601-10.
3. Hajarizadeh, B., J. Grebely, and G.J. Dore, Case definitions for acute hepatitis C virus infection: a systematic review. J Hepatol, 2012. 57(6): p. 1349-60.
4. Loomba, R., et al., The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. Aliment Pharmacol Ther, 2011. 33(5): p. 559-65.
5. Deterding, K., et al., Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. Lancet Infect Dis, 2013. 13(6): p. 497-506.
6. Maheshwari, A. and P.J. Thuluvath, Management of acute hepatitis C. Clin Liver Dis, 2010. 14(1): p. 169-76; x.
7. Bradshaw, D., G. Matthews, and M. Danta, Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? Curr Opin Infect Dis, 2013. 26(1): p. 66-72.
8. van de Laar, T., et al., Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. Gastroenterology, 2009. 136(5): p. 1609-17.
9. Urbanus, A.T., et al., Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. AIDS, 2009. 23(12): p. F1-7.
10. Thomas, D.L., The challenge of hepatitis C in the HIV-infected person. Annu Rev Med, 2008. 59: p. 473-85.
11. Danta, M., et al., Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. AIDS, 2007. 21(8): p. 983-91.
12. Sanchez, C., et al., Scaling up epidemics of acute hepatitis C and syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Spain. Liver Int, 2013. 33(9): p. 1357-62.
13. Henderson, D.K., Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. Clinical microbiology reviews, 2003. 16(3): p. 546-68.
14. Gerlach, J.T., et al., Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. Gastroenterology, 2003. 125(1): p. 80-8.
15. Spada, E., et al., Role of IL28B gene polymorphism and cell-mediated immunity in spontaneous resolution of acute hepatitis C. Clin Infect Dis, 2013. 57(6): p. 803-11.
16. Beinhardt, S., et al., A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. J Hepatol, 2013. 59(5): p. 972-7.
17. Deuffic-Burban, S., et al., Immediate vs. delayed treatment in patients with acute hepatitis C based on IL28B polymorphism: A model-based analysis. J Hepatol, 2012. 57(2): p. 260-6.
18. Tillmann, H.L., et al., A Polymorphism Near IL28B Is Associated With Spontaneous Clearance of Acute Hepatitis C Virus and Jaundice. Gastroenterology, 2010.
19. Grebely, J., et al., Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. Hepatology, 2010. 52(4): p. 1216-24.
20. Santantonio, T., et al., Acute hepatitis C: a 24-week course of pegylated interferon alpha-2b versus a 12-week course of pegylated interferon alpha-2b alone or with ribavirin. Hepatology, 2014. 59(6): p. 2101-9.
21. Deutsch, M., et al., Clinical characteristics, spontaneous clearance and treatment outcome of acute hepatitis C: a single tertiary center experience. Saudi J Gastroenterol, 2013. 19(2): p. 81-5.
22. Morin, T., et al., Acute hepatitis C: analysis of a 126-case prospective, multicenter cohort. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. 22(2): p. 157-66.
23. Liu, C.H., et al., Pegylated interferon alfa-2a monotherapy for hemodialysis patients with acute hepatitis C. Clin Infect Dis, 2010. 51(5): p. 541-9.
24. Wiegand, J., et al., Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. J Antimicrob Chemother, 2008. 62(5): p. 860-5.

25. Wiegand, J., et al., Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology*, 2006. 43(2): p. 250-6.
26. Kamal, S.M., et al., Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*, 2006. 130(3): p. 632-8.
27. Samala, N.R. and M.G. Ghany, Acute hepatitis C: to treat or not to treat. *Lancet Infect Dis*, 2013. 13(6): p. 467-8.
28. Boesecke, C., H. Wedemeyer, and J.K. Rockstroh, Diagnosis and treatment of acute hepatitis C virus infection. *Infect Dis Clin North Am*, 2012. 26(4): p. 995-1010.
29. Hajarizadeh, B., et al., Dynamics of HCV RNA levels during acute hepatitis C virus infection. *Journal of medical virology*, 2014.
30. Fierer, D.S., et al., Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clin Infect Dis*, 2014. 58(6): p. 873-9.
31. Boesecke, C., et al., Peginterferon-alfa mono-therapy in the treatment of acute hepatitis C in HIV-infection. *J Viral Hepat*, 2014.
32. Grebely, J., et al., Virological responses during treatment for recent hepatitis C virus: potential benefit for ribavirin use in HCV/HIV co-infection. *AIDS*, 2012. 26(13): p. 1653-61.
33. Vogel, M., C. Boesecke, and J.K. Rockstroh, Acute hepatitis C infection in HIV-positive patients. *Curr Opin Infect Dis*, 2011. 24(1): p. 1-6.
34. Boesecke, C. and J.K. Rockstroh, Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS*, 2011. 6(4): p. 278-84.
35. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (EATN) consensus conference. *Aids*, 2011. 25(4): p. 399-409.
36. Jaeckel, E., et al., Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*, 2001. 345(20): p. 1452-7.
37. Parmeggiani, C., et al., Healthcare workers and health care-associated infections: knowledge, attitudes, and behavior in emergency departments in Italy. *BMC infectious diseases*, 2010. 10: p. 35.
38. Deuffic-Burban, S., et al., Costs and cost-effectiveness of different follow-up schedules for detection of occupational hepatitis C virus infection. *Gut*, 2009. 58(1): p. 105-10.
39. Alter, M.J., Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*, 2002. 36(5 Suppl 1): p. S93-8.
40. Morin, T., A. Pariente, and P. Lahmek, Favorable outcome of acute occupational hepatitis C in healthcare workers: a multicenter French study on 23 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011. 23(6): p. 515-20.

HEPATITIS C: IMPORTANCIA DE GENOTIPOS, INTERLEUCINA IL-28B, FIBROSIS.

Dra. Linda E. Muñoz Espinosa

IMPORTANCIA DE LOS GENOTIPOS

La importancia de los genotipos en la respuesta antiviral fue puesta de manifiesto desde el advenimiento de los interferones pegilados (PEG IFN) en conjunto con ribavirina (RBV), donde se vio que la respuesta viral sostenida (RVS) (PCR-VHC negativo por métodos altamente sensibles <12UI/ml, 24 semanas después de haber suspendido el tratamiento antiviral) en genotipo 2 (GT2) fue de 95% en pacientes con carga viral baja (CVB) (<600,000 UI/mL) y de 90% en los que tenían carga viral alta (CVA) (>600,000 UI/mL), mientras que en los pacientes con GT 3 la RVS fue de 86% y 70%, respectivamente¹.

La duración del tratamiento quedó establecida durante 24 semanas. El porcentaje de recaídas fue del 5 y 9% para GT2 con CVB y CVA respectivamente, mientras que para GT3 con CVB fue del 8% y con CVA de 23%¹. Ya desde entonces fue patente que los pacientes con GT3 tenían menores posibilidades de responder al tratamiento antiviral y en especial si tenían CVA. En los pacientes con GT1, la duración del tratamiento con PEG IFN y RBV se estableció en 48 semanas, alcanzando una RVS de 65% en pacientes no cirróticos y de 50% en cirróticos¹. En GT 2/3 se definió la duración del tratamiento en 24 semanas¹.

Se establecieron los tipos de respuesta al tratamiento antiviral y con el tiempo la población de pacientes no respondedores, bien sea por respuesta nula, recaída o breakthrough, se incrementaron en espera de nuevas opciones terapéuticas. Se identificaron los factores predictivos de RVS como GT2/3, ausencia de fibrosis, CVB, edad menor a 40 años, sexo femenino, menor índice de masa corporal, ausencia de esteatosis, dosis de RBV y respuesta viral temprana². Las definiciones de los tipos de respuesta antiviral con el tratamiento doble, se centraron en la disminución o desaparición de la carga viral a la semana 12³.

Existe una distribución geográfica de los genotipos (GT) del virus de la hepatitis C (VHC), en el continente Americano el GT1 predomina en ¾ de los pacientes. Se sabe que el GT 1 se asocia a una enfermedad más agresiva

y cuando también se asocia a abuso en el consumo de alcohol hay mayor riesgo de avance de la hepatopatía.

Antes de elegir un nuevo esquema de tratamiento en aquellos pacientes no respondedores, debía considerarse el tipo de respuesta previo, la gravedad de la hepatopatía, el genotipo, la raza, si existía algún otro factor relevante como consumo de alcohol, índice de masa corporal, habilidad para tolerar el apego al tratamiento anterior, así como eficacia del tratamiento a considerar.

Las posibilidades de obtener una RVS en pacientes no respondedores a tratamiento antiviral previo, que reciben un nuevo esquema de PEG iFN+RBV son solamente del 10%, de manera que, volver a recibir este tratamiento no es una opción en pacientes no respondedores. La mayoría de los pacientes no respondedores a PEG IFN+RBV son GT1 y de éstos el GT1a. El polimorfismo de la IL28B con los genotipos menos favorables como C/T y T/T juegan también un papel importante en los pacientes no respondedores.

El conocer la respuesta viral rápida a la semana 4 de iniciado el tratamiento con PEG IFN+RBV fue un avance importante, ya que mientras más rápida es la respuesta con disminución o negativización de la carga viral, mejores son las posibilidades de obtener una RVS. Además esto sirvió de fundamento para el período de inducción en el tratamiento con Boceprevir (BOC) que es un inhibidor de proteasa (IP) de primera generación, señalando la semana 4 y semana 8 con valor pronóstico para RVS, tanto en pacientes (4) como en no respondedores⁵.

El GT1 representa 75% de los pacientes infectados por VHC en México, seguido de GT2 y GT3. Actualmente con la introducción del IP de segunda generación Simeprevir (SIM)^(6, 7) se sabe que la diferencia en respuesta al tratamiento antiviral en GT1 afecta negativamente a los pacientes con GT1a, especialmente si se utiliza la terapia triple con PEG IFN+RBV+Simprevir (PEG IFN+RBV+SIM), ya que un porcentaje importante de pacientes con GT1a puede ser portador de la mutación Q80K. Estas diferencias en respuesta antiviral con los tratamientos libres de PEG IFN se sobrepasan, ya que el porcentaje de éxito rebasa el 90%

IL28B

Desde hace tiempo se ha propuesto que los factores genéticos del huésped afectan la eficacia del tratamiento de la hepatitis C crónica. Estudios recientes del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés, Genome-Wide Associated Studies), han explorado este campo y han demostrado evidencia que polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) de la IL-28B fueron significativos al correlacionarse con la RVS de pacientes que fueron tratados con PEG IFN y RBV (8-10).

La determinación de la IL28B alelo rs12979860 fue identificado también como un factor pronóstico, de aclaramiento espontáneo y respuesta a la

terapia doble con PEG IFN y RBV, en aquellos pacientes que cursan con el genotipo asociado a buena respuesta C/C (8). Se identificó que los pacientes vírgenes a tratamiento que cursan con el GT C/C de IL28, tenían mayor elevación de ALT, mayor necroinflamación en la biopsia hepática, menores grados de fibrosis, así como menores grados de esteatosis y mejor evolución¹¹. Mientras que el alelo menor T se asoció con ausencia de respuesta y aumento de riesgo de progresión hacia la cronicidad.

Otro alelo de la IL28B que se ha asociado con mayor aclaramiento espontáneo del VHC, así como con mejor respuesta al tratamiento antiviral es el alelo rs8099917 T, confirmando la partición de la respuesta inmune innata en el aclaramiento del VHC. (12-14). Por otro lado existen diferencias étnicas en el aclaramiento espontáneo del VHC, la población caucásica puede ser hasta 5 veces más probable su recuperación de la infección en comparación con Afro Americanos. Los Hispanos y los Afro Americanos tienen menor probabilidad de responder al tratamiento antiviral para VHC que los Caucásicos^(15,16).

Solamente en los estudios iniciales del alelo rs12979860 se incluyó población Hispana, y se encontró que con menor frecuencia portan el Genotipo CC (34%) asociado con buena respuesta al tratamiento antiviral⁸, en comparación con Caucásicos (38%) y Afro-Americanos (16%). En los estudios del alelo rs8099917, que también está asociado a buena respuesta con el genotipo T solamente se ha incluido población Caucásica¹².

En México un estudio preliminar identificando el polimorfismo de la IL-28B, encontrando que el genotipo C/C de buen pronóstico se encontró en el 18% de los casos¹⁷. La posibilidad de identificar a los pacientes portadores de un alelo de riesgo, particularmente en homocigosis, en los cuales la respuesta al tratamiento doble sería casi nula, los haría candidatos para recibir nuevas terapias con antivirales directos. Debido a que en nuestro país, el alto costo de estos medicamentos limita su accesibilidad, la aplicación de la determinación de los alelos de la IL28B, seguirá siendo útil para administrar el tratamiento doble con PEG IFN y RBV.

El predictor más importante de respuesta durante la terapia antiviral con los antivirales directos es la disminución o negativización de la carga viral a la semana 4, el aclaramiento temprano del RNA-VHC es un fuerte predictor de RVS. Estudios que han valorado la cinética temprana del VHC han mostrado que los pacientes con el polimorfismo rs12979860 de la IL28B, tienen una disminución más rápida del RNA VHC en la primera fase, en las primeras 24 hrs después de iniciar tratamiento antiviral¹⁸.

FIBROSIS HEPÁTICA

En general, los pacientes que deben recibir tratamiento antiviral son los que tienen fibrosis avanzada $\geq F2$. Los pacientes que cursan con fibrosis leve no es urgente tratarlos, a menos que el paciente esté muy motivado y haya disponibilidad de los nuevos antivirales directos. Los pacientes con fibrosis avanzada, tienen con menos frecuencia RVS. Los pacientes con cirrosis hepática que pueden recibir tratamiento antiviral son los que están compensados, es decir aquellos con clasificación de Child-Pugh <6 puntos (A), debido a que el tratamiento con PEG IFN+RBV puede descompensar la enfermedad. Aquellos pacientes con puntuaciones mayores a 6, si están en programa de trasplante hepático pueden ser tratados en centros altamente especializados y la vigilancia debe de ser muy estrecha. Idealmente estos pacientes deben ser trasplantados sin infección por VHC, ya que el riesgo de recidiva de la hepatopatía pos trasplante es alto.

Los pacientes con F3F4 vírgenes a tratamiento que recibieron PEG IFN+RBV tuvieron RVS del 38%, mientras que los que recibieron PEG IFN+RBV+BOC por 48 semanas, 51% tuvieron RVS (4). El tratamiento con esta terapia triple debe extenderse por 48 semanas en estos pacientes. La RVS con terapia triple con Telaprevir (TLR) en pacientes cirróticos fue similar 53%¹⁹. La cantidad excesiva de píldoras y múltiples interacciones medicamentosas y el riesgo de descompensación de la hepatopatía, hacen de esta terapia una opción que puede ser difícil de manejar en cirróticos (ver terapia triple).

Los pacientes con cirrosis hepática han estado sub representados en los protocolos clínicos controlados con los antivirales directos, es la población que más requiere ser tratada, sin embargo la más difícil de manejar. El paciente con respuesta nula previa y cirrótico, es el que menores posibilidades tiene de responder con nuevas terapias. El estudio que representó la vida real en cuanto a pacientes cirróticos que recibieron tratamiento con los IP de primera generación fue el estudio francés CUPIC que incluyó solamente pacientes cirróticos y puso de manifiesto un 48% de efectos adversos serios, mayor supresión de médula ósea, mayor anemia grave, infecciones²⁰. La terapia con los IP de primera generación no es una buena elección en pacientes cirróticos, además de la cantidad de píldoras que debe de tomar el paciente y el riesgo de múltiples interacciones medicamentosas y de descompensación de la hepatopatía.

Con la disponibilidad del IP de segunda generación SIM^[6,7], recientemente aprobado por la FDA y el nucleósido inhibidor de polimerasa Sofosbuvir (SOF)²¹, y el advenimiento de nuevas moléculas en el futuro próximo²² los pacientes con fibrosis avanzadas e incluso descompensadas podrán tener mejores oportunidades de recibir tratamiento pre trasplante libre de interferón (ver terapias libres de interferón). La RVS con terapia triple con PEG+RBV+SIM en pacientes no cirróticos fue del 85% vs 65% en los pacientes F4. Las terapias combinadas SOF+SIM+RBV en Genotipo1 ofrece RVS superior al 90%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M et al. Peginterferon-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. Ann Intern Med 2004; 140:346-355.
- Muñoz L, Hepatitis C crónica por virus C. En: Muñoz L. Hepatología. Desde la Biología Molecular al Diagnóstico, Tratamiento y Prevención. 1a Ed. Mexico DF: McGraw-Hill, 2007:109-120.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Eng J Med 2002;347(13):975-981
- Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manss MP et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Eng J Med 2011; 364: 1195-206.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz EJ, Marcellin P, Vierling JM et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Eng J Med 2011; 364: 1207-17.
- Jacobson I, Dori GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients in chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST 1): a phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled trial. www.thelancet.com. Published online June 4, 2014. [http://dx.doi:10.1016/S0140-6736\(14\)60494-3](http://dx.doi:10.1016/S0140-6736(14)60494-3).
- Manns M, Marcellin P, Poordad F, De Araujo ESA, Buti M, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients in chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST 2): a randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial. www.thelancet.com. Published online June 4, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60538-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60538-9).
- Ge, D, Fellay, J, Thompson, A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature. 2009. 461: 399-40.
- Tanaka, Y, Nishida, N, Sugiyama, M. et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet. 2009. 41: 1105-110.
- Suppiah, V, Moldovan, M, Ahlensti, G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- and ribavirin therapy Nat Genet. 2009. 41: 1100-1104.
- Noureddin M, Wright EC, Alter HJ, Clark S, Thomas E et al. Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C infection: A longitudinal analysis. Hepatology 2013; 58: 1548-1557.
- Rauch A, Katalik Z, Descombes P. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: A genome-wide association study. Gastroenterology 2010; 138:1338-1345,
- Thio CL, Thomas CL. Interleukin 28b: A key piece of the hepatitis C virus recovery puzzle. Gastroenterology 2010; 138:1240-1243,
- Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28 and the control of hepatitis C virus infection, Gastroenterology; 2010; 139:1865-1876.
- Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, Rossaro L, Ankoma-Sey V et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in latino and non-latino withes with hepatitis C. N Eng J Med 2009; 360: 257-67.
- Hoofnagle JH, Wahed AS, Brown RS Jr et al. Early changes in hepatitis C virus (HCV) level in response to peginterferon and ribavirin treatment in patients with chronic HCV genotype 1 infection. J Infect Dis, 2009;199:1112-1120).

17. Sixtos-Alonso S, Avalos Martinez R, Dehesa-Violante M et al. Polymorphism (SNP) rs12979860 of IL28B in Mexican patients with chronic hepatitis C and its association with virological response to PEG-IFN alpha 2b and ribavirina J Hepatology 2011;54:S530-S531.
18. González SA, Keeffe EB. IL-28B as predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology & Hepatology 2011; 7 (6): 366-373.
19. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, Bisceglie AM, Reddy R et al. Telaprevir for untreated chronic hepatitis C infection. N Eng J Med 2011;364:2405.
20. Hezode Ch, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV cirrhosis in a multicentric cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) NCT01514890. J Hepatology, 2013;59(3):434-441.
21. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics. A randomized clinical trial. JAMA, 2013;310(8):804-811.
22. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. Liver International 2014.

HEPATITIS POR VIRUS C: TRIPLE TERAPIA

Dr. Daniel Ruiz Romero

Dr. Eduardo Negrete Carballo

Dr. Ignacio García Juárez

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila

INTRODUCCIÓN

Se estima que 160 millones de personas o 2.35% de la población a nivel mundial está infectada por el virus de la hepatitis C (VHC)¹. De manera regional se sabe que entre 7.3 y 8.8 millones de personas en la Unión Europea¹, y de 2.7 a 3.9 millones de sujetos en Estados Unidos se encuentran infectados². En México la prevalencia de la infección es de 1.4% y el genotipo 1b es el más común³.

Hasta el año 2011, a nivel global, el tratamiento estándar consistía en la combinación de Interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV), con tasas de respuesta viral sostenida de 40-50% para los pacientes infectados con genotipo 1 y de hasta 83% para genotipos 2 y 3 después de 24 a 48 semanas de tratamiento^(1, 2, 5, 6).

En el 2011 dos nuevos agentes antivirales: Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TVR) fueron aprobados para su uso en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA), en combinación cada uno con PEG-IFN y ribavirina RBV, como el nuevo tratamiento estándar para el genotipo 1 de hepatitis C, con un incremento sustancial en las tasas de Respuesta viral sostenida (RVS: RNA-VHC indetectable a los seis meses de terminado el tratamiento) del 70 al 80%^(1, 4).

Sin embargo, dado la gran intensidad de la investigación en búsqueda de fármacos con mejores posologías, disminución de los eventos adversos y mejores tasas de RVS, a finales del 2013 la FDA autorizó dos nuevos agentes terapéuticos: Sofosbuvir (SOF) y Simeprevir (SMV); las guías europeas de 2014 incluyeron además daclatasvir (DCV)¹ y las nuevas guías británicas²⁸ incluyeron faldaprevir (FDV).

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Para facilitar el conocimiento del mecanismo de acción de estas moléculas específicamente diseñadas contra el VHC describiremos brevemente las características virales y el ciclo de replicación del VHC. Éste es un RNA virus monocatenario, que pertenece a la familia de los flavivirus y cuyo genoma

codifica alrededor de 3000 aminoácidos. Aproximadamente 10 proteasas celulares y virales rompen esta gran poliproteína en diversos polipéptidos estructurales y no estructurales que participan en la replicación viral dentro de los hepatocitos; las proteínas estructurales consisten en dos glucoproteínas cubiertas que son blanco de la respuesta inmune del huésped y una proteína central que interactúa con los genomas virales para el ensamblaje del virus.

Las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B forman un complejo con el RNA viral para iniciar su replicación en la membrana citoplasmática, requiriendo de la interacción con el metabolismo de lipoproteínas y gotas lipídicas para su ensamblaje; además el virus puede evadir de muchas maneras la respuesta inmune del huésped^(4, 5).

- El **interferón** alfa es un potente inhibidor de la replicación del VHC que actúa estimulando los genes del huésped facilitando las funciones antivirales celulares. La forma pegilada (PEG-IFN), que permite su aplicación semanal, es parte esencial del tratamiento tanto dual (en combinación con RBV) como en el esquema triple (PEG-IFN+ RBV+ un agente antiviral directo). Debido a su naturaleza y diferentes mecanismos de acción el interferón alfa no se asocia a resistencia viral; sin embargo su falla terapéutica está relacionada con la interacción entre el VHC y la expresión de los genes estimulados por interferón^(1, 4). Los dos interferones disponibles son el Peg-interferón-a2a (dosis de 180 µg/semana) y el Peg-interferón-a2b (dosis de 1.5 µg/kg/semana).

- La **ribavirina (RBV)** es el otro componente clave de la terapia estándar dual y continua formando parte de los esquemas triples para genotipo 1. Actúa de manera sinérgica con el interferón alfa^(1, 4, 5) y, si bien se han postulado diversos mecanismos de acción, éstos no se conocen de manera precisa; sin embargo, su asociación a esquemas basados en interferón y en algunos esquemas libres del mismo permite obtener un aumento en las tasas de RVS.

Una proteasa crucial en la replicación del VHC en los hepatocitos es la proteasa de serina NS3-NS4A que, además de inducir la ruptura enzimática e iniciar la replicación viral, tiene otras 2 acciones importantes:

- 1). Impide la fosforilación y activación del factor regulador 3 del interferón el cual induce la expresión de interferón beta (inductor de la respuesta antiviral celular).
- 2). Reduce la producción de interferón gamma que se traduce en disminución de la respuesta inflamatoria hepática y persistencia de la infección viral.

Por lo anterior, la inhibición de la proteasa de serina NS3-NS4A bloquea la replicación del VHC y potencialmente restablece las vías de supresión viral mediadas por interferón. Los péptidos derivados de la ruptura mediada por esta proteasa son inhibidores competitivos de esta enzima y con base a

este principio se diseñaron los primeros AAD o agentes antivirales de acción directa (DAA por sus siglas en inglés) que actúan como peptidomiméticos con actividad específica contra NS3-NS4A (inhibidores de proteasa: IP), Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TVR).

- **Boceprevir (VICTRELIS®)** es el único IP disponible en México. Se administra como triple terapia en combinación con PEG-IFN y RBV a una dosis de 800 mg (4 cápsulas de 200 mg) 3 veces al día (intervalo de 7-9 horas con los alimentos) durante 24 a 44 semanas. Siempre se inicia después de una fase de inducción ("lead in") de 4 semanas de PEG-IFN y RBV. Debe suspenderse si a la semana 12 el HCV-RNA del VHC es ≥ 100 UI/ml o si permanece detectable a las 24 semanas de tratamiento (1, 7, 8). La Figura 1 muestra el esquema actual de uso del BOC.

- **Telaprevir (INCIVEK®)** se maneja en dosis de 750 mg tres veces al día con los alimentos (que contenga al menos 20 g de grasa) combinado con PEG-IFN y RBV durante 12 semanas; posteriormente se continuará con 12 a 36 semanas de tratamiento con terapia dual o bien suspenderse de acuerdo a la respuesta viral obtenida (PEG-IFN y RBV) (1, 6, 7). La Figura 2 muestra el esquema actual con TVR.

Una segunda generación de IP está siendo actualmente evaluada en ensayos clínicos. Entre estos se incluyen los IP lineal no covalentes faldaprevir (FDV), asunaprevir (ASV), sovaprevir/ACH-1625 y el GS-9451; los IP macrocíclicos no covalentes P3-P1 simeprevir (SMV), danoprevir/ RG7227/ITMN-191 (DNV), ABT-450, y el GS-9256; además del IP macrocíclico no covalente P4-P2 vaniprevir/MK-7009.

Todos ellos se caracterizan por una actividad potente contra el genotipo 1 en el modelo del replicón del VHC, con una eficacia al menos similar a las de BOC y TVR traducida en un descenso de 3.5 a 4.5 log UI/ml en el HCV-RNA cuando se administran como monoterapia durante algunos días y, a diferencia de BOC y TVR, no tienen la reactividad química para unirse covalentemente a sus blancos terapéuticos, lo que representa una mejor tolerabilidad. Además, estos fármacos pueden administrarse sólo una o dos veces al día lo que facilita el apego al tratamiento.

La tasa de resistencia generalmente es baja, aunque mutaciones de la Arg155 producen resistencia cruzada a todos los inhibidores de primera generación y las mutaciones de la Val36 o Thr54 producen resistencia a los IP de unión covalente y las mutaciones de la Asp168 producen resistencia a los IP no covalentes lineales o macrocíclicos. Una desventaja de estos fármacos es que no son activos contra el genotipo 3 del VHC.

- Específicamente, el **faldaprevir (FDV)** (Boehringer-Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Alemania) es un IP de la NS3/4A, que se empleó por vía oral una vez al día en estudios Fase 3, tiene actividad contra los genotipos 1, 4, 5 y 6. El Faldaprevir fue recientemente incluido en los esquemas de tratamiento en el Reino Unido²⁸, como se comentará más adelante.

El estudio SILEN-C1²⁹ evaluó la combinación de Faldaprevir una vez al día a dosis de 120 y 240 mg con PEG-IFN/RBV durante 24 semanas y lo comparó contra 48 semanas de tratamiento de PEG-IFN/RBV en pacientes con genotipo 1 sin terapia previa. Se logró una RVS en 92% de los casos con las 24 semanas de tratamiento, respecto a 90% en el grupo de 48 semanas. El estudio SILEN-C2 evaluó el mismo esquema en sujetos tratados previamente con PEG-IFN/RBV³⁰.

Ambos estudios demostraron que la fase de inducción o lead-in no mejora la eficacia para lograr la RVS, pero en SILEN-C2 de los respondedores parciales y nulos durante esta fase sólo el 40% lograron RVS después de 24 semanas de tratamiento, comparado contra 72% de los que lograron RVS tras 48 semanas.

La terapia guiada por respuesta del estudio SILEN-C1, favoreció al tratamiento durante 24 semanas con faldaprevir 240 mg al día y PR sin necesidad de una terapia de consolidación con PEG-IFN/RBV en los casos en que el HCV-RNA se encontrara debajo del límite inferior a la semana 4 e indetectable de la semana 8 a la 20. En este estudio se sugirió que la dosis aprobada de faldaprevir podía ser tratamiento previo³¹. Aquellos sujetos que lograban RVR y la mantenían hasta la semana 12 recibieron sólo 24 semanas de tratamiento, contra 48 semanas en aquellos que no cumplían este criterio.

Las tasas de RVS fueron similares, de 67 y 74% a las 12 y 24 semanas y no fueron estadísticamente significativas; esto posiblemente se debió al desequilibrio en el genotipo IL28B aunque no fue probado en este estudio pues su significado no se conocía al momento de su conducción. Estos resultados apoyan ensayos de evaluación fase 3 para confirmar si 12 semanas de terapia triple faldaprevir+ PEG-IFN/RBV son suficientes en este grupo de enfermos³¹.

Como fue previamente mencionado, la FDA aprobó recientemente dos nuevos AAD que ahora son considerados por las nuevas guías norteamericanas² como el nuevo estándar de tratamiento. Estos incluyen simeprevir y sofosbuvir. Por otro lado la Agencia Europea de Medicina (EMA, por sus siglas en inglés) aprobó daclatasvir como AAD, por lo cual las últimas guías europeas la incluyen en el triple tratamiento de algunos genotipos¹.

- El **sofosbuvir (SOVALDI®)** es un profármaco y un análogo de la mononucleótido monofosfato que inhibe la polimerasa de la NS5B funcionando como un finalizador de la cadena de transcripción^(9,10). El Sofosbuvir administra por vía oral en una dosis de 400 mg (un comprimido) por día. En la actualidad, no se puede emitir ninguna recomendación de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal estadios 4 y 5 (tasa de filtración glomerular estimada <30 ml / min/1.73m²) debido que existe un incremento en la exposiciones del metabolito predominante de hasta 20 veces^(1,2).
- La **polimerasa de NS5B** dependiente de RNA es la enzima responsable de la síntesis del genoma de VHC (4). Los inhibidores de esta molécula

se clasifican en dos grupos: inhibidores nucleós(t)idos e inhibidores NO nucleós(t)idos. Los análogos nucleós(t)idos tienen como blanco el sitio catalítico de la enzima NS5B, incorporándose como sustratos a la misma y occasionado el fin prematuro de la cadena de replicación. Requieren 3 pasos de fosforilación para convertirse en la forma activa. Estos agentes cuentan con una eficacia similar contra los diferentes genotipos del VHC y una alta barrera genética para la emergencia de resistencia; la mutación primaria que disminuye la susceptibilidad a este grupo de fármacos es la NS5B S282T28.

El prototipo de este grupo de antivirales es el sofosbuvir^(4, 9). Este fármaco ha mostrado excelentes resultados en varios ensayos clínicos (FISSION, NEUTRINO & ELECTRON) que evalúan tratamientos con y libres de PEG-IFN, con tasas de RVS mayores del 90% para genotipos 1, 2, 3 y 4 con esquemas de al menos doce semanas^(10,11) en sujetos sin terapia previa. Se obtuvieron Tasas de RVS similares con la combinación de SOF + RBV por 12 semanas en los pacientes con genotipo 2 sin cirrosis y que no son elegibles para el uso de PEG-IFN en los estudios FUSION & POSITRON^(10,13).

En pacientes con genotipo 3, la combinación de SOF + RBV por 24 semanas de tratamiento obtuvo RVS cercana al 90% en el proyecto clínico VALENCE¹³. Además, la combinación de SOF + RBV por 24 semanas permite tasas similares de RVS en aquellos pacientes infectados por el genotipo 1 con fibrosis leve a moderada y con factores tradicionalmente asociados a mal pronóstico para RVS incluyendo: raza negra, mayor índice de masa corporal (IMC), alta carga viral basal y polimorfismos de interleucina 28B diferentes del CC¹⁴. Los efectos adversos más frecuentes del SOF son: cefalea, fatiga, insomnio, náusea, erupción cutánea y anemia^(9,10).

El SOF ha sido evaluado en el escenario de recurrencia del VHC postrasplante hepático con buenos resultados y sin interacción farmacológica significativa con ciclosporina o tacrolimus, lo que permite su uso sin necesidad de ajuste de dosis del inhibidor de calcineurina (una de las principales limitaciones de los IP de primera generación). Asimismo, no tiene interacciones significativas con los antirretrovirales más frecuentemente utilizados, por lo que es prometedor en los pacientes coinfecctados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con el virus de la hepatitis B (VHB), a lo anterior, se agrega su alta barrera genética para la resistencia secundaria a mutaciones, lo que apoya su uso como tratamiento combinado o de rescate^(9,10).

- El **simeprevir (OLYSIO™)** es un IP de la NS3/4A de “segunda generación” que actúa como inhibidor no covalente competitivo macrocíclico y tiene actividad principalmente contra genotipo 1, alguna contra genotipos 2, 4 al 6, pero NO contra genotipo 3^(3,4). Pertenece al grupo de IP macrocíclicos no covalentes P3-P1 y su mecanismo de acción es similar a los IP de primera generación. Cuenta con las grandes ventajas una sola toma al día y una menor tasa de anemia que el resto de los IP aprobados. Es importante recalcar que la eficacia es menor en los sujetos infectados con el genotipo 1a, debido a la presencia de la mutación Q80K cuya prevalencia en los Estados Unidos es

alta (34% en genotipo 1a). En nuestro medio aún no se conoce la prevalencia de esta mutación y las implicaciones que esta pueda tener para el uso de SMV en la población mexicana.

- El **Simeprevir** se administra a una dosis de 150 mg (una cápsula) por día. Aun ni se cuenta con recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh clase B o C, ya que es éstos (sobre todo en los pacientes Child-Pugh C) existe un aumento en sus concentraciones séricas que podría estar asociada con mayor frecuencia de reacciones adversas.

El estudio fase IIb PILLAR evaluó la administración diaria de simeprevir en diferentes dosis por 12 vs 24 semanas en combinación con PEG-IFN/RBV por 24 vs 48 semanas contra la administración de PEG-IFN/RBV durante 48 semanas, en sujetos con genotipo 1 sin terapia previa. Se obtuvo una tasa global de RVS de 83% y del 88-97% en los que fueron elegibles para un esquema acortado (24 semanas: 12 semanas de triple terapia y 12 semanas de PEG-IFN/RBV). El 94.97% lograron carga indetectable a las 24 semanas de tratamiento con el esquema con SMV en comparación con el 82% en el grupo asignado a PEG-IFN/RBV.

El estudio ASPIRE demostró que SMV, administrado 150 mg una vez al día, es eficaz, seguro, con alta efectividad y bien tolerado y que en la mayoría de los casos el tratamiento puede acortarse a 24 semanas en los pacientes respondedores parciales o no respondedores. Además, se observaron, tasas de RVS24 (respuesta viral sostenida a las 24 semanas de finalización del tratamiento) del 60% en aquellos genotipos 1 con Metavir F3 o F4, comparado contra la terapia dual con PEG-IFN/RBV en la que fue del 20%.

El ensayo aleatorizado fase 3, doble ciego y controlado con placebo QUEST-1 evaluó la combinación de SMV+ PEG-IFN/RBV en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 vírgenes a tratamiento y demostró una tasa de RVS12 (respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalización del tratamiento) del 80%. La mejor tasa de respuesta se obtuvo en los pacientes con polimorfismo C/C de la IL-28B, Metavir F0-F2 y en genotipo 1b¹⁵.

Por otro lado el ensayo QUEST-2 demostró que con la combinación de SMV+PEG-IFN alfa 2a o 2b y RBV se obtienen mejores tasas de RVS a las 12 semanas que con la combinación de PEG-IFN alfa 2a o 2b + RBV y placebo (81% en grupo de SMV vs 50% en grupo placebo).

Nuevamente, los resultados aumentan en aquellos con polimorfismo CC de la IL-28B y con el uso del PEG-IFN 2a, y son similares en los genotipos 1a o 1b¹⁶. Estos resultados analizados en conjunto demuestran que el SNV tiene alta eficacia y buena seguridad, ofreciendo un régimen más sencillo. Debido a la alta tasa de respuesta virológica rápida (RVR) y la mayor probabilidad de lograr RVS en los pacientes que logran RVR que se presentó con simeprevir en QUEST-1 y QUEST-2 los autores concuerdan en que no es necesario el tratamiento guiado por respuesta y que todos los pacientes sean tratados

con esquemas con SMV por no más de 24 semanas¹⁶.

El estudio PROMISE 3 evaluó la administración durante 48 semanas de SMV + PEG-IFN/RBV en sujetos con genotipo 1 y recaída a un tratamiento previo basado en interferón. El 92.7% de los pacientes cumplieron criterios para acortar tratamiento a 24 semanas y el 86.5% logró tasas de RVS12.

El último estudio importante, que aún continúa llevándose a cabo, es un ensayo fase 2a aleatorizado y abierto, en el que se evalúa la combinación de SMV 150 mg al día con SOF con o sin RBV durante 12 a 24 semanas^[9,17]. Se dividió en dos cohortes: la cohorte 1 que evaluó no respondedores a tratamiento previo con PEGIFN/RBV con Metavir 0 a 2 y mostró tasas de RVS12 de 96 y 93% en sujetos tratados con y sin ribavirina durante 12 semanas; mientras que en los pacientes tratados durante 24 semanas las tasas de RVS 12 fueron de 79.3 y 93% con o sin ribavirina, respectivamente.

En cuanto a la cohorte 2 (pacientes vírgenes y no respondedores con fibrosis grados 3 y 4) sólo se conocen los resultados de las tasas de RVS 4 (respuesta viral sostenida a las 4 semanas de finalización del tratamiento), que oscilan entre 93 y 100%.

En todos estos estudios los efectos adversos más comunes asociados a SMV son fatiga, cefalea, fiebre y síntomas similares a influenza, además de hiperbilirrubinemia transitoria debido a la inhibición de los transportadores OATP1B1 y MRP2^[9, 15-17].

- El **daclatasvir (DCV)**, es el prototipo de los inhibidores de la NS5A que cuenta con actividad contra varios genotipos y una resistencia baja, especialmente para genotipo 1a. La NS5a es una proteasa dimérica multifuncional que participa en la replicación y ensamblado viral que tiene 3 dominios: dominio I (aminoácidos 1-213), dominio II (aminoácidos 250-342) y dominio III (aminoácidos 356-447). Los inhibidores de la NS5A se unen al dominio I y suprimen la síntesis del RNA viral. El DCV se administra por vía oral a dosis de 60 mg (una tableta) al día.

El estudio fase IIb COMAND-1 evaluó la combinación de DCV + PEG-IFN alfa 2a + RBV en pacientes sin tratamiento previo con genotipos 1 y 4. Se obtuvieron tasas de RVS12 del 87% en aquellos con subtipo 1b y RVS12 del 58% en los con subtipo 1a (24a).

Por otro lado, un estudio japonés empleó la terapia combinada de DCV + PEG-IFN alfa 2a + RBV en pacientes sin terapia previa, así como no respondedores y respondedores parciales con genotipo 1, a dosis de 10 y 60 mg. Las tasas de RVS24 en los grupos que incluyeron DCV fueron de 89 y 100% (de acuerdo a la dosis) en comparación con 75% de los que recibieron PEG-IFN/RBV + placebo. La falla virológica fue más frecuente en los no respondedores previos, con tasas de RVS24 de 50% y 78% en los grupos de 10 mg y 60 mg de DCV, respectivamente (24b).

El DCV se encuentra en estudio en un ensayo Fase III del programa UNITY, en el que forma parte de un régimen oral de 3AAD (daclatasvir/asunaprevir/ BMS-791325) con dosis fija combinada dos veces al día. Las poblaciones de estudio incluyen: no cirróticos sin terapia previa, cirróticos no tratados y pacientes con falla terapéutica.

Por otro lado, el DCV se está evaluando en combinación con sofosbuvir en pacientes con necesidades terapéuticas aún no satisfechas: pacientes pre y postrasplantados, coinfectados con VIH/VHC e infección por genotipo 3 como parte de la Fase III del Programa ALLY.

En enero de 2014 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) validó la solicitud de comercialización de la compañía farmacéutica para el uso de DCV en combinación con otros agentes para el tratamiento de adultos con VHC y con enfermedad hepática compensada, incluyendo los genotipos del 1 al 4, y esta aplicación se encuentra en revisión acelerada.

Además, la combinación de DCV y asunaprevir (ASV) está bajo revisión prioritaria por la Agencia de dispositivos médicos y farmacéuticos de Japón para pacientes con genotipo 1b que se clasifican como no elegibles o intolerantes a interferón o que no respondieron a la combinación de interferón y ribavirina.

Un estudio publicado recientemente²⁵ mostró que en 211 pacientes la administración oral una vez al día de daclatasvir más sofosbuvir obtuvo tasas altas de RVS en pacientes infectados con los genotipos 1 a 3 del VHC, incluyendo pacientes sin respuesta a tratamiento previo con telaprevir o boceprevir.

Además, la combinación de daclatasvir y asunaprevir (un inhibidor NS3) consiguió RVS de hasta el 90 por ciento en un amplio espectro de pacientes con hepatitis C genotipo 1b, según el ensayo clínico de fase III 'Hallmark-dual' de Bristol-Myers Squibb. Los resultados del estudio mostraron que con un régimen de 24 semanas se obtiene RVS del 90 por ciento en los pacientes sin terapia previa, de 82 por ciento en no respondedores a PEG-INF + RBV y en enfermos no elegibles o intolerantes a éstos fármacos. Dentro de estas poblaciones se incluyeron a pacientes con y sin cirrosis y se demostró que esta combinación en general es bien tolerada.

¿A QUIÉN TRATAR AHORA Y EN QUIEN PUEDE DIFERIRSE LA TERAPIA?

El beneficio de lograr una RVS (definida como HCV-RNA indetectable después de 24 semanas o 6 meses pos tratamiento) es contundente. La selección de los pacientes es parte importante del proceso y es esencial para el éxito terapéutico.

Los factores sociales, económicos, laborales y culturales influyen en los pacientes para decidir someterse a un tratamiento; por ello el proporcionar la

Tabla 1. Indicaciones de los sujetos candidatos a recibir tratamiento antiviral para VHC

- Edad igual o mayor a 18 años
- Niveles séricos detectables de RNA VHC
- Biopsia hepática con hepatitis crónica y fibrosis significativa (grado 2 o 3)
- Cirrosis hepática compensada (Child Pugh 5-6 puntos sin historia de hemorragia, ascitis o encefalopatía)
 - Sin alteraciones hemáticas y bioquímicas que impidan el uso de PEG-IFN o RBV
 - Sin contraindicaciones
 - Paciente motivado que comprenda el tratamiento y sus implicaciones

Tabla 2. Características por laboratorio de candidatos a tratamiento de VHC

- Bilirrubina sérica < 1.5 mg/dl
- INR < 1.5
- Albúmina > 3.4
- No ascitis, encefalopatía o hemorragia variceal
- Hb > 12, neutrófilos > 1500 y Plaq > 75000

Tabla 3. Factores de mal pronóstico para lograr RVS en pacientes con VHC genotipo 1 tratados con triple terapia con boceprevir o telaprevir

Factores mayores

- Carga viral basal elevada (RNA-VHC >800,000 IU/ml)
- Presencia de fibrosis avanzada o cirrosis
- Polimorfismo adverso de IL-28B (CT/TT)
- Respondedor nulo a tratamiento previo
- Reducción <1 log₁₀ UI/ml de RNA VHC después de la fase de inducción con PEG-IFN y RBV de 4 semanas (principal factor).

Factores menores

- Edad (>40-45 años)
- Raza negra
- Genotipo 1a
- Índice de masa corporal >30
- Presencia de Diabetes Mellitus tipo 2
- Respuesta parcial a tratamiento previo

información respecto al esquema terapéutico propuesto, el compromiso y la colaboración activa del paciente son fundamentales para lograr un adecuado apego a los fármacos y optimizar la posibilidad de lograr la RVS. Para iniciar tratamiento el paciente debe de tener documentada la infección por VHC (HCV-RNA por reacción en cadena de la polimerasa, con la técnica más sensible que se tenga disponible en el medio) y no tener contraindicaciones para tratamiento ni comorbilidades graves como se mencionan en las TABLAS 1 y 2^[6, 18].

Los pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A y que nunca hayan presentado hemorragia asociada a hipertensión portal, ictericia, ascitis o encefalopatía) son los que potencialmente se pueden beneficiar de manera mediana de lograr RVS, pero desafortunadamente, éste grupo ha sido el menos estudiado y cursan con más eventos adversos y menores tasas de respuesta viral.

Por lo contrario los pacientes asintomáticos y con mínima fibrosis son más susceptibles a lograr una RVS⁶. Así un paciente con mínima o nula fibrosis,

pero con varios factores de mal pronóstico, podría esperar a la aprobación de nuevos agentes; en tanto que un paciente con fibrosis avanzada o cirrosis compensada no podría esperar mucho tiempo sin recibir tratamiento^[1, 6, 7, 28].

En cuanto a los pacientes con genotipo 1 que serán sometidos a triple terapia con boceprevir o telaprevir, se han propuesto diversos factores predictores de menor respuesta al tratamiento con inhibidores de proteasa, los cuales se agrupan en criterios mayores y menores como muestra la TABLA 3^[8, 18]:

Sin embargo, los esquemas basados en PEG-IFN y en combinación con RBV también cuenta con otras limitantes como son el embarazo (contraindicación absoluta) o la insuficiencia renal avanzada (en este caso el uso de RBV solo se recomienda en centros con gran experiencia).

Por otro lado los pacientes NO elegibles para interferón son aquéllos que cumplen con una o varias de las siguientes características^[1, 2, 18, 28]:

- Intolerancia a interferón
- Hepatitis autoinmune u otras enfermedades autoinmunes
- Hipersensibilidad al PEG-interferón o cualquiera de sus componentes
- Hepatopatía descompensada (Child-Pugh ≥7)
- Depresión grave no tratada
- Neumopatía o cardiopatía descompensadas.
- Alteraciones basales de laboratorio: <1500 neutrófilos totales, < 90000 plaquetas o hemoglobina < 10g/dl

Además, dentro de las contraindicaciones generales para el uso de BOC y TVR se encuentran las siguientes^[1, 6, 8, 18]: hipersensibilidad clínica a BOC/TVR o a cualquiera de sus ingredientes, hepatitis autoinmune, coinfección por hepatitis B, hepatopatía descompensada, embarazo y co-administración con medicamentos que son altamente dependientes del citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5) para su metabolismo o para aquellos cuya elevación de la concentración plasmática está asociado con eventos graves y/o que representan riesgo considerable (midazolam, amiodarona, bepridil, derivados de la ergotamina, flecaínila, pimozida, propafenona y quinidina).

NUEVOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA VHC GENOTIPO 1

Es importante reconocer que con la publicación de las nuevas guías europeas y norteamericanas de 2014 se rompe el paradigma establecido en cuanto al tratamiento estándar^[1, 2, 28]. En nuestro país, y en concordancia con las guías latinoamericanas (Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado o ALEH)⁽¹⁸⁾, las guías europeas (European Association for the Study of the Liver o EASL por sus siglas en inglés) publicadas en diciembre de 2013⁽²⁴⁾ y las guías de la OMS recientemente publicadas²⁶, así como con la aprobación por nuestro órgano regulatorio COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) el esquema recomendado para este grupo de pacientes debe incluir la triple terapia con BOC+PEG-IFN+RBV, sin embargo, dado su alto costo, eventos adversos

y poco acceso a la población, la terapia dual con PEG-IFN y RBV puede emplearse como esquema de primera línea, reservando el uso de la triple terapia en donde esté accesible y en centros en los que se cuente con especialistas calificados para su uso (ver detalles más abajo).

En la Tabla 4 se resumen los fármacos empleados en diferentes países para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC así como las dosis habitualmente empleadas y el ajuste de acuerdo a la función renal.

Como parte fundamental de la difusión de la información y sin poder hacer uso de los esquemas que incluyan SOF, SMV, DCV o FDV (no disponibles ni autorizados para su uso en México), describimos en los siguientes párrafos las recomendaciones de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD, por sus siglas en inglés) y de la EASL publicadas en enero y abril de 2014, respectivamente:

Las guías de la AASLD, EASL y británicas publicadas este año^(1, 2, 28) establecen los siguientes esquemas de tratamiento para genotipo 1:

- En pacientes elegibles para interferón y vírgenes a tratamiento, se recomienda la administración de sofosbuvir 400 mg al día + ribavirina con dosis basada en el peso (1,000 mg en quienes pesan menos de 75 kg o 1,200 mg en quienes tienen un peso \geq 75 kg, dividida en 2 dosis al día) + PEG-IFN subcutáneo una vez a la semana durante 12 semanas y sin importar el subtipo^(1, 2).
- Una alternativa de tratamiento en sujetos vírgenes elegibles para interferón con genotipo 1b o con genotipo 1a en quienes NO se detecte el polimorfismo Q80K, consiste en la administración de triple terapia con simeprevir 150 mg al día + PEG-IFN + RBV (ajustada al peso) durante 12 semanas, seguido de PEG-IFN + RBV por 12 semanas más (esquema de 24 semanas en total)^(1, 2).
- En pacientes NO elegibles para interferón y vírgenes a tratamiento, se recomienda la administración de sofosbuvir 400 mg al día + simeprevir 150 mg al día \pm ribavirina basada en el peso durante 12 semanas y sin importar el subtipo^(1, 2). Aunque parece que agregar ribavirina no confiere mayores beneficios, si se recomienda su uso en pacientes con predictores de pobre respuesta, sobre todo no respondedores previos y cirróticos¹.
- La combinación de sofosbuvir 400 mg al día más ribavirina (ajustada por peso) durante 24 semanas es una alternativa terapéutica en sujetos NO elegibles para interferón^(1, 2), pero su eficacia es menor que la combinación simeprevir con sofosbuvir, sobre todo en sujetos cirróticos².
- Las guías EASL de 2014 proponen la combinación de PEG-IFN subcutáneo una vez a la semana + ribavirina con dosis basada en el peso (1,000 mg en quienes pesan menos de 75 kg o 1,200 mg en quienes tienen un peso \geq 75 kg, dividida en 2 dosis al día) + daclatasvir 60 mg al día durante 24 semanas en pacientes que estén infectados por el subtipo 1b.

Se sugiere administrar DCV con PEG-IFN y RBV por las primeras 12 semanas y continuar sólo con PEG-IFN y RBV por 12 semanas más en aquellos que negativizan la carga viral a las 4 semanas y permanece indetectables a la semana 10; en caso contrario debe continuarse el triple esquema con daclatasvir por las siguientes 12 semanas y así completar 24 semanas¹.

- Las guías EASL de 2014 también proponen la combinación de sofosbuvir 400 mg al día + daclatasvir 60 mg al día durante 12 semanas en sujetos vírgenes a tratamiento o 24 semanas en aquellos ya tratados anteriormente, incluyendo BOC o TVR. Se sugiere agregar RBV sólo en caso de pacientes con predictores de pobre respuesta, sobre todo los no respondedores previos y los cirróticos¹.
- Las guías británicas de 2014 también proponen la administración de faldaprevir 120 mg al día durante 12 semanas y posteriormente la combinación de PEG-IFN 2a subcutáneo una vez a la semana + ribavirina con dosis basada en el peso (1,000 mg en quienes pesan menos de 75 kg o 1,200 mg en quienes tienen un peso \geq 75 kg, dividida en 2 dosis al día) durante 24 semanas en sujetos vírgenes a tratamiento con genotipos 1a o 1 b, o 48 semanas bajo tratamiento guiado por respuesta²⁸.
- En pacientes NO respondedores a tratamiento previo con interferón y ribavirina (sin inhibidor de proteasa) se recomienda el retratamiento durante 12 semanas con sofosbuvir 400 mg al día + simeprevir 150 mg al día \pm ribavirina con dosis ajustada al peso, sin importar el subtipo ni la elegibilidad para interferón.
- En pacientes NO respondedores a tratamiento previo con interferón y ribavirina y un inhibidor de proteasa (BOC o TVR) el esquema de elección es triple terapia con SOF 400 mg/d + PEG-IFN + RBV ajustada al peso por 12 semanas seguido de 12 semanas de Peg-IFN + RBV.
- Una alternativa de tratamiento en pacientes con genotipo 1 no respondedores a tratamiento previo con interferón y RBV con o sin inhibidor de proteasa y elegibles para interferón, sin importar el subtipo, es la administración de sofosbuvir 400 mg/d + PEGIFN + RBV ajustada al peso durante 12 semanas, seguido de PEG-IFN+RBV 12 semanas más, sin importar el subtipo.
- En pacientes con genotipo 1 no respondedores a tratamiento previo con interferón y RBV con o sin inhibidor de proteasa y NO elegibles para interferón se sugiere Sofosbuvir 400 mg/d + RBV ajustada al peso por 24 semanas.

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GENOTIPO 1 EN MÉXICO:

Como en nuestro país no contamos con sofosbuvir, simeprevir, faldaprevir o daclatasvir, ni han sido aprobados para su uso en nuestro medio, debemos considerar los siguientes esquemas^(18, 24, 26):

- En pacientes elegibles para interferón y vírgenes a tratamiento la terapia Dual con PEG-IFN + RBV ajustada a peso por 48 semanas debe ser considerada como terapia de primera línea en caso de no tener acceso a Boceprevir o no contar con especialistas capacitados para el uso de la triple terapia.

- En pacientes elegibles para interferón y vírgenes a tratamiento, se recomienda la administración de peginterferón subcutáneo una vez a la semana + ribavirina con dosis basada en el peso (1000 mg en quienes pesan menos de 75 kg o 1200 mg en quienes tienen un peso \geq 75 kg, ambos divididas en 2 dosis al día) durante 4 semanas, seguido de la adición de boceprevir 800 mg tres veces al día; si el paciente tiene carga viral indetectable a las 8 y 24 semanas de tratamiento deberá recibir sólo 24 semanas de triple tratamiento con boceprevir para un total de 28 semanas de tratamiento.

En el caso de que la carga viral sea detectable a las 8 semanas pero indetectable a las 12 y 24 semanas, la triple terapia debe continuarse hasta las 36 semanas y después agregar 12 semanas más de tratamiento con PEG-IFN/RBV para un total de 48 semanas. Cuando la carga viral es detectable a las 12 semanas pero indetectable a las 24 semanas el tratamiento triple debe continuarse hasta 48 semanas en total (4 semanas de inducción y 44 de triple esquema). (Figura 1)

- Los pacientes elegibles para interferón y vírgenes a tratamiento, si tienen polimorfismo CC de IL-28B, carga viral basal $<$ 400,000 UI/ml y logran RVR tras 4 semanas de tratamiento, son candidatos a continuar sólo con la terapia dual con PEG-IFN/RBV y considerar, de manera individualizada (tolerancia, eventos adversos) la posibilidad de detener el esquema a las 24 semanas de tratamiento²⁴.
- Pacientes con cirrosis compensada y respondedores nulos o parciales a tratamiento previo deberán recibir un curso completo de 48 semanas de tratamiento; es decir 4 semanas de peginterferón subcutáneo más ribavirina, seguido de 44 semanas de triple terapia con boceprevir.

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA VHC GENOTIPO 2

En las guías publicadas este año^{1, 2, 28} se establece el siguiente esquema de tratamiento para genotipo 2:

- En pacientes vírgenes a tratamiento sin importar si son o no elegibles para interferón se recomienda la administración de sofosbuvir 400 mg al día + ribavirina ajustada al peso durante 12 semanas.
- En pacientes NO respondedores a tratamiento previo con interferón y ribavirina, se recomienda el retratamiento durante 12 semanas con sofosbuvir 400 mg al día + ribavirina con dosis basada en el peso, y deberá considerarse el extender a 16 o 20 semanas en cirrosis compensada.

- Una alternativa de tratamiento para estos pacientes y si son elegibles para PEG-IFN, consiste en la combinación de sofosbuvir 400 mg al día + RBV con dosis basada en el peso + PEG-IFN durante 12 semanas. Las guías EASL 2014 también recomiendan este manejo en cirróticos y en los tratados previamente¹.

ESQUEMA DE MANEJO PARA PACIENTES CON GENOTIPO 2 EN MÉXICO^(18, 24, 26)

- El tratamiento estándar para sujetos vírgenes con genotipo 2 continúa siendo la combinación de interferón subcutáneo una vez a la semana (interferón-a2a a dosis de 180 µg/semana o interferón-a2b a dosis de 1.5 µg/kg/semana) más ribavirina (RBV) 800 mg al día dividida en dos dosis por 24 semanas.

Sin embargo en pacientes con factores de riesgo que se asocian a menor respuesta como fibrosis avanzada o cirrosis, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, esteatosis hepática, síndrome metabólico o aquellos con un índice de masa corporal \geq 25 kg/m², la dosis de RBV debe ajustarse según el peso, a razón de 15 mg/kg/día (1) y considerar de acuerdo a la cinética viral durante el tratamiento la potencial prolongación a 48 semanas.

- En pacientes cirróticos con genotipo 2, aquellos que no lograron RVR (carga indetectable a las 4 semanas) con factores de baja respuesta ya descritos y los que sufrieron recaída después de un régimen dual previo, el tratamiento con PEG-IFN y RBV debe administrarse por 48 semanas^(1, 7).

Con el tratamiento dual se logra una tasa de RVS de 70-85% en aquellos vírgenes a tratamiento y un 55-60% en aquellos previamente tratados. Además, los pacientes con G2 tienen una mayor tasa de respuesta al tratamiento de IFN-PEG y RBV que aquellos con genotipo 3^(1, 7).

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA VHC GENOTIPO 3

En las guías publicadas este año^{1, 2, 28} se establece el siguiente esquema de tratamiento para genotipo 3:

- En pacientes vírgenes a tratamiento con genotipo 3 sin importar si son o no elegibles para interferón se recomienda la administración de sofosbuvir 400 mg al día + ribavirina con dosis basada en el peso durante 24 semanas^(1, 2). Este es el mismo esquema de retratamiento para aquellos no respondedores a un régimen dual (PEG-IFN+RBV) previo².
- Una alternativa de tratamiento en sujetos vírgenes con genotipo 3 y elegibles para interferón es la administración de sofosbuvir 400 mg al día + ribavirina ajustada al peso + PEG-IFN subcutáneo una vez a la semana, durante 12 semanas. Esta combinación es subóptima en cirróticos ya tratados¹.

- Al igual que con el genotipo 1, las guías EASL de 2014 también proponen la combinación de sofosbuvir 400 mg al día + daclatasvir 60 mg al día durante 12 semanas en sujetos vírgenes a tratamiento o 24 semanas en aquellos ya tratados anteriormente. Igualmente se sugiere agregar RBV sólo en caso de pacientes con predictores de pobre respuesta, sobre todo los no respondedores previos y los cirróticos¹.

- Al igual que pacientes con genotipo 2 no respondedores, la alternativa de tratamiento para sujetos con genotipo 3 no respondedores a tratamiento dual previo y que sean elegibles para IFN, es la combinación de sofosbuvir 400 mg al día + ribavirina con dosis basada en el peso + PEG-IFN durante 12 semanas².

ESQUEMA DE MANEJO PARA PACIENTES CON GENOTIPO 3 EN MÉXICO (18, 24, 26):

- El tratamiento estándar para sujetos vírgenes con genotipo 3 continúa siendo la combinación de interferón subcutáneo una vez a la semana (interferón-a2a a dosis de 180 µg/semana o interferón-a2b a dosis de 1.5 µg/kg/semana) más ribavirina (RBV) 800 mg al día dividida en dos dosis por 24 semanas.

Sin embargo en pacientes con factores de riesgo que se asocian a menor respuesta como fibrosis avanzada o cirrosis, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, esteatosis hepática, síndrome metabólico o aquellos con un índice de masa corporal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, la dosis de RBV debe ajustarse según el peso, a razón de 15 mg/kg/día; por otra parte, se ha descrito de forma general una menor tasa de respuesta para genotipo 3 respecto al genotipo 2¹, por lo que de acuerdo a la cinética viral puede considerarse llevar el esquema hasta 48 semanas en total.

- En pacientes cirróticos con genotipo 3, aquellos que no lograron RVR (negativización de la carga viral después de la fase de inducción de 4 semanas) con factores de baja respuesta ya descritos y los que sufrieron recaída después de un régimen dual previo, el tratamiento con PEG-IFN y RBV debe administrarse por 48 semanas^[1, 18].

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA VHC GENOTIPO 4

Las guías publicadas recientemente^[1, 2, 28] establecen el siguiente esquema de tratamiento para genotipo 4:

- En pacientes no elegibles para interferón y vírgenes a tratamiento, se recomienda la administración de sofosbuvir 400 mg al día + RBV ajustada al peso durante 24 semanas.
- En pacientes elegibles para esquema basado en IFN sin terapia previa, se recomienda sofosbuvir 400 mg al día + PEG-IFN+ RBV ajustada al peso durante 12 semanas.

- Una alternativa en pacientes elegibles para interferón y vírgenes a tratamiento es la administración de simeprevir 150 mg al día + PEG-IFN + RBV ajustada al peso durante 12 semanas, seguido de PEG-IFN + RBV ajustada al peso hasta 24 semanas en total en vírgenes a tratamiento y recaídas previas o hasta 48 semanas totales en cirróticos y no respondedores¹.

- Las guías EASL de 2014 proponen la combinación de PEG-IFN subcutáneo una vez a la semana + ribavirina con dosis basada en el peso (1,000 mg en quienes pesan menos de 75 kg o 1,200 mg en quienes tienen un peso $\geq 75 \text{ kg}$, dividida en 2 dosis al día) + daclatasvir 60 mg al día durante 24 semanas. Se sugiere administrar DCV con PEG-IFN y RBV por las primeras 12 semanas y continuar sólo con PEG-IFN y RBV por 12 semanas más en aquellos que negativizan la carga viral a las 4 semanas y permanece indetectables a la semana 10; en caso contrario debe continuarse el triple esquema con daclatasvir por las siguientes 12 semanas y así completar 24 semanas¹.

- En pacientes NO elegibles para interferón, se recomienda la administración de sofosbuvir 400 mg al día + simeprevir 150 mg al día \pm ribavirina basada en el peso durante 12 semanas. Igualmente sólo recomiendan agregar ribavirina en pacientes con predictores de pobre respuesta, sobre todo no respondedores previos y cirróticos¹.

- Las guías EASL de 2014 también proponen para sujetos con genotipo 4 la combinación de sofosbuvir 400 mg al día + daclatasvir 60 mg al día durante 12 semanas en sujetos vírgenes a tratamiento o 24 semanas en aquellos previamente tratados. Igualmente sólo debe incluirse RBV en pacientes con predictores de pobre respuesta, sobre todo los no respondedores previos y los cirróticos¹.

- En pacientes no respondedores a tratamiento previo, la administración de sofosbuvir 400 mg al día + PEG-IFN + RBV ajustada al peso durante 12 semanas es el tratamiento recomendado. La alternativa consiste en la administración de sofosbuvir 400 mg al día + ribavirina con dosis basada en el peso durante 24 semanas¹.

Tabla 4. Fármacos empleados en el Tratamiento para la Hepatitis crónica por el virus de la Hepatitis C

Fármaco	Dosis	Ajuste de dosis según función renal o hepática
PegIFN alfa-2 ^a (Pegasys®)	180 mcg SC semanal	DepCr < 30 ml/min o Hemodiálisis: 135 mcg SC semanal
PeglFN alfa-2b (Pegtron®)	1.5 mcg/kg SC semanal	DepCr 30–50 ml/min: reducir dosis 25% DepCr 10–29 ml/min: reducir dosis 50%
Ribavirina (Copegus ®/Rebetol ®/Ribasphere ®/RibaPak®)	Genotipo 1: 1000 mg si peso 75kg o 1200 mg si peso > 75kg VO en dos dosis al día Genotipo 2 o 3: 800 mg VO en dos dosis al día. En casos especiales ajustar a 15 mg/kg/d	DepCr 30–50 ml/min: 200 mg VO al día alternando con 400 mg VO al día
Sofosbuvir (SOVALDI™)	400 mg al día	DepCr < 30 ml/min: 200 mg VO al día DepCr > 30 ml/min: no requiere ajuste DepCr < 30 ml/min o hemodiálisis: no recomendado
Simeprevir (OLYSIO™)	150 mg al día	DepCr > 30 ml/min: no requiere ajuste DepCr < 30 ml/min o hemodiálisis: no estudiado
Daclatasvir	60 mg al día	Sin ajustes en insuficiencia hepática moderada
Faldaprevir	120 mg al día	Aún no definido
Tratamiento con IP para Hepatitis C genotipo 1		
Boceprevir (VICTRELIS®)	800 mg (4 cápsulas de 200 mg) 3 veces al día (intervalo de 7-9 horas con los alimentos) combinado con INF-PEG/RBV después de una fase de inducción de 4 semanas sólo con INF-PEG/RBV	Sin ajuste de dosis; no administrar si Child-Pugh 7 puntos
Telaprevir (INCIVEK®)	750 mg (2 tabletas de 375 mg) 3 veces al día con los alimentos con al menos 20 g de grasa y junto con INF-PEG/RBV durante 12 semanas; posteriormente 12 a 36 semanas más sólo con INF-PEG/RBV	Sin ajuste de dosis; no administrar si Child-Pugh 7 puntos

ESQUEMA DE MANEJO PARA PACIENTES CON GENOTIPO 4 EN MÉXICO:

A pesar de que la prevalencia de este genotipo es muy baja y la experiencia se limita a casos aislados, consideramos válida la recomendación acorde con las emitidas por la OMS en 2014, EASL y la ALEH ambas en 2013^(18, 19, 24, 26, 27):

- El tratamiento estándar para sujetos vírgenes con genotipo 4 es la combinación de interferón subcutáneo una vez a la semana (interferón-a2a a dosis de 180 µg/semana o interferón-a2b a dosis de 15 µg/kg/semana) más ribavirina (RBV) a razón de 15 mg/kg al día dividida en dos dosis por 48 semanas (1, 19); sin embargo, en pacientes que logran una RVR y que no cuentan con predictores de menor respuesta terapéutica (carga viral inicial >800000 UI/ml, fibrosis avanzada o cirrosis y resistencia a la insulina) un panel internacional de expertos sugiere que puede acortarse el tratamiento a 24 semanas¹⁹.
- Aquellos pacientes con respuesta viral temprana (RVT) completa a las 12 semanas tienen una alta probabilidad de lograr RVS con 48 semanas. En cambio, sujetos con RVT parcial (respuesta viral rápida o RVR y detectable pero con caída >2 logaritmos a la semana 12 y negativa a la semana 24 o respuesta viral lenta) puede condicionar prolongar el tratamiento hasta 72 semanas^(19, 27).

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA VHC GENOTIPOS 5 Y 6

Las guías publicadas en 2014^(1, 2, 28) establecen los siguientes esquemas de tratamiento para los genotipos 5 y 6:

- En pacientes vírgenes a tratamiento con genotipos 5 y 6 se recomienda la administración de sofosbuvir 400 mg al día + PEG-IFN + RBV ajustada al peso durante 12 semanas. En los no elegibles o intolerantes para interferón, puede considerarse la administración de sofosbuvir + RBV ajustada al peso.
- Una alternativa de tratamiento para sujetos vírgenes con genotipos 5 y 6 es la combinación de PEG-IFN subcutáneo una vez a la semana (interferón-a2a a dosis de 180 µg/semana o interferón-a2b a dosis de 1.5 µg/kg/semana) más RBV a razón de 15 mg/kg al día dividida en dos dosis por 48 semanas. Esta, a su vez, es la recomendación de primera línea dada por las guías de la EASL y la ALEH publicadas en 2013^(19, 26).
- Otra alternativa de tratamiento es la combinación de sofosbuvir 400 mg al día y simeprevir 50 mg al día.
- En pacientes no respondedores a tratamiento previo, la administración

Tabla 5. FÁRMACOS CONTRAINDICADOS DURANTE EL USO DE BOCEPREVIR Y TELAPREVIR

Clase	Agente	Telaprevir	Boceprevir
Antagonistas alfa-1	Alfuzosina	Contraindicado	Sin recomendación
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, quinidina	Contraindicado con clases Ia/III, excepto lidocaina IV	Bepridil contraindicado; Precaución con amiodarona/quinidina
Anticonvulsivos	Carbamazepina, fenobarbital, DFH	Contraindicados	Sin datos disponibles /no recomendado
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Contraindicado	Sin recomendación
Antipalúdicos	Lumefantrina, halofantrina	Sin recomendación	Contraindicado
Antituberculosos	Rifampicina	Contraindicado	Sin datos disponibles /no recomendado
Antipsicóticos	Pimozida	Contraindicado	Sin datos disponibles /no recomendado
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam	Contraindicado	Contraindicado
Procinéticos	Cisaprida	Contraindicado	Sin recomendación
Derivados de la ergotamina	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Contraindicado	Contraindicado
Productos herbales	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Contraindicado	Contraindicado
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Estatinas	Contraindicado	Sin datos disponibles. Monitoreo recomendado (atorvastatina, simvastatina)
Inhibidores de la fosfodiesterasa	Sildenafil, tadalafil	Contraindicado	Sin recomendación
Inhibidores de la tirosin cinasa	—	Sin recomendación	Contraindicado

de sofosbuvir 400 mg al día + PEG-IFN + RBV ajustada al peso por 12 semanas más es el tratamiento recomendado. En estos casos no existe otra alternativa de tratamiento².

ESQUEMA DE MANEJO PARA PACIENTES CON GENOTIPO 5 Y 6 EN MÉXICO:

Al igual que lo que sucede con el genotipo 4, la experiencia con genotipos 5 y 6 es muy limitada en nuestro medio; sin embargo, se sugiere el siguiente esquema:

- Sujetos vírgenes con genotipos 5 y 6: combinación de PEG-IFN subcutáneo una vez a la semana (interferón-a2a a dosis de 180 µg/semana o interferón-a2b a dosis de 1.5 µg/kg/semana) más RBV a razón de 15 mg/kg al día dividida en dos dosis por 48 semanas^[19, 27].

MODIFICADO DE:

1) Yee HS, Chang MF, Pocha C et al. Update on the management and treatment of Hepatitis C virus infection: Recommendations from the Department of Veterans affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. Am J Gastroenterol 2012; 107 (5): 669-689
 2) AASLD/IDSA Guidelines. 2014 Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. http://www.idsociety.org/2014_hcvguidelines/

Eventos adversos asociados al uso de boceprevir y telaprevir y manejo de los mismos

Debido a que boceprevir y telaprevir deben combinarse con interferón pegilado y ribavirina, que usualmente provocan efectos adversos, los efectos tóxicos de los inhibidores de proteasa se sumarán al régimen dual estándar^[1, 8, 18]. Es por esto que si el paciente tiene contraindicaciones absolutas para interferón o ribavirina no son candidatos para recibir boceprevir o telaprevir; además, las dosis de estos 2 últimos medicamentos no deben reducirse ni suspenderse ya que esto provocaría la aparición de resistencia viral^[8, 18].

En los estudios fase 3 de boceprevir los efectos adversos descritos, en orden descendente y con una frecuencia igual o mayor al 5% fueron anemia, náusea, disgeusia, escalofríos, neutropenia y vómito. Un estudio recientemente publicado²¹ que involucró el seguimiento a dos años de 1082 pacientes en EUA tratados con boceprevir o telaprevir mostró que la anemia es el efecto adverso más común.

Sin embargo, en México un estudio preliminar de 20 pacientes realizado conjuntamente entre el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI mostró que el efecto adverso más común fue la disgeusia, seguido de la anemia que requirió del uso de eritropoyetina en cerca de la mitad de los casos²².

Interacciones farmacológicas de boceprevir y telaprevir

Las interacciones farmacológicas de los inhibidores de proteasa de primera generación pueden ocurrir de dos maneras: disminuyendo los niveles terapéuticos lo que ocasiona pérdida de su eficacia o incrementando los niveles séricos de este grupo de fármacos y otros medicamentos lo que se asocia a mayor número de efectos adversos^[1, 8, 23]. En la Tabla 5, se resumen los medicamentos que están contraindicaciones durante la terapia que incluye BOC o TVR.

El metabolismo de **telaprevir** se produce extensamente en el hígado por vías mediadas por el citocromo P450 isoenzima 3A4 (CYP3A4) y por otras vías no mediadas por citocromos que incluye hidrólisis, oxidación y reduc-

ción; éstas últimas son predominantes tras dosis múltiples de telaprevir. Estudios in vitro indican que telaprevir es un sustrato y un inhibidor de CYP3A4⁽²³⁾.

Boceprevir se metaboliza fundamentalmente por la vía de la aldo-ceto reductasa a metabolitos reductores de cetonas que son inactivos contra el VHC. Boceprevir experimenta también, en menor medida, metabolismo oxidativo por el CYP3A4/5 y además, es un potente inhibidor de ésta pero no inhibe ni induce el resto de enzimas del CYP450^(20, 23).

También se ha observado que telaprevir y boceprevir son sustratos in vitro de la glicoproteína-P y, además, el telaprevir es un inhibidor de dicha proteína. In vitro, telaprevir se une aproximadamente entre un 59 y un 76% a proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida y a la albúmina (unión concentración dependiente, disminuyendo cuando incrementa la concentración de telaprevir). La unión a proteínas plasmáticas humanas del boceprevir es del 75%.

Existen varios fármacos contraindicados para administrar junto con los inhibidores de proteasa; éstos pueden consultarse en bases de datos electrónicas (<http://www.hep-druginteractions.org>) así como en aplicaciones para smartphones y tabletas electrónicas²⁰.

EFFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Sofosbuvir es bien tolerado durante 12 a 24 semanas de tratamiento. Los eventos adversos más comunes ($\geq 20\%$) observados en combinación con ribavirina son: fatiga y cefalea, mientras que los acontecimientos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) observados en combinación con PEG IFN- y ribavirina son fatiga, cefalea, náusea, insomnio y anemia.

Los fármacos que son potentes inductores de la glucoproteína P (gp-P) disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de SOF y pueden reducir su efecto terapéutico. Así sofosbuvir no debe administrarse con otros inductores conocidos de este tipo como rifampicina, carbamazepina, fenitoína o Hierba de San Juan.

No se han reportado otras interacciones medicamentosas importantes incluyendo los agentes antirretrovirales como emtricitabina, tenofovir, raltegravir, efavirenz, darunavir/ritonavir y raltegravir, y al parecer no existen interacciones farmacológicas con el resto de los antirretrovirales. El área bajo la curva (ABC) de sofosbuvir no se modifica significativamente en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero si se incrementa 2.3 veces en los pacientes con insuficiencia hepática moderada^(1,2).

Simeprevir es bien tolerado. Las reacciones adversas con una frecuencia de al menos 3% mayor en los pacientes que recibieron simeprevir en

combinación con PEGIFN- y ribavirina fueron erupción cutánea (incluyendo fotosensibilidad), prurito y náusea. Ya que el simeprevir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1 y MRP2, en 10% de los pacientes se observa una hiperbilirrubinemia aislada, transitoria y leve.

No se recomienda la administración conjunta de simeprevir con sustancias que son inductores o inhibidores moderados a intensos del citocromo P450 3A (CYP3A), ya que puede dar lugar a exposiciones significativamente más altas o más bajas de SMV, respectivamente.

Así, en pacientes que reciben este fármaco no deben emplearse: anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína), antibióticos (eritromicina, claritromicina, telitromicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina), antimicóticos administrados por vía sistémica (itraconazol, ketoconazol, posaconazol, fluconazol, voriconazol), dexametasona (administrada sistémicamente), cisaprida, productos a base de hierbas (leche de cardo, hierba de San Juan) y una serie de medicamentos antirretrovirales como: cobicistat, efavirenz, delavirdina, etravirina, nevirapina, ritonavir, y cualquier inhibidor de la proteasa del VIH, potenciado o no con ritonavir.

Por otro lado: **Raltegravir, maraviroc, rilpivirina, tenofovir, emtricitabina, lamivudina y abacavir** no tienen interacciones con simeprevir y por lo tanto pueden ser utilizados con seguridad en estos pacientes. Se requiere de ajuste de dosis con algunos antiarrítmicos, warfarina, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la HMG Co-A reductasa y sedantes/ansiolíticos. En base a estudios en voluntarios sanos, hasta el momento, no se requiere modificar la dosis con el uso de inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus.

En general **faldaprevir** ha sido bien tolerado. Como se mencionó los principales efectos adversos son gastrointestinales y la mayoría son leves y ocurren en las primeras 8 semanas de tratamiento. Éstos incluyen ictericia por aumento de la bilirrubina indirecta, prurito, erupción cutánea, fotosensibilidad, náusea, vómito y diarrea^(29, 30, 31, 32). Por lo que respecta a aquellos efectos secundarios que se sabe han sido más importantes con otros antivirales se ha reportado anemia en 18%, neutropenia en 16% y exantema cutáneo en un 18%, lo que hace suponer que faldaprevir es menos tóxico que los dos primeros IP de primera generación BOC y TVR 32.

En cuanto a las interacciones farmacológicas 3 ensayos de fase I realizados en voluntarios sanos evaluaron las interacciones entre faldaprevir, efavirenz, darunavir/ritonavir y tenofovir (Viread®; también coformulado en Truvada® y Atripla®). Otro estudio en desarrollo está evaluando las potenciales interacciones entre atazanavir y faldaprevir. Hasta el momento no se ha detectado un efecto clínicamente relevante de faldaprevir sobre estos antirretrovirales; no obstante, los niveles de faldaprevir aumentaron

en aproximadamente 130% al tomarse de forma conjunta con darunavir/ritonavir, y cayeron en cerca de un 35% al combinarse con efavirenz33. Aún no se publican datos relacionados al potencial ajuste de dosis del fármaco en insuficiencia renal o hepática.

La tolerancia del **Daclatasvir** se ha descrito como buena. No se requiere de ajuste de la dosis en pacientes con Child B o C. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados son: fatiga, dolor de cabeza y náusea. Existe poca información a las interacciones farmacológicas. El DCV es un sustrato de CYP3A4 y un sustrato e inhibidor de la P-gp.

La dosis debe ajustarse a 30 mg al día en pacientes infectados por VIH que reciben atazanavir/ritonavir y de 90 mg al día en los que reciban efavirenz. No es necesario ajustar la dosis con tenofovir. No hay datos sobre la interacción con otros antirretrovirales. Cuando se emplea ciclosporina o tacrolimus se requiere hacer ajuste de dosis. El ABC o área bajo la curva de daclatasvir (DCV) se redujo en un 40% y un 43% en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Sin embargo, la fracción farmacológicamente activa no unida se modifica, por tanto, no es necesario ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EASL Clinical Practice Guidelines. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *Journal of Hepatology* 2014; 60: 392-420.
2. AASLD/IDSA Guidelines. 2014 Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. http://www.idsociety.org/2014_hcvguidelines/
3. Kershenobich D, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver International* 2011; 18-29.
4. Liang TJ, Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *NEJM* 2013; 368: 1907-1917.
5. Pearlman BL. Protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C genotype-1 infection: the new standard of care. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 717-728.
6. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An Updated on treatment of Genotype 1 chronic hepatitis C virus Infection: 2011 Practice Guidelines by American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011 Oct; 54 (4): 1433-44.
7. Yee HS, Chang MF, Pocha C et al. Update on the management and treatment of Hepatitis C virus infection: Recommendations from the Department of Veterans affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (5): 669-689.
8. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 647-662.
9. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infec-
- tion. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 35: 647-662.
10. Shah N, Pierce T & Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22 (9): 1107-1121.
11. Lawitz E, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-87.
12. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-77.
13. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE study. *Hepatology* 2013; 58(Suppl): 733A.
14. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C Genotype 1 in Patients With Unfavorable Treatment Characteristics. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013; 310 (8): 804-811.
15. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; Published online June 4, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60494-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60494-3).
16. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; Published online June 4, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60538-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60538-9)
17. Jacobson IM, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, et al. SVR results of a once daily regimen of simeprevir (TM435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and noncirrhotic HCV genotype 1 treatment naïve and prior null responder patients: the COSMOS study. *Hepatology* 2013; 58(Suppl.): Abstr. LB-3.
18. Chávez Tapia NC, Ridruejo E, Alves de Mattos A, et al. An update of the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-triple based therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver. *Annals of Hepatology* 2013; 12 (Suppl 2): s3-s35.
19. Khattab MA, et al. Management of hepatitis C virus genotype 4: Recommendations of an International Expert Panel. *Journal of Hepatology* 2011; 54: 1250-1262.
20. Hézode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. *Liver International* 2012; 32-38.
21. Fried MW, Reddy KR, Di Bisceglie AM, et al. HCV-TARGET: a longitudinal, observational study of North American patients with chronic hepatitis C treated with boceprevir or telaprevir. *EASL* 2013; Abstract # 818.
22. Sandoval Salas R, Moreno Alcántar R, Dehesa Violante M, et al. Safety and response of therapy with Peginterferon Alfa 2B + Ribavirin + Boceprevir in patients with chronic C Hepatitis Genotype 1 and fail to previous treatment. Abstract # 005, Section Hepatitis Viral of Annual Meeting of the Mexican Association of Hepatology. *Annals of Hepatology* 2013; 12 (4): 508.
23. Burger D, Back D, Buggisch P, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: Challenges and solutions. *Journal of Hepatology* 2013; 58: 792-800.
24. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection: Revised Version December 2013. *Journal of Hepatology* 2013; 55: 245-264 24a. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir, an NS5A replication com-

- plex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. Hepatology 2012; 56 (Suppl. 1): 553A-554A.
- 24b. zumi N, Yokosuka O, Kawada N, et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. Antivir Ther. 2014 Jan 22. doi: 0.3851/IMP2731.
25. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. N Engl J Med 2014; 370:211-221.
26. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the screening, care and management of persons with hepatitis C infection. April 2014.
27. Antaki N, Craxi A, Kamal S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. Liver Int. 2010; 30: 342-355.
28. Miller MH, Agarwal K, Austin A, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39 (12): 1363-1375.
29. Sulkowski MS, Asselah T, Lalezari J, et al. Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype1 HCV: SILEN-C1 trial. Hepatology 2013; 57: 2143-2154.
30. Sulkowski MS, Bourlière M, Bronowicki J-P, et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior non response: SILEN-C2 trial. Hepatology 2013; 57: 2155-2163.
31. Dieterich D, Asselah T, Guyader D, et al. SILEN-C3, a Phase 2 Randomized Trial with Faldaprevir plus Pegylated Interferon-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Hepatitis C Virus Genotype 1-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58 (6): 3429-3436. Epub 2014 Apr 7.
32. Dieterich D, et al. STARTVerso 4: High rates of early virologic response in hepatitis C virus genotype 1/HIV co-infected patients treated with faldaprevir + pegylated interferon and ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, abstract 40LB, 2013.
33. Sabo J, et al. Pharmacokinetic interactions of darunavir/ritonavir, efavirenz, and tenofovir with the hepatitis C virus protease inhibitor faldaprevir in healthy volunteers. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, abstract 35, 2013. MEETING OF THE MEXICAN ASPATOLOGY.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C SIN INTERFERÓN

Dr. Hugo E. Vargas

OBJETIVOS

- Discutir el estado actual del tratamiento de la hepatitis C.
- Revisar los ensayos clínicos que determinarán el nivel de atención en un futuro próximo.
- Comparar y contrastar los nuevos regímenes que se verán en el mercado antes de 2015.

La hepatitis C crónica ha visto un cambio muy significativo desde Diciembre 2013. En ese mes, la Food and Drug Administration (FDA) de los EE UU aprobó para el uso dos nuevos fármacos que tienen propiedades antivirales directas. El compuesto que recibió más atención fue sofosbuvir. Sin embargo, la introducción de simeprevir también introdujo curiosidad y flexibilidad en este campo. Está claro que la preferencia del paciente, así como la facilidad de uso clínico, crean una tendencia hacia la eliminación del interferón en el tratamiento de esta infección viral. Un sorprendente resultado de los recientes ensayos clínicos es la aparente inutilidad de la ribavirina en el tratamiento de estos pacientes en esta nueva era.

Sofosbuvir (GS-7977) es un fuerte inhibidor nucleósido de la polimerasa (NS5B). Debido a un perfil de efectos secundarios muy limpio, características de administración favorables e interacciones muy limitadas con otros fármacos, la FDA aprobó este compuesto para ser utilizado en una variedad de regímenes. Actualmente este agente está aprobado para su uso en pacientes infectados con VHC genotipo 1, 2, 3 y 4. Para aquellos con VHC genotipo 1, el agente está aprobado en combinación con PEG interferón y ribavirina durante un total de 12 semanas. La FDA sugiere que para los pacientes que son intolerantes del interferón, un régimen de sofosbuvir combinado con ribavirina durante 24 semanas es una alternativa viable. Para los genotipos virales 2 y 3, la FDA indica que el sofosbuvir se puede usar sin interferón, combinado con ribavirina, por 12 y 24 semanas respectivamente⁽¹⁾.

El análisis de los nuevos regímenes para la hepatitis C crónica que son totalmente libres de la necesidad del uso de interferón se centrará en las opciones para el tratamiento de los infectados por VHC con genotipo 1a y 1b. Podemos suponer que para los genotipos virales 4,5 y 6 los regímenes que se introducirán en un futuro próximo serán muy similares, si no idénticos a los aprobados para infecciones con genotipos 1a y 1b. Con el fin de entender el progreso, hay que repasar los ensayos fundamentales que llevaron a la aprobación de estos regímenes. Esto ayudara a predecir los tratamientos que veremos en un futuro no muy lejano.

SOFOSBUVIR

Comencemos con el estudio llamado NEUTRINO. Este fue un ensayo clínico llevado a cabo en Europa y América del Norte y Nueva Zelanda con pacientes infectados con genotipos 1, 4, 5 y 6. La inclusión al tratamiento fue liberal y permitió la inscripción de casi el 20% de los pacientes con cirrosis compensada. El número de pacientes con genotipos del IL28B no favorables era mayor del 70%. El diseño del ensayo fue abierto, la administración no aleatorizada de sofosbuvir, 400 mg al día junto con ribavirina la dosis basada en el peso del paciente e interferón alfa 2a, pegilado, 180 mcg sc semanal. Los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas y la respuesta virológica sostenida (RVS) se informó a las 12 semanas. Los resultados de este importante estudio demostraron que regímenes basados en sofosbuvir tenían la promesa de tener tasas de respuesta de más de un 90% en pacientes con estos genotipos virales. Los resultados aun con evidencia histológica de cirrosis fueron impresionantes (80%)^[2, 3].

SIMEPREVIR

Al mismo tiempo que sofosbuvir estaba ganando la aprobación, simeprevir (TMC435) también fue revisado y aprobado para su uso. Este agente es un inhibidor de la proteasa NS3 con perfiles de efectos secundarios mucho más favorables que telaprevir y boceprevir. El agente se puede utilizar en una dosis diaria y también con más seguridad con respecto a las interacciones con otros fármacos. La FDA dio permiso para usar su agente en combinación con interferón pegilado y ribavirina durante 24-48 semanas.

Los datos clínicos que condujeron al registro de este agente vinieron de 3 estudios importantes: QUEST-1 y QUEST-2 para el manejo de pacientes vírgenes a tratamiento con genotipo 1 y PROMISE, un estudio similar diseñado para los pacientes con el mismo genotipo que habían sufrido una recaída al tratamiento previo. El diseño de los estudios fue muy similar a los realizados para obtener la aprobación de telaprevir, e incluyó complejos algoritmos para manejo durante tratamiento de acuerdo a la respuesta viral, que podría disminuir la duración del tratamiento a sólo 24 semanas.

Aunque en general este agente mostró una mejora significativa en comparación con el estándar de atención en ese punto, la tasa de respuesta virológica fue sólo del 80% y con este régimen sigue siendo necesario el uso de interferón^[4-7].

REGIMENES VIABLES AUN NO APROBADOS

Fuera de los parámetros de registro, el estudio COSMOS fue presentado en varias congresos internacionales^[8]. Este ensayo consideró el tratamiento de 2 cohortes de pacientes con un régimen sin interferón. El primer grupo incluyó a pacientes que habían fracasado al tratamiento con el estándar de la atención y que tenían fibrosis de bajo nivel. Una vez que se le señaló que el régimen era seguro y eficaz, se trató una cohorte de pacientes con fibrosis avanzada, tanto vírgenes a la terapia y no respondedores. El régimen consistió en sofosbuvir y simeprevir. La duración del tratamiento fue de 12 vs 24 semanas y los pacientes fueron aleatorizados para recibir ribavirina en comparación con un régimen sin ribavirina.

La respuesta al tratamiento en la cohorte uno era mayor que 90% para ambos grupos que recibieron 12 semanas de terapia y para el grupo de 24 semanas sin

ribavirina. Cuando se estudiaron los pacientes con mayor fibrosis, se observaron igualmente altas tasas de respuesta independientemente de la utilización de ribavirina sin influencia de la duración del tratamiento. Aunque este régimen no ha sido aprobado por la FDA para tratamiento de pacientes con genotipo 1, muchos especialistas han adoptado este esquema de tratamiento. El progreso realizado con COSMOS no minimiza los resultados de un ensayo que utilizó una variación de este régimen, utilizando el inhibidor del complejo NS5A, daclatasvir, en combinación con sofosbuvir.

Los resultados sugieren que en pacientes difíciles de tratar, incluyendo los que no respondieron a regímenes con inhibidores de proteasa, podrían ser tratados con esta combinación. Las tasas de respuesta son impresionantes y superior al 90%^[9]. Lo más impresionante del futuro próximo no son solamente los regímenes antes mencionados, sino la existencia de al menos 4 más nuevos regímenes que son propensos a traer similares, si no mejores resultados, a largo plazo sin el uso de interferón pegilado y muy probablemente para la mayoría de los grupos, sin ribavirina.

ABT 450/R/OMBITASVIR/DASABUVIR

El régimen más sobresaliente, desarrollado en los EE UU por el laboratorio AbbVie es un régimen de 4 antivirales que promete entregar resultados que son tan impresionantes como son los vistos con sofosbuvir. Este régimen, probablemente aprobado antes del fin de este año incluye un inhibidor de la proteasa (ABT450) potenciado con ritonavir para que se administre una vez por día; ombitasvir, un inhibidor del complejo NS5A y dasabuvir, un inhibidor de la polimerasa (no nucleósido). El régimen puede ser utilizado en pacientes con genotipos 1a y 1b con las expectativas de respuesta virológica sostenida en más de un 95% en los pacientes tratados durante 12 semanas.

La ribavirina puede ser necesaria para los pacientes con el genotipo 1a, en particular en los cuales no hubo de respuesta anteriormente o en aquellos con cirrosis. Este equipo de investigación ha presentado datos muy completos, aleatorizados, controlados con placebo en una variedad de entornos clínicos que ayudarán el proceso de aprobación de estos compuestos. Tienen enfoque mucho más disciplinado para el diseño de futuros tratamientos^[10-18].

Además del régimen anterior, Gilead Sciences ha desarrollado un régimen de combinación de co-formulado de sofosbuvir y ledipasvir, otro bloqueador del receptor de la NS5A. Los resultados de los ensayos clínicos fase 3 de estos regímenes muestran resultados impresionantes en una multitud de situaciones clínicas. Este régimen se tolera muy bien, una vez al día por todo vía oral, libre de ribavirina e incluso promete reducir la duración del tratamiento para los pacientes con fibrosis leve a sólo 8 semanas de tratamiento. La FDA probablemente aprobará este régimen antes de noviembre de 2014 y es muy probable que reciba una gran cantidad de atención por parte de los especialistas a nivel mundial^[19-25].

El desarrollo de programas paralelos con compuestos que de alguna manera imitan los regímenes que se han descrito anteriormente están siendo llevados a cabo por varios laboratorios. En los próximos 2 años es probable que veamos varias alternativas para el tratamiento de la hepatitis C crónica y que, finalmente, se habrá cumplido la promesa de un tratamiento totalmente libre de interferón para esta enfermedad. No sólo vamos a ser capaces de tratar a los pacientes convencionales pero podremos tratar a los pacientes que tenían contraindicacio-

nes significativas a la terapia en la era del interferón.

Estos grupos incluirán pacientes con cirrosis avanzada, co-infección por el VIH, una historia de la hepatitis C recurrente después de un trasplante y la hepatitis C en el contexto de la enfermedad renal en etapa terminal. Otros grupos, que continúan representando retos, podrán ser considerados finalmente e incluyen a los niños y los pacientes institucionalizados y encarcelados.

La barrera más grande que queda es el muy alto precio de estos regímenes. Teniendo en cuenta que más del 3% de la población mundial está infectada por la hepatitis C, nuestra responsabilidad sigue siendo el asegurar que el costo de recibir este tratamiento, que puede salvar vidas, no sea limitado por la necesidad de generar rentabilidad a las inversiones de desarrollo clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobson, I.M., et al., Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*, 2013. 368(20): p. 1867-77.
2. Lawitz, E., et al., Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 2013. 368(20): p. 1878-87.
3. Lawitz, E., et al., Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2013. 13(5): p. 401-8.
4. Zeuzem, S., et al., Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*, 2014. 146(2): p. 430-41 e6.
5. Hayashi, N., et al., Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *Journal of hepatology*, 2014. 61(2): p. 219-27.
6. Forns, X., et al., Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology*, 2014.
7. Fried, M.W., et al., Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. *Hepatology*, 2013: p. 0.
8. Hagan, L.M., M.S. Sulkowski, and R.F. Schinazi, Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. *Hepatology*, 2014. 60(1): p. 37-45.
9. Sulkowski, M.S., et al., Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England journal of medicine*, 2014. 370(3): p. 211-21.
10. Zeuzem, S., et al., Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine*, 2014. 370(17): p. 1604-14.
11. Poordad, F., et al., ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *The New England journal of medicine*, 2014. 370(21): p. 1973-82.
12. Kowdley, K.V., et al., Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *The New England journal of medicine*, 2014. 370(3): p. 222-32.
13. Ferenci, P., et al., ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *The New England journal of medicine*, 2014. 370(21): p. 1983-92.
14. Feld, J.J., et al., Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine*, 2014. 370(17): p. 1594-603.
15. Zeng, Q.L., et al., Sofosbuvir and ABT-450: Terminator of hepatitis C virus? *World J Gastroenterol*, 2013. 19(21): p. 3199-206.
16. Poordad, F., et al., Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med*, 2013. 368(1): p. 45-53.
17. Lawitz, E., et al., A phase 2a trial of 12-week interferon-free therapy with two direct-acting antivirals (ABT-450/r, ABT-072) and ribavirin in IL28B C/C patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Journal of Hepatology*, 2013. 59(1): p. 18-23.
18. Asselah, T., ABT-450 combined with ritonavir, in addition to ABT-333 and ribavirin: A race for an interferon-free regimen to cure HCV infection. *Journal of Hepatology*, 2013. 59(4): p. 885-888.
19. Lawitz, E., et al., Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, 2014. 383(9916): p. 515-23.
20. Kowdley, K.V., et al., Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *The New England journal of medicine*, 2014.
21. Gane, E.J., et al., Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*, 2014. 146(3): p. 736-743 e1.
22. Afdhal, N., et al., Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*, 2014. 370(20): p. 1889-98.
23. Afdhal, N., et al., Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*, 2014. 370(16): p. 1483-93.
24. Lawitz, E., et al., Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, 2013.
25. Gane, E.J., et al., Efficacy of Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus the NS5A Inhibitor Ledipasvir or the NS5B Non-nucleoside Inhibitor GS-9669 Against HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*, 2013.

HÍGADO GRASO ¿EPIDEMIA MUNDIAL?

Dra. Cristina Gómez-Gutiérrez
Dr. Misael Uribe
Dr. Norberto C. Chávez-Tapia

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una condición clínico-patológica caracterizada por acumulación de lípidos $\geq 5\%$ en el hepatocito, causando daño hepático como esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis y estadios irreversibles como cirrosis¹. El HGNA está fuertemente asociado con obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipidemia².

En las pasadas décadas, la obesidad se ha convertido en una epidemia y como consecuencia se ha presentado aumento en la prevalencia de HGNA, considerándose la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en los países de occidente³.

AMÉRICA LATINA

En América, la prevalencia de HGNA permanece desconocida. En México, se estudió en la ciudad de Veracruz a 337 pacientes, de los cuales a 16% se diagnosticó HGNA; la prevalencia cambia de acuerdo a ciertas condiciones, ya que en pacientes con índice de masa corporal normal fue 7.5%, en obesos fue del 14% y de 28% en pacientes con DM2.

Este estudio muestra una prevalencia menor que el resto del mundo⁴. En un estudio que involucró a 2,503 sujetos, en 17% se diagnosticó HGNA, en personas con sobrepeso se encontró en 47% y en personas con obesidad en 36%. Se observaron niveles elevados de AST en 34% de la población estudiada, la relación AST / ALT > 1 se detectó en 21% de los pacientes, y la prevalencia del síndrome metabólico fue de 23%.

El sobrepeso, la obesidad y la dislipidemia fueron los principales factores asociados a la HGNA. Castro et al. estudió la prevalencia de HGNA en 198 sujetos mexicanos con síndrome metabólico, la cual fue de 83%, siendo mayor en hombres (86.9%) que en mujeres (76%). Este estudio demuestra que en poblaciones seleccionadas 8 de cada 10 sujetos con síndrome metabólico en México tienen HGNA⁵.

Purcell et al. analizaron la prevalencia y factores de riesgo asociados a elevación de niveles de alanino aminotransferasa (ALT) en sujetos jóvenes con índice de masa corporal normal, sobrepeso y obesidad en población urbana de México. Participaron 1262 jóvenes entre 8 y 19 años, 6.5% tenían niveles de ALT elevados ($>40\text{U/L}$), de los cuales 29% eran obesos y 14% tenían sobrepeso, se diagnosticó síndrome metabólico en 6%. Se confirmó la relación con obesidad, sobre todo la obesidad abdominal, y la resistencia a la insulina⁶.

Cotrim et al. reporta en Brasil la prevalencia de esteatosis hepática, esteatohepatitis y fibrosis en 1280 pacientes de 16 centros brasileños, de los cuales 44% presentaba obesidad, 23% diabetes y síndrome metabólico en 41%. Se realizaron 437 biopsias hepáticas observando 42% con esteatosis hepática, 58% con esteatohepatitis y 27% con fibrosis⁷.

En Colombia, se determinó la relación entre HGNA y resistencia a la insulina, en 263 pacientes hombres de la Fuerza Armada Colombiana, a los cuales se les diagnosticó HGNA en 26% y síndrome metabólico en 48%. La presencia de hígado graso no alcohólico se asoció con niveles elevados de insulina, y su prevalencia aumentó del 11%, a 24% y 64% desde el más bajo hasta el más alto percentil de HOMA-IR. El índice de masa corporal, los triglicéridos y la grasa subcutánea y visceral resultaron ser predictores independientes de hígado graso no alcohólico⁸.

ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos, Lazo et al. analizaron prevalencia HGNA, utilizando los datos de la ecografía de 12.454 adultos que participaron en la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. La prevalencia ajustada por edad de la esteatosis hepática fue de 21%, lo que corresponde a 32.5 millones de personas en los Estados Unidos.

La prevalencia ajustada por edad de HGNA fue de 19%. Se observaron variaciones considerables en la prevalencia de HGNA por sexo y por raza/origen étnico, siendo más afectados los adultos estadounidenses de origen mexicano. Además, se documentaron fuertes asociaciones con diabetes, resistencia a la insulina, dislipidemia y obesidad⁹. Las tasas de diabetes y la obesidad han aumentado de manera constante durante las últimas 2 décadas, por lo cual se podría esperar un aumento paralelo en el número de personas con HGNA¹⁰.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades informó que alrededor de 72.5 millones de adultos en Estados Unidos son obesos y aproximadamente 55 millones de adultos en la actualidad podrían tener NAFLD.

Estimando que el 15% de las personas con HGNA puede progresar a

formas más avanzadas de la enfermedad hepática, como la fibrosis y la cirrosis, el panorama es más complejo dada la asociación entre el HGNA y el carcinoma hepatocelular¹¹. Varios estudios han estimado la prevalencia de HGNA, uno de ellos es el Estudio del Corazón de Dallas, en el cual se utilizó la espectroscopia de resonancia magnética de protones para cuantificar el contenido de triglicéridos hepáticos entre 2,287 participantes del condado de Dallas, Texas.

Se definió esteatosis hepática como 5,5% o más de grasa hepática medida por espectroscopia de resonancia magnética de protones. Se encontró una prevalencia del 31%¹².

Más recientemente, Williams et al. utilizaron la ecografía para detectar la esteatosis hepática y encontraron una prevalencia del 46% de hígado graso no alcohólico en una muestra de 328 adultos que fueron atendidos en el Centro Médico Brooke del Ejército de Estados Unidos, incluido el personal militar en servicio activo, sus dependientes y los jubilados militares.

En la mayoría de los estudios se encontró fuertes asociaciones independientes entre diabetes o resistencia a la insulina, la dislipidemia y la obesidad con la presencia de HGNA¹¹.

EUROPA

Más del 50% de los adultos en la Unión Europea tienen sobrepeso o son obesos. Por lo tanto, la HGNA puede ser considerada como endémica en Europa y una potencial amenaza para la salud pública¹³. El estudio Dionysos, un estudio transversal en la ciudad de Campogalliano (Modena, Italia), realizado para determinar la prevalencia y factores de riesgo de HGNA, se eligieron 5780 personas de 18 a 75 años.

La prevalencia de HGNA fue alrededor del 20%. Se observaban como factores para HGNA la presencia de obesidad, hiperglucemias, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión sistólica¹⁴.

En el Estudio SHIP en Alemania, la prevalencia de HGNA fue de 30.4%, mientras que el estudio RISC fue de 33%¹⁵. Targher et al. realizaron uno de los estudios más grandes de Europa, determinando la prevalencia de HGNA y su asociación con enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2, encontrando prevalencia de 69%, la cual aumentaba con la edad (65% en sujetos de 40 a 49 años y 74% en mayores de 60 años), la prevalencia fue mayor en hombres (71%).

Los pacientes con HGNA presentaban mayor prevalencia de enfermedades vasculares a nivel coronario (26% vs. 18%), cerebrovascular (20% vs. 13%) y a nivel periférico (15% vs. 10%) comparado con sujetos sin HGNA¹⁶.

En Inglaterra la prevalencia de HGNA en adolescentes sanos es de 2.5% sin diferencia de género.

Las personas con HGNA tenían mayor volumen hepático por ultrasonido; así como mayor nivel sérico de glucosa en ayuno, insulina, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, y gama glutamil transpeptidasa.¹⁷

En Grecia la prevalencia de HGNA se encuentra entre 31% a 40%. En Rumania se observa una prevalencia de 20%, mientras que en España es de 26%. El HGNA representa una carga económica importante para los países europeos. Un estudio alemán sobre la base de la cohorte SHIP mostró que los sujetos con HGNA tenían 26% más costos en su atención sanitaria durante 5 años de seguimiento¹⁰.

ASIA

En Japón, la prevalencia del HGNA aumento de 13% en 1990, a 30% en 1998, siendo de 32% en hombres y 17% en mujeres en 2008. Cifras similares se observan en Corea, China y Taiwán, con prevalencia del 11-45% en décadas pasadas. Algunos estudios en India, Sri Lanka, Malasia, Singapur e Indonesia, reportan prevalencia HGNA 9 a 45%.

El aumento de HGNA en Asia se atribuye a cambios en la ingesta de grasa (se cuadruplicó de 1945 a 1985), mayor ingesta de proteínas (aumento 25%), mayor uso de vehículos motorizados y urbanización, mayor acceso a internet, aumento en la producción e ingesta de bebidas gaseosas, así como de comida procesada "fast food", y menor consumo de comidas caseras "slow food"¹⁸.

Wong et al. estudiaron la prevalencia de HGNA y fibrosis avanzada en la población de Hong Kong a través de espectroscopia de protones por resonancia magnética y elastografía transitoria. Se estudiaron 922 sujetos, con una prevalencia de HGNA de 27% y el 3.7% presentaba datos de fibrosis avanzada ($\geq 9.6\text{kPa}$).

La prevalencia de HGNA aumenta con la edad, esto se basa en la disminución de la sensibilidad a la insulina que es edad-dependiente, sin embargo el repunte que ha presentado en pacientes <30 años se debe al aumento de obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. En relación a la DM2 la prevalencia en niños en Japón fue de 0.2% en 1970, y en la actualidad alcanza el 7%¹⁹. Li et al. realizaron una revisión sistemática en la base de datos de población de China de 1997 al 2013, identificando 48 estudios con un total de 356,367 sujetos.

La prevalencia de HGNA en población general de China fue 20%, siendo mayor en hombres (25%), la prevalencia aumenta directamente propor-

cional a la edad, siendo en mayores de 60 años de 27%, se encontró una prevalencia similar en zonas urbanas (22%), que en zonas rurales (20%). La prevalencia encontrada en este estudio es menor a la estimada en países desarrollados, sin embargo es un problema de salud a nivel mundial que va en aumento, llegando a proporciones epidémicas²⁰.

CONCLUSIONES

El hígado graso no alcohólico es una enfermedad altamente prevalente en América Latina y en todo el mundo (Tabla). Las estimaciones de la población de los EE.UU. sugieren que hasta el 30% de los adultos pueden tenerlo. Las estimaciones de la prevalencia de varios otros países son muy variables, pero representan una condición de alta prevalencia, con aumento progresivo en las tres últimas décadas.

Los datos transversales y prospectivos indican que el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la obesidad son los dos principales factores de riesgo modificables de hígado graso no alcohólico. En general, el HGNA asociada a la obesidad debe considerarse un problema importante y, a menudo poco reconocido.

A medida que la prevalencia de la obesidad aumenta, la prevalencia de hígado graso no alcohólico, con la morbilidad y la mortalidad asociadas aumentará también. Los datos epidemiológicos sobre los estadios avanzados de HGNA es considerablemente más escasa y en gran medida limitada a las poblaciones de alto riesgo.

Tabla 1. Prevalencia mundial de HGNA y EHNA

País	Prevalencia	Prevalencia	Prevalencia	Prevalencia
	en	en	en	en
	población	población	población	población
	general	de alto	general	de alto
HGNA		riesgo	EHNA	riesgo
		HGNA	EHNA	
Italia ^{11,14}	4.7-20.0%	26.0-95%	NA	72.5%
China ^{11,18,20}	12.9-28.9%	NA	NA	NA
Japón ^{11,18}	13.4-29%	NA	1.1%	NA
Corea ^{11,18}	18.7-23.4%	NA	NA	
Taiwan ^{11,18}	11.5%	33.8%	NA	33.8%
India ^{11,18}	15.8%	12.5-49.0%	NA	30.0%
Estados Unidos ^{3,11,12}	19.7-31%	39-99%	18.5%	26.0-45.0%
México ^{2,3,4,5,11}	7.14-17.1%	15.7-82.9%	NA	NA
Israel ¹¹	30.0-46.0%	NA	NA	NA
Polonia ¹¹	30.0%	NA	14.0%	NA
Inglatera ¹¹	NA	46.2-47.3%	NA	44.0%
Francia ¹¹	NA	98.0%	NA	9.8%
Chile ^{3,11}	NA	63.0%	NA	26.0%
Brasil ^{3,7,11}	35.0%	76.0-99.1%	NA	41.1-55.7%
Alemania ¹¹	30.4-36.0\$	NA	NA	NA
Grecia ¹¹	31.0%	NA	40.0%	NA
Romania ¹¹	20%	NA	NA	NA
España ¹¹	25.8%	NA	NA	NA

Población de alto riesgo: diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, sobrepeso, obesidad, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad hepática crónica, cirugía bariátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yilmaz, Y. and Z.M. Younossi, Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*, 2014. 18(1): p. 19-31.
2. Lizardi-Cervera, J., et al., [Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2006. 71(4): p. 453-9.
3. Lopez-Velazquez, J.A., et al., The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol*, 2014. 13(2): p. 166-78.
4. Roesch-Dietlen, F., et al., [Frequency of NAFLD in a group of patients with metabolic syndrome in Veracruz, Mexico]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2006. 71(4): p. 446-52.
5. Castro-Martinez, M.G., et al., Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in subjects with metabolic syndrome. *Cir Cir*, 2012. 80(2): p. 128-33.
6. Purcell, M., et al., Prevalence and predictors of alanine aminotransferase elevation among normal weight, overweight and obese youth in Mexico. *J Dig Dis*, 2013. 14(9): p. 491-9.
7. Cotrim, H.P., et al., Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*, 2011. 10(1): p. 33-7.
8. Perez, M., et al., Nonalcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance in a young Hispanic population. *Prev Med*, 2011. 52(2): p. 174-7.
9. Lazo, M., et al., Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*, 2013. 178(1): p. 38-45.
10. Baumeister, S.E., et al., Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology*, 2008. 134(1): p. 85-94.
11. Lazo, M. and J.M. Clark, The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*, 2008. 28(4): p. 339-50.
12. Browning, J.D., et al., Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 2004. 40(6): p. 1387-95.
13. Blachier, M., et al., The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 2013. 58(3): p. 593-608.
14. Bedogni, G., et al., Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*, 2005. 42(1): p. 44-52.
15. Castellares, C., et al., Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat*, 2008. 15(3): p. 165-72.
16. Targher, G., et al., Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2007. 30(8): p. 2119-21.
17. Lawlor, D.A., et al., Nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, and cardiometabolic risk factors in adolescence: a cross-sectional study of 1874 general population adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(3): p. E410-7.
18. Farrell, G.C., V.W. Wong, and S. Chitturi, NAFLD in Asia-as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013. 10(5): p. 307-18.
19. Wong, V.W., et al., Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*, 2012. 61(3): p. 409-15.
20. Li, Z., et al., Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014. 29(1): p. 42-51.

EVALUACIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA

Dr. Yahvé Iván López Méndez
Dra. Graciela Elia Castro Narro

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática (CH) es producida por diversas enfermedades hepáticas crónicas, se caracteriza por fibrosis avanzada, cicatrización, formación de nódulos de regeneración, pérdida de las interacciones celulares, cambios en la arquitectura vascular que conducen a la pérdida de la masa celular. En el pasado se creía que la CH era un fenómeno completamente irreversible, sin embargo estudios recientes han demostrado que los tratamientos dirigidos a la causa subyacente especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad puede mejorar o incluso revertir la fibrosis y si ya está instalada la cirrosis poder retrasar las complicaciones.

Los pacientes con CH tienen riesgo de numerosas complicaciones y tienen una menor expectativa de vida. En 2010, la cirrosis fue la octava causa de muerte en los Estados Unidos, combinando sus complicaciones representaron aproximadamente 49.500 muertes/año. En el año 2008 la CH constituyó la tercera causa de muerte en México y la segunda en hombres de 15-64 años representando el 5.3% de todas las muertes en este grupo de edad.

HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

La CH es la etapa final de una enfermedad hepática crónica. Su historia natural se caracteriza por una fase asintomática denominada CH compensada seguida de una fase progresiva marcada por el desarrollo de complicaciones como la hipertensión portal e insuficiencia hepática, denominada CH descompensada.

En la fase compensada, la presión portal puede ser normal o por debajo del umbral identificado para el desarrollo de varices o ascitis (hipertensión portal clínicamente significativa). Cuando la enfermedad progresá, aumenta la presión portal y la función del hígado disminuye, lo que resulta en el desarrollo de ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía e ictericia.

El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca la transición de la fase compensada a la descompensada. La progresión se puede acelerar por el desarrollo de otras complicaciones tales como hemorragia, insuficiencia renal (ascitis refractaria, síndrome hepatorenal e infección como peritonitis bacteriana espontánea). El desarrollo de carcinoma he-

patocelular (CHC) puede acelerar el curso de la enfermedad en cualquier etapa. La CH descompensada se define por la presencia de ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía e ictericia.

Dado que la ascitis es la primera de estas complicaciones en aparecer, se considera generalmente el inicio de una CH descompensada. La transición de una etapa compensada a una descompensada se produce con una tasa de 5-7% por año.

Actualmente se describen cuatro estadios clínicos de la CH, cada uno con características clínicas y pronósticas diferentes. La etapa 1 se caracteriza por la ausencia varices esofágicas y ascitis, los pacientes que permanecen en este estadio la tasa de mortalidad es 1% por año. La etapa 2 se caracteriza por la presencia de varices esofágicas sin ascitis y sin hemorragia, los pacientes que permanecen en este estado, tienen una tasa de mortalidad de 3.4% anual.

La etapa 3 se caracteriza por ascitis con o sin várices esofágicas en un paciente que nunca ha sangrado. Los pacientes que permanecen en este estadio, la tasa de mortalidad es del 20% anual. La etapa 4 se caracteriza por hemorragia gastrointestinal con o sin ascitis. En esta etapa la tasa de mortalidad en el primer año es del 57% (casi la mitad de estas muertes se producen dentro de las 6 semanas a partir del episodio inicial de la hemorragia). Etapas 1 y 2 corresponden a los pacientes con CH compensada, mientras que las etapas 3 y 4 se refieren a CH descompensada.

De estos antecedentes surge el planteamiento de que a todo paciente que con CH deberá ser evaluado de manera integral para llevar a cabo la detección temprana de estas complicaciones así como su prevención y tratamiento.

La evaluación que se dará a cada paciente dependerá de la etapa de la CH en la que se encuentre. Una vez que se ha desarrollado la descompensación, los pacientes deben ser considerados candidatos para trasplante hepático.

VALORACIÓN Y MANEJO DE LA CIRROSIS HEPÁTICA COMPENSADA

Los principales objetivos en la evaluación del paciente con CH compensada son valorar la causa de la CH con la finalidad de poder ofrecer tratamiento de la etiología subyacente; reconocimiento y el tratamiento de las complicaciones a tiempo y prevención en cuanto al uso de agentes hepatotóxicos. El tratamiento específico dirigido contra la etiología subyacente ha demostrado mejorar supervivencia, regresión y disminución de la progresión de la fibrosis.

La evidencia a favor de la regresión de la cirrosis ahora se ha documentado en todo el espectro de las enfermedades hepáticas crónicas como las hepatitis virales, enfermedades autoinmunes, cirrosis biliar primaria, obstrucción biliar, esteatohepatitis no alcohólica y hemocromatosis. En los últimos años se ha visto una mejora significativa en las tasas de cura-

ción de la hepatitis viral, especialmente con el uso de la terapia antiviral más eficaz para la hepatitis C y B.

En esta etapa de CH compensada las maniobras estarán encaminados a la detección temprana de la aparición de VE y CHC mediante endoscopia inicial con seguimiento cada 2-3 años y ultrasonido hepático semestral para la búsqueda de CHC. Se deberá solicitar perfil de hepatitis viral y para aquellos pacientes que no han presentado infección previa por virus de hepatitis A y B deberán ser inmunizados.

Otras vacunas, como la influenza, neumococo, tétanos, difteria, zoster, virus del papiloma humano y meningococo están recomendadas. Se deberán evitar los agentes que están asociados con lesión hepática como el alcohol, anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y las drogas reportadas con potencial efecto hepatotóxico (fenitoína, paracetamol en altas dosis, etc).

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA

Las complicaciones mayores de la CH incluyen:

- Ascitis
- Peritonitis bacteriana espontánea
- Encefalopatía hepática
- Síndrome hepatorenal
- Hemorragia variceal
- Hipertensión portopulmonar
- Síndrome hepatopulmonar

Muchas de las complicaciones de la cirrosis son el resultado de la hipertensión portal. Esto puede conducir a la formación de colaterales venosas (varices), así como disfunción circulatoria, vascular, funcional, y anomalías bioquímicas que contribuyen a la patogénesis de la ascitis y otras complicaciones. Además de las complicaciones mencionadas que se tendrán que evaluar en el paciente cirrótico también es importante evaluar la coagulación y el estado nutricional.

ASCITIS

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis. Aproximadamente el 15% de los pacientes con ascitis morirán en un año y el 44% morirán en 5 años. La Asociación Americana de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda que los pacientes diagnosticados con ascitis mediante técnicas de imagen, pero no clínicamente, esta imagen se debe de repetir a los 3 meses, la paracentesis diagnóstica se deberá realizar en todos los pacientes con ascitis de nuevo inicio.

Existen diversas maniobras que se pueden efectuar ante esta complicación, el tratamiento se inicia con la educación del paciente y la ingesta de sal. Se recomienda limitar el consumo de sal a 2000 mg/ día o 88 mmol/d. Aproximadamente 10% -15% de los pacientes tienen y pueden ser tratados solo con restricción de sodio.

Los dos diuréticos más utilizados en pacientes con cirrosis son espironolactona y furosemida. Los pacientes con el primer episodio de ascitis grado 2 deben recibir un antagonista de la aldosterona (espironolactona 100 mg/día) y aumentarlo gradualmente cada 7 días 100 mg a una dosis máxima de 400 mg/día si no hay respuesta. Las metas terapéuticas son pérdida de peso de 0,5 kg/día en los pacientes sin edema y 1 kg/día en pacientes con edema.

Todos los diuréticos se deben interrumpir si hay hiponatremia grave (concentración sérica de sodio <120 mmol/L), aumento de creatinina sérica, aumento de encefalopatía hepática, o calambres musculares incapacitantes. La furosemida se debe suspender si hay hipopotasemia grave (<3mEq/L). Los antagonistas de aldosterona se deben suspender si los pacientes desarrollan hiperpotasemia grave (potasio sérico >6mEq/l).

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA (PBE)

Aunque la incidencia de la PBE se ha reducido (12%), sigue siendo común. Este diagnóstico requiere la presencia de leucocitos polimorfonucleares (PMN) \geq 250células/mm³ en líquido de ascitis, en un contexto clínico compatible, se deberá iniciar tratamiento lo más pronto posible, incluyendo a aquellos con ascitis neutrocítica (cultivo negativo y PMN \geq 250células/mm³) y aquellos con cuentas celulares <250células/mm³ con datos clínicos sugestivos.

El tratamiento empírico con cefotaxima ha demostrado ser superior a la ampicilina y tobramicina ya que cubre 95% de la flora. Por lo tanto, cefotaxima y cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento de elección. La adición de albúmina 1.5 gr/kg de peso al día 1 y 1gr/ kg de peso/día al día 3 ha demostrado disminuir la mortalidad del 29% al 10%.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA (EH)

La EH es una condición neuropsiquiátrica compleja que varía de la confusión leve a coma y muerte. Se clasifica en encefalopatía hepática manifiesta (EHM) y encefalopatía hepática mínima (EHMI). Se estima que el 30% -45% de los pacientes con cirrosis desarrollarán EHM mientras que el 60% -80% de estos pacientes tienen evidencia de disfunción cognitiva leve o EHMI.

La Sociedad Internacional para la encefalopatía hepática define el inicio de desorientación o asterixis como la aparición de la EH. Algunos pacientes con encefalopatía hepática tienen hallazgos sutiles que sólo pueden detectarse mediante pruebas especializadas como las pruebas psicométricas, entre los que destaca la batería PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score), y técnicas neurofisiológicas como el electroencefalograma, los potenciales evocados y la medición de frecuencia crítica de parpadeo.

La prueba de la sobrecarga oral de glutamina (SOG) es una prueba de provocación que mide de forma indirecta la actividad de la glutaminasa

intestinal. La prueba de la SOG en pacientes con EHMI predice el riesgo de encefalopatía hepática clínica y la supervivencia. La EHMI se observa en hasta 80 por ciento de los pacientes con cirrosis.

La encefalopatía hepática es a menudo fácil de detectar en los pacientes que se presentan con síntomas neuropsiquiátricos manifiestos. Puede ser más difícil de detectar en los pacientes con enfermedades crónicas del hígado que tienen signos leves de la función cerebral alterada, particularmente si la causa subyacente de la enfermedad hepática puede estar asociada con manifestaciones neurológicas (tales como la enfermedad hepática alcohólica o enfermedad de Wilson).

El tratamiento de la EH incluye medidas de prevención y terapéuticas. Todos los pacientes deben ser evaluados en búsqueda de factores desencadenantes, infección, sangrado o alteraciones electrolíticas y tratarla de acuerdo al hallazgo.

Todos los pacientes con HE necesitan apoyo nutricional. El objetivo debe ser un aporte calórico de 35-40 Kcal/kg al día. Contrariamente a las creencias anteriores, no debe ser restringido el aporte en proteínas, se recomienda una ingesta de 1,2 a 1,5 g/kg.

El tratamiento farmacológico de primera línea es la lactulosa y se traduce en una mejora de aproximadamente 70% -80% de los pacientes. La dosis habitual es de 30 a 45 ml de dos a cuatro veces por día. Teniendo como meta un numero de evacuaciones entre 3-4 por día. La lactulosa ha demostrado disminuir episodios recurrentes de HE, pero sin lograr impacto en la supervivencia.

El uso de antibióticos como la rifaximina a dosis de 1200mg día es una estrategia útil adyuvante en pacientes con EH o bien como tratamiento de primera línea, un meta-análisis reciente demostró disminuir los episodios de EH y mejorar la supervivencia.

El uso de L-ornitina-L-aspartato (LOLA) reduce los niveles de amonio en sangre aumentando el metabolismo de amoniaco en glutamina. LOLA se ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de HE leve, y se utiliza con frecuencia en países fuera de los EE.UU.

SÍNDROME HEPATORRENAL (SHR)

La incidencia de SHR tras el desarrollo de la cirrosis con ascitis es del 18% anual y 39% a los cinco años. La aparición de la insuficiencia renal puede ser precipitada por una lesión aguda, tales como la infección bacteriana o hemorragia gastrointestinal. La PBE, puede desencadenar SHR, aunque es más probable que ocurra en pacientes que ya tienen algún grado de insuficiencia renal.

Cuando el SHR resulta de una infección bacteriana, el tratamiento con antibióticos en forma aislada no suelen dar lugar a una mejoría de la función renal. Esto se demostró en un estudio, en 47 de 70 pacientes (67%)

tratados solo con antibióticos. Por lo tanto, los pacientes con SHR precipitado por una infección deben recibir otras terapias descritas a continuación, sobre todo si la función renal no mejora después de varios días de tratamiento antibiótico.

Las medidas iniciales irán encaminadas a evitar la administración excesiva de líquidos para evitar que ocurra una sobrecarga de volumen e hiponatremia. Un número de agentes farmacológicos, principalmente vasosconstrictores han sido estudiados y se han mostrado prometedores, especialmente para los pacientes con el tipo SHR tipo I. El más común es la combinación de fármacos como midodrina y octreotide.

Este régimen se puede utilizar fuera de la UCI, incluso en la casa del paciente, y se ha demostrado ser superior a la dopamina combinada con el tratamiento de albúmina y albúmina sola. Las guías de AASLD recomiendan el uso de octreotida y midodrina en el tratamiento de pacientes con tipo SHR tipo I.

Un ensayo aleatorio multicéntrico de terlipresina y albúmina vs. albúmina sola mostró una mejora en creatinina, pero ningún beneficio de supervivencia a los 3 meses. Un reciente meta-análisis del tratamiento con terlipresina, octreotide, midodrina y norepinefrina en pacientes con SHR I y mostraron reducción de la mortalidad en pacientes en combinación con y sin albúmina en comparación con albúmina solo o ninguna intervención.

VARICES ESOFÁGICAS (VE)

Durante la última década, se ha convertido en una práctica común realizar endoscopia superior a todos los pacientes con CH para búsqueda de varices esofágicas. Estudios de tamizaje han demostrado que aproximadamente un tercio de los pacientes tendrán varices. Aproximadamente 5-15% de los pacientes cirróticos por año desarrollaran várices, y se estima que la mayoría de los pacientes desarrollaran varices a lo largo de su vida.

Además, es previsto que aproximadamente un tercio de los pacientes con varices desarrollará sangrado. Hay varios factores que predicen el riesgo de sangrado, incluyendo la etapa de la CH, valor absoluto del gradiente venoso portal, tamaño de la varice, hallazgos endoscópicos incluyendo puntos rojos, dilataciones hematoquísticas, eritema difuso, color azulado, manchas rojo cereza, entre otros. Los pacientes con ascitis a tensión aumentan el riesgo de sangrado de las várices.

Es por esto que a todo paciente que presente diagnóstico reciente de CH deberá de indicarse una endoscopia para búsqueda intencional de VE, se recomienda llevar a cabo endoscopia inicial y posteriormente cada 2-3 años o bien hasta que el paciente presente descompensación de su CH o progresión en su escala de Child.

COAGULOPATÍA Y SANGRADO

Varios factores contribuyen a las alteraciones de la coagulación en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Los pacientes cirróticos tienen

riesgo de sangrado, así como de tromboembolismo venoso. El manejo de la enfermedad debe ser adaptado en base a la presentación de cada paciente. Indicadores de uso común de coagulopatía, como INR, no pueden predecir con exactitud el riesgo de hemorragia en pacientes con cirrosis.

Como resultado, ha habido intentos de desarrollar un INR específico del hígado, el "hígado INR" en pacientes con cirrosis. Un número limitado de estudios no aleatorios tienen evaluado los riesgos y beneficios de la terapia de anticoagulación en pacientes cirróticos con trombosis venosa portal. En un estudio reciente, el tratamiento con la terapia de anticoagulación ha mostrado respuesta de hasta 60%.

Resultados preliminares de un ensayo aleatorio prospectivo sugieren que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) diaria puede prevenir trombosis venosa portal en pacientes hospitalizados sin aumento significativo en el riesgo de sangrado. Además el uso profiláctico de HBPM disminuyó la incidencia de descompensación hepática.

La deficiencia de vitamina K se ve comúnmente en los casos de cirrosis hepática descompensada. La vitamina K 10 mg con inyecciones administradas durante tres días se consideran adecuados para corregir la deficiencia de vitamina K y debe ser administrada a los pacientes con cirrosis hepática descompensada.

En los casos de hemorragia aguda, la transfusión de plaquetas y plasma fresco congelado puede ser considerada para pacientes con trombopenia y coagulopatía. Los pacientes cirróticos sometidos a cirugías deben tener niveles de plaquetas en un mínimo de 50000/cc³ para los procedimientos de riesgo moderado, como las biopsias de hígado, y cerca de 100000/cc³ antes de los procedimientos de alto riesgo.

Actualmente la única indicación para la anticoagulación en la CH que se utiliza en algunos centros, es en pacientes con trombosis de la vena porta en la lista de espera de trasplante, con el fin de evitar la extensión del trombo. La warfarina aumentó significativamente la recanalización de la vena porta y no se asoció con un mayor riesgo de hemorragia. En un ensayo aleatorizado controlado, la administración de enoxaparina profiláctica evitó el desarrollo de trombosis de la vena porta en pacientes en lista de espera para trasplante sin asociarse a efectos secundarios; además con un menor número de descompensaciones, lo que implica un beneficio adicional.

HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR (HPP)

La HPP está presente en aproximadamente 5% a 10% de los candidatos a trasplante hepático. Se clasifica en leve cuando la presión pulmonar arterial media (PAPm) se encuentra entre 25 y 34 mmHg, moderada si PAPm de 35 a 44 mm Hg y grave cuando es > 45 mmHg, todo esto medido mediante cateterismo de cavidades derechas.

Otro parámetros que se miden son la presión capilar pulmonar en cuña y las resistencias vasculares pulmonares mismas que si se encuentra >

250 dinas/cm² tiene una mortalidad cercana al 50%. Diferentes opciones de tratamiento están siendo investigados ya que la mayoría de las opciones terapéuticas actuales son el resultado de estudios realizados en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática.

Una evaluación inicial de la gravedad de la enfermedad es importante ya que esto ayuda en el acceso a la respuesta a la terapia. La evaluación debe incluir un ecocardiograma y si es necesario un cateterismo cardíaco derecho y pruebas de la capacidad de ejercicio utilizando los protocolos de New York Heart Association o las pruebas de funcionamiento respiratorio de la Organización Mundial de la Salud.

Los pacientes con HPP están en mayor riesgo de la tuberculosis pulmonar o trombosis vascular. Con base en los estudios realizados en hipertensión arterial pulmonar idiopática que muestra un aumento de la supervivencia, es razonable iniciar en estos pacientes anticoagulación, si no existen contraindicaciones.

Otros agentes que se han utilizado para tratar la HPP incluyen epoprostenol, bosentan, sildenafile, e iloprost. Estos agentes tienen un mecanismo complejo de la acción incluyendo vasodilatación, crecimiento vascular y remodelación. La disponibilidad de datos sólo demuestra limitadas recomendaciones a favor de un agente específico.

En pacientes con HPP, el trasplante hepático ha demostrado que mejora y, a veces resuelve completamente la HPP. Datos limitados sugieren que enfermedad leve a moderada no afecta la mortalidad, mientras que HAP grave (PAP sistólica > 60 mm Hg) se asocia con pobres resultados.

SÍNDROME HEPATOPULMONAR (SHP)

El síndrome hepato-pulmonar se caracteriza por una dilatación vascular intrapulmonar anormal en pacientes con enfermedad hepática, dando lugar a cortos circuitos fisiológicos, alteraciones entre la ventilación y perfusión e hipoxemia. La prevalencia varía de 10% a 17% en la población cirrótica y se asocia con una mayor mortalidad. El trasplante hepático mejora la supervivencia a 5 años de un 23% a 63%.

Sin embargo a pesar del trasplante el pronóstico sigue siendo sombrío para la mayoría de los pacientes. Los factores predictivos de mal pronóstico incluye una PaO₂ pretrasplante <50 mmHg y cortocircuitos con macroagregados de albúmina (MAA) > 20%, tienen una tasa de mortalidad de hasta el 67% después del trasplante. Estos hallazgos llevaron a la idea de una "ventana de trasplante" en el que los pacientes con PaO₂ de 60 mmHg se priorizan para un trasplante, mientras que se excluyen pacientes con hipoxemia grave. El papel de la terapia médica en el tratamiento de SHP es limitada y sigue siendo un área de investigación activa.

VALORACIÓN NUTRICIONAL EN CIRROSIS HEPÁTICA

La desnutrición proteico calórica (DPC) se ha descrito que ocurre en el 50

-100% de los pacientes con cirrosis descompensada y al menos 20% con cirrosis compensada. La DCP se asocia con una serie de complicaciones, incluyendo el desarrollo de la hemorragia por varices y ascitis, aumento de la morbilidad y mortalidad quirúrgicas, reducción de la supervivencia, y (en algunos estudios) agravamiento de la función hepática. Los pacientes con cirrosis (particularmente aquellos con enfermedad avanzada) también pueden tener deficiencias de micronutrientes.

El reconocimiento de las deficiencias de macro y micronutrientes es importante, ya que una alimentación complementaria se ha asociado con una reducción en el riesgo de infección y la mortalidad hospitalaria y la mejora de los parámetros de la función hepática. El objetivo de una evaluación nutricional es identificar los riesgos nutricionales que influyen en la morbilidad y mortalidad y que pueden ser modificables con la terapia nutricional específica. La evaluación nutricional permite una determinación de macronutrientes (energía, proteínas, agua) y micronutrientes (electrolitos, minerales, vitaminas, oligoelementos).

La composición corporal y análisis de la función muscular puede añadir información suplementaria.

No existe un estándar de oro para la evaluación del estado nutricional en pacientes con cirrosis. Sin embargo, muchas herramientas de evaluación nutricional estánndar tienen limitaciones cuando se aplica a pacientes con cirrosis descompensada debido a la presencia de retención de agua y la disfunción sintética hepática avanzada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726-48.
2. [Internet] Disponible en: <http://sinais salud gob mx/mortalidad> 2012.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Cales P et al. Diagnosis of portal hypertension: how and when. I DeFranchis R, editor. *Portal hypertension III. Proceedings of the third baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. Oxford: Blackwell Science;2001. p. 36-64.
4. D'Amico G. Natural history of compensated cirrhosis and varices. *American Association for the Study of Liver Diseases*; 2001. 118-23.
5. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010 Oct;53(4):762-8.
6. Mazzella G, Ascione A, Santantonio T, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579-87.
7. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 804-11.
8. Loulergue P, Pol S, Mallet V, et al. Why actively promote vaccination in patients with cirrhosis? *J Clin Virol* 2009; 46: 206-09.
9. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5651-61.
10. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 39: 280-82.

11. European Association for the Study of the Liver, Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrosis *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53 j 397-417.
12. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 41-48.
13. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-09.
14. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 Suppl 1: 3-9.
15. Maldonado-Garza HJ, Vázquez-Elizondo G, Gaytán-Torres JO, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2011; 10 Suppl 2:S40.
16. Amadio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013; 2013 Jul;58(1):325-36.
17. Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 329-38.
18. Kimer N, Krag A, Møller S, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(2):123-32.
19. Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 301-20.
20. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology* 2014; 59:05.
21. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, et al. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 742-48.
22. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576-84.
23. Merkel C, Zoli M, Siringo S, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2915-20.
24. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007; 46: 520-27.
25. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 776-83.
26. Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-60.
27. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:366-74.
28. Villa E, Zecchini R, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis (PVT) and decompensation in advanced cirrhotic patients: final report of a prospective randomized controlled study. *Hepatology* 2011;54:93A
29. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67:1087-93.
30. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, et al. Pulmonary- Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
31. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
32. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:117.
33. Patic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013; 2013 Jul;58(1):325-36.
34. Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 329-38.
35. Kimer N, Krag A, Møller S, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(2):123-32.
36. Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 301-20.
37. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology* 2014; 59:05.
38. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, et al. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 742-48.
39. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576-84.
40. Merkel C, Zoli M, Siringo S, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2915-20.
41. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007; 46: 520-27.
42. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 776-83.
43. Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-60.
44. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:366-74.
45. Villa E, Zecchini R, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis (PVT) and decompensation in advanced cirrhotic patients: final report of a prospective randomized controlled study. *Hepatology* 2011;54:93A
46. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67:1087-93.
47. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, et al. Pulmonary- Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
48. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
49. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:117.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA Y ASCITIS DEL PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA

Dr. Joel Jáquez Quintana

Dr. Diego García Compeán

ENCEFALOPATIA HEPATICA

La encefalopatía hepática (EH) se define como el conjunto de manifestaciones neuropsiquiátricas (cambios en el nivel de conciencia, en la conducta, y en la coordinación neuromuscular) que aparecen en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica^{1,2}. Es una condición reversible en la gran mayoría de casos.

La EH se debe al efecto, en el sistema nervioso de sustancias nitrogenadas de origen intestinal como el amonio, las cuales no son depuradas normalmente por el hígado^{1,3}. Otros posibles causas incluyen: incremento en la estimulación de sistemas inhibidores de la neurotransmisión (glutamatérgico, serotoninérgico, GABA-érgico), alteraciones del flujo cerebral sanguíneo, cambios en la permeabilidad cerebral y la acumulación de manganeso en los ganglios basales cerebrales.

El astrocito es la célula nerviosa más importante en la fisiopatogenia debido a su papel en muchas de las alteraciones mencionadas, particularmente en el metabolismo del amonio intracerebral.¹

La EH se observa en 30-45% en pacientes con cirrosis y en 10-50% en pacientes con derivación intrahepática porto sistémica transyugular (TIPS).³

CLASIFICACIÓN DE LA ENCELOPATIA HEPÁTICA

La encefalopatía hepática se clasifica clínicamente en:

- Encefalopatía asociada a insuficiencia hepática aguda.
- Encefalopatía asociada a corto-circuito porto-sistémico sin enfermedad hepatocelular intrínseca.
- Encefalopatía asociada a cirrosis e hipertensión portal o shunts porto-sistémicos. Esta a su vez puede subclaseificarse en:
 - Episódica: Precipitada, espontánea o recurrente
 - Persistente: Leve, severa, dependiente de tratamiento
 - Mínima

La forma clínica más frecuente es la tipo C. No obstante, en el 55% de los pacientes cirróticos sin signos clínicos de EH pueden detectarse alteraciones de la función intelectual mediante pruebas psicométricas (encefalopatía hepática mínima)⁴. La encefalopatía hepática mínima puede tener implicaciones adversas en el pronóstico y el tratamiento^{1,2}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La clasificación clásica de West Haven define la presencia de EH y semicuantifica las alteraciones neuropsicológicas (Tabla 1)². Por otra parte con este mismo propósito, se ha propuesto el uso de un índice el cual se basa en evaluaciones clínicas sencillas de 9 parámetros (orientación en tiempo, espacio, obedecer órdenes simples, hablar etc) y que semi cuantifica la EH con una puntuación de 0 a 9. Se conoce como CHESS (Clinical hepatic Encephalopathy Staging Scale), y correlaciona significativamente con la clasificación de West Haven y la escala de coma de Glasgow⁵.

El diagnóstico de EH es básicamente clínico. Por lo anterior, los exámenes complementarios (Electroencefalograma y/o potenciales evocados cerebrales, los niveles séricos de amonio, los estudios de neuroimagen, el examen del líquido cefalorraquídeo, las pruebas psicométricas como la de conexión numérica y las determinaciones toxicológicas) sirven solo para excluir otras causas de alteración neurológica en un paciente cirrótico.^{6,7} Es importante tener en cuenta que existen diversos factores que precipitan la expresión clínica de la enfermedad los cuales deben ser investigados y su corrección es parte fundamental del tratamiento (Tabla 2).

En conclusión el diagnóstico de EH es primordialmente clínico comprobando la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas, identificando la presencia de algún factor precipitante y excluyendo otras causas de alteración neurológica en pacientes con cirrosis hepática.

TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA AGUDA

El tratamiento se basa en tres aspectos:

- Medidas generales: Consisten básicamente en el control de la agitación, prevención de caídas e intubación orotraqueal en caso de coma.
- Tratamiento del factor precipitante. Este es uno de los aspectos más importantes del tratamiento. Debido a que las infecciones son factores precipitantes frecuentes, hay que buscarlas aun en casos en los cuales no se manifiestan clínicamente. Se deberá suspender el uso de diuréticos, sea o no este el factor que desencadenó la EH. En una proporción significativa de casos de EH aguda (25-30%) no es posible identificar el factor precipitante.⁸
- Reducción del aporte dietético de nitrógeno y reducción de la absorción intestinal y la generación hepática de amonio.

A Reducción del aporte nitrogenado de la dieta. – En un estudio se observó que la evolución de la EH aguda fue idéntica ya sea con dieta hipo proteica o normo proteica (1,2 g / kg / día) desde el primer día de iniciada la administración⁹. Otros estudios demuestran que la proteína vegetal es más tolerada que la proteína de origen animal gramo por gramo, posiblemente debido a su alto contenido en aminoácidos ramificados.

La fibra vegetal incrementa la tolerancia a las proteínas de la dieta. En conclusión la restricción draconiana de proteínas dietéticas no se recomienda en la actualidad y se sugiere un aporte normal de proteínas.

B.- Reducción de la absorción intestinal de amonio.

a) Disacáridos no absorbibles. -La lactulosa y el lactitol por vía oral o en enemas, son el tratamiento más empleado en la EH¹⁰. Su efecto catártico aumenta la excreción de nitrógeno, y la acidificación que produce en el medio colónico favorece la formación de amonio ionizado (NH4+) el cual no se absorbe¹. Lo anterior da como resultado una disminución de los niveles de amonio plasmático.

Las dosis orales o de disacáridos administrados por sonda nasogástrica deben producir de dos a tres deposiciones blandas diarias. La lactulosa se empieza con 10-30 g (15-45 ml) cada 1 a 2 horas hasta que evacue el paciente y posteriormente se ajusta 10-30 g (15-45 ml) 2 o 4 veces al día.¹. Los enemas deben contener unos 300 ml de lactulosa en 1000 ml de agua y su aplicación es cada 6-8 hrs. con algún mecanismo de retención (sonda rectal con globos). Los efectos secundarios son escasos, derivados de un exceso de catarsis y se corrigen modificando las dosis.^(1,10, 11)

b) Antibióticos no absorbibles. - Se han empleado diversos antibióticos en el tratamiento de la EH como la neomicina, paromomicina, metronidazol, amoxicilina con ácido clavulánico y tetraciclinas. Su eficacia se atribuye a la inhibición de la flora bacteriana del colon productora de amonio.

En los últimos años se han publicado varios estudios con rifaximina que es un antibiótico no absorbible. Este agente en dosis de 400 mg 3 veces al día por vía oral ha demostrado ser igual de efectivo o mejor que la lactulosa en el tratamiento de la EH aguda, reduciendo el número de hospitalizaciones^(1,10,11). La combinación de rafaximina con lactulosa fue mejor que la lactulosa en monoterapia en la resolución completa de la HE (76% vs 50,8%, P <0,004), en la duración de la hospitalización y en la mortalidad a 10 días (23,8% vs 49,1%, P <0,05).(12)

4.- Otros tratamientos.- Se han ensayado otros tratamientos, la mayoría de los cuales no han tenido evidencias de su eficacia y han sido abandonados: suplementos de aminoácidos de cadena corta (actualmente indicados solo para la nutrición), melatonina (para el tratamiento de los trastornos de sueño), L- ornitine –L aspartate, antagonistas de glutamato, antagonistas

de serotonina, antagonistas de opioides, antagonistas de los receptores benzodiacepinicos.^(1, 10, 11)

TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA CRÓNICA

En este tipo de EH, los factores precipitantes habitualmente no son tan evidentes como en la EH aguda. Por otro lado los pacientes con EH crónica toleran poco las dietas ricas en proteínas de origen animal por lo que se recomienda utilizar dietas ricas en proteínas vegetales suplementadas con 30 g de fibra vegetal sintética.

Otra opción para nutrir a estos pacientes es la administración de suplementos orales de aminoácidos ramificados aunque su eficacia sobre el estado mental no está bien demostrada. Muchos de estos pacientes tienen déficit séricos de oligoelementos, como el zinc, por lo que es aconsejable suministrar acetato de zinc 220 mg dos veces al día por vía oral. Finalmente, hay que recordar que el trasplante hepático puede ser la única medida útil para curar la EH crónica.¹ (Tabla 3)

TRATAMIENTO DEL ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

La EH mínima predice la aparición de EH clínica. Además este tipo de EH puede interferir en el desempeño intelectual y manual de operadores de maquinaria industrial y conductores de automóvil por lo que su tratamiento está justificado. Hay evidencias de que el lactitol o la lactulosa mejoran las pruebas psicométricas.^(1,11)

ASCITIS CIRRÓTICA

INTRODUCCIÓN

La ascitis consiste en la presencia de líquido en la cavidad peritoneal. Puede ser detectada clínicamente cuando la cantidad rebasa los 2.5 L. En la mayor parte de los casos la ascitis es causada por la cirrosis hepática. Se define como ascitis no complicada cuando no hay infección peritoneal, resistencia al tratamiento farmacológico y no se asocia al síndrome hepatorrenal. La ascitis cirrótica por si sola tiene mal pronóstico ya que la sobrevida a 2 años es del 50 %.¹³

Los grados de ascitis se clasifican de acuerdo a la cantidad de líquido: Grado 1 (leve): la ascitis se detecta solo por ultrasonido abdominal; Grado 2 (moderada): la ascitis provoca distensión abdominal moderada y Grado 3 (severa): cuando la ascitis provoca tensión abdominal severa.^(13,14)

ETIOLOGÍA

El 75% de los casos de ascitis en nuestro país es causado por cirrosis hepática. Otras causas menos frecuentes son: cáncer hepático o peritoneal

en 10%, insuficiencia cardiaca 3 %, tuberculosis peritoneal 2%, pancreatitis 1% y en 5 % se identifican 2 o más causas.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ascitis grado 1 no produce ningún síntoma. La ascitis grado 2 causa una leve a moderada distensión abdominal en ocasiones asociada a dolor. En cambio la ascitis grado 3 produce distensión abdominal importante y a menudo dolor abdominal. En la ascitis a tensión el dolor es más intenso y a menudo hay sensación de plenitud postprandial, náuseas y vómitos.^(13,14)

Puede haber además aumento del desgaste muscular el cual se manifiesta por fatiga, astenia y reducción de la masa corporal. El paciente puede tener disnea por compresión del diafragma y derrame pleural derecho o bilateral. Debido a edema de miembros inferiores hay dolor en las extremidades. Puede haber además hernia umbilical y fístula con salida de líquido de ascitis por ruptura de la hernia.

DIAGNÓSTICO

Es necesario realizar una historia clínica para detectar factores de riesgo para hepatopatía crónica y una exploración física para buscar estigmas de hepatopatía crónica e hipertensión portal. Un ultrasonido (US) de abdomen superior puede ser útil para sustentar el diagnóstico de cirrosis hepática, particularmente cuando el hígado es atrófico, con ecogenicidad heterogénea. Si el paciente tiene datos clínicos, bioquímicos y/o ecográficos de cirrosis hepática la ascitis es de origen cirrótico a menos que se demuestre lo contrario. En ocasiones el paciente no tiene datos que sugieran una cirrosis hepática.

El análisis bioquímico del líquido de ascitis es de mucha utilidad. En este examen se miden el número de leucocitos, la cuenta diferencial (polimorfonucleares y linfocitos) y las proteínas totales. Se deben medir la cantidad de albúmina tanto en ascitis como en sangre. Cuando se sospecha una causa específica se determina: amilasa, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (DHL), glucosa y citología en una muestra de ascitis.¹³

La cuenta de leucocitos polimorfonucleares (PMN) permite detectar infección primaria o secundaria de ascitis. El gradiente de albúmina suero-ascitis (GASA) > 1.1. g/dl permite distinguir entre una causa cirrótica (hipertensión portal) y no cirrótica con una sensibilidad del 97% . (13-16) Tabla 4.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Carcinomatosis peritoneal: En el análisis del líquido de ascitis hay predominio de linfocitos en el recuento celular, deshidrogenasa láctica > 250 µg/dl, colesterol > 70mg/dL y abundantes eritrocitos. La sensibilidad de la citología en una muestra centrifugada es del 80-90% y sin centrifugar es de 20 a 25%. (15)

Tuberculosis peritoneal. El predominio de linfocitos en el recuento celular de líquido de ascitis es un dato sugestivo. La citología de ascitis con coloración de Ziehl Nielsen es de poca utilidad ya que la sensibilidad es del 10% y el cultivo para micobacterias es de 50%. El mejor procedimiento de diagnóstico es la biopsia y cultivo de las lesiones blanquecinas que se observan adheridas en el peritoneo obtenidas por laparoscopía.

Pancreatitis. Determinación de amilasa en líquido de ascitis.¹⁵
Enfermedad cardiaca. La concentración de proteínas totales > 2.5 g/dl asociada a datos clínicos de cardiopatía derecha o pericárdica.¹⁵

TRATAMIENTO

A.- Restricción de sodio dietético: La restricción de la ingesta de sodio < 90 mEq. al día (< 2g. de sal) es de utilidad en la ascitis leve y moderada, con el fin de provocar balance negativo de sodio y evitar el uso de diuréticos. Sin embargo esta medida tiene una efectividad solo de 10 – 15 %. No se recomienda la restricción de ingesta de líquidos. Esta medida solo se debe aplicar en casos de hiponatremia severa (< Na 120-125 mmol/l).⁽¹³⁻¹⁷⁾

B.- Diuréticos: Los más utilizados son la espironolactona (antagonista de la aldosterona que actúa a nivel del tabulo contorneado distal) y la furosemida (diurético de asa). La dosis inicial de espironolactona debe ser de 100 mgs / día y la de la furosemida de 40 mgs/día. Los ajustes de dosis deben hacerse en igual cantidad y en forma semanal después de demostrar la ineeficacia de la dosis utilizada. Las dosis máximas de espironolactona son de 400 mg/ d y de la furosemida de 160 mg/d. El mejor parámetro para evaluar el efecto de los diuréticos es el peso corporal el cual debe de medirse en forma cotidiana. Debe perder el paciente entre 500 gr y 1 kg por día en ausencia de edema periférico y de 1.5 kg en presencia de este. La espironolactona es más efectiva que la furosemida en el control de la ascitis debido a que en los pacientes cirróticos existe hiperaldosteronismo lo cual incrementa la avidez renal al sodio.

Además, la espironolactona no produce hipocalémia a diferencia de la furosemida y requiere menos ajustes en la dosis por lo que su uso en forma ambulatoria es seguro. Cuando se quiera incrementar la potencia del efecto diurético se puede usar la combinación de ambos diuréticos de preferencia en forma intrahospitalaria.⁽¹³⁻¹⁷⁾

El uso de diuréticos tiene riesgos de complicaciones: trastorno renal, desequilibrios electrolíticos y encefalopatía hepática. La hiponatremia y la hipocalémia severas así como el trastorno renal son contraindicaciones para su uso. Después de iniciado el tratamiento es importante evaluar semanalmente los azoados y los electrolitos séricos así como el estado clínico del paciente. El cálculo del balance de sodio (oral-urinario) permite saber si el paciente tiene apego a la dieta hipo sódica en casos de no reducción del volumen de ascitis a pesar del uso adecuado de diuréticos.¹³

En caso de ascitis voluminosa o a tensión se puede extraer líquido de ascitis mediante punción (paracentesis evacuadora). Si se extraen más de 5 litros de ascitis es indispensable administrar albúmina por vía IV a la dosis de 6-8 g/l de ascitis extraída. El uso de albúmina tiene como objetivo evitar la disfunción circulatoria que propicia daño renal y muerte a mediano plazo¹⁸. Si se extraen menos de 5 litros se puede dar algún expansor sintético⁶ o nada^{13-15,19}.

ASCITIS REFRACTARIA

Se define como la que no responde al tratamiento dietético y diurético adecuado. Su frecuencia es del 5 al 10%.²⁰

Se identifican 2 subgrupos: 1) Ascitis resistente: no responde a restricción de sodio en combinación con dosis máximas de diuréticos por una semana (espirotonolactona 400 mg/d. y furosemida 160 mg/d.) o cuando hay recurrencia de ascitis grado 2 o 3 después de paracentesis evacuadora de gran volumen en un lapso menor de 4 semanas.^{20,21}

2) Ascitis intratable: Cuando el paciente no puede recibir diuréticos por la presencia de complicaciones o se descontinúa su administración debido al desarrollo de complicaciones (encefalopatía hepática, falla renal con creatinina arriba de 1.5 - 2 g/dl, alteraciones electrolíticas, hiponatremia < 125 mmol/l e hiperkalemia > 6 mmol/l).^{20,21}

Hay factores precipitantes de la ascitis refractaria, como es uso de medicamentos nefrotóxicos (aminoglucósidos y antinflamatorios no esteroideos), agudización de una hepatopatía crónica (hepatitis autoinmune, hepatitis viral) y cirugía abdominal reciente. La mortalidad de la ascitis refractaria es alta, 50% fallecen en los primeros 6 meses y hasta un 75% al año por lo que debe ser motivo de planear un trasplante hepático en la medida de lo posible.^{13,15}

TRATAMIENTO DE LA ASICTIS REFRACTARIA

La paracentesis evacuadora es la medida inicial en el manejo de la ascitis refractaria drenando lo más que se pueda de líquido de ascitis.

La derivación percutánea portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) se puede realizar cuando las paracentesis evacuadoras ya no sean efectivas o se tengan que repetir más de 2 veces por mes. Consiste en colocar una prótesis intrahepática metálica autoexpandible entre el sistema porta y la vena cava inferior por vía transyugular.

Su efecto terapéutico es inmediato ya que reduce la presión portal. Inmediatamente aumenta la diuresis, el filtrado glomerular y la excreción renal de sodio, reduciendo la ascitis en forma significativa. Desafortunadamente con frecuencia los pacientes tienen encefalopatía hepática (20%-31%) en ocasiones incapacitante ya que se comporta como una derivación porto cava quirúrgica clásica.

Además la prótesis se obstruye en el 60-70% al cabo de un año requiriendo múltiples intervenciones radiológicas y hospitalizaciones frecuentes. Los TIPS no se deben colocar en casos de falla hepática avanzada, encefalopatía hepática, en mayores de 60 años, en insuficiencia cardiaca y en pacientes en quienes se contempla la realización de trasplante hepático debido a que aumenta las complicaciones de la técnica.^{13,15,21}

La válvula peritoneo yugular (Válvula de Le Veen) es un dispositivo aplicado por cirugía que crea una fistula que permite el flujo unidireccional del líquido de ascitis de la cavidad peritoneal a la vena yugular. Permite la reducción rápida de la ascitis e incrementa el volumen renal y excreción renal de sodio^{15,21}. Desgraciadamente la alta frecuencia de complicaciones infecciosas, obstrucción de la válvula, necesidad de reintervenciones y elevada mortalidad ha hecho que esta técnica actualmente se haya abandonado²².

COMPLICACIONES DE LA ASCITIS CIRRÓTICA.

1) La infección de la ascitis o peritonitis bacteriana espontánea (PBE) la cual es una infección monobacteriana sin fuente de infección evidente. El mecanismo fisiopatológico consiste en la traslocación de las bacterias del intestino a la circulación sanguínea y linfática y finalmente a la cavidad peritoneal. Tiene una prevalencia del 10 al 30% en pacientes hospitalizados y del 2-5% en pacientes asintomáticos ambulatorios. Se trata de una infección grave y de mal pronóstico con mortalidad intrahospitalaria y a 3 meses del 28 y el 40% respectivamente.

2) Hiponatremia dilucional: Se define como niveles de sodio plasmáticos menores de 120 meq/L. Es causada por disfunción circulatoria intensa e hipersecreción de la hormona antidiurética (HAD). Se presenta en etapas avanzadas de la ascitis e insuficiencia hepática por lo que es de mal pronóstico y

3) Síndrome hepatorenal (SHR) el cual es una complicación grave que se presenta en etapas finales de la cirrosis y ascitis con una incidencia anual del 8%. Se caracteriza por falla renal secundaria a una vasoconstricción severa de la circulación renal.^{13,15}

TABLA 1.- Grados de encefalopatía hepática

Grado I: Ansiedad, euforia, falta de atención, dificultad para sumar
Grado II: Letargia, apatía, desorientación mínima para tiempo y espacio, cambios sutiles en la personalidad, comportamiento inapropiado, dificultad para restar
Grado III: Estupor o somnolencia, pero respuesta a estímulo verbal, confusión, desorientación.
Grado IV: Coma (sin respuesta a estímulo verbal o doloroso)

TABLA 2.- Factores precipitantes de encefalopatía

Medicamentos y sustancias tóxicas: Benzodiacepinas, narcóticos, alcohol
Aumento en la producción, absorción o entrada al cerebro de amonio: Ingesta excesiva de proteínas dietéticas, sangrado gastrointestinal, infección, alteraciones electrolíticas, estreñimiento, alcalosis metabólica.
Deshidratación: Vómito, diarrea, hemorragia, diuréticos, paracentesis de gran volumen.
Derivaciones porto sistémicas: TIPS, cirugía, derivaciones espontáneas.
Oclusión vascular: Trombosis de vena porta, trombosis de vena hepática.
Carcinoma hepatocelular primario

TABLA 3.- Opciones para el tratamiento a largo plazo de la encefalopatía hepática (1)

Lactulosa (Vía oral 15–30 ml 2 veces al día)
Rifaxima (Vía oral 1200 mg al día, dosis dividida)
Zinc (Sulfato de zinc / acetato de zinc, vía oral 600 mg)
Bromocriptina (Vía oral 15–60 mg al día)
Benzoato de sodio (Vía oral 5 g 2 veces al día)
L-ornithine L-aspartate (Vía oral 6 g 3 veces al día)
Dieta a base de proteínas vegetales
Dieta a base de aminoácidos de cadena ramificada

TABLA 1. Gradiente albumina suero-ascit

> 1.1 g/dl	< 1.1 g/dl
Cirrosis	Maligno
Insuficiencia cardiaca	Tuberculosis
Síndrome nefrótico	Pancreatitis

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515–525.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–721
- Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(Suppl 1):3–9.
- Maldonado-Garza HJ, Vázquez-Elizondo G, Gaytán-Torres JO, Flores-Rendón AR, Cárdenas-Sandoval MG, Bosques-Padilla FJ. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Ann Hepatol*. 2011;10 Suppl 2:S40-4.
- Córdoba J, Minguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 70-80
- Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–73.
- Mullen KD. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25 Suppl 1:11–6.
- Blei AT, Córdoba J, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968–76.
- Mullen, K. D. & Dasarathy, S. Protein restriction in hepatic encephalopathy: necessary evil or illogical dogma? *J. Hepatol* 2004 ;41, 147–148.
- Liou IW. Management of end-stage liver disease. *Med Clin North Am*. 2014 ;98:119-152
- Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 537-547
- Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK.A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1458-1463.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:397
- Wei Hou, ArunJ. Sanyal. Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 2009 ;93:801-817
- Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57:1651-1653.
- Gordon FD. Ascites. *Clin Liver Dis*. 2012 May;16:285-299
- Liou IW. Management of end-stage liver disease. *Med Clin North Am*. 2014 ;98:119-152
- García-Compeán D, Zacarías Villarreal J, Bahena Cuevas H et al . Total therapeutic paracentesis (TTP) with and without intravenous albumin in the treatment of cirrhotic tense ascites: a randomized controlled trial.Liver. 1993 ;13:233-8.
- García-Compeán D, Blanc P, Larrey D, et al. Treatment of cirrhotic tense ascites with Dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol*. 2002 ;1:29-35.
- Francis Dudley. Management of refractory ascites. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19, S194–S199
- Senousy BE, Draganov Pv. Evaluation and management of patients with refractory ascitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:67-80.
- Bories P, Garcia Compeán D, Michel H, Bourel M, Capron JP, Gauthier A, Lafon J, Lévy VG, Pascal JP, Quinton A, et al. The treatment of refractory ascites by the LeVeen shunt. A multi-centre controlled trial (57 patients).*J Hepatol*. 1986;3(2):212-8.

HIPERTENSIÓN PORTAL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Dr. Carlos Moctezuma Velázquez

Dr. Eric López Méndez

DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

En la hipertensión portal la presión en la vena porta se incrementa con respecto a la de la circulación venosa sistémica, con lo cual se establece un gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior, esto se debe a un incremento en el flujo sanguíneo en este sistema y a un aumento de su resistencia vascular.

La hipertensión portal se define como la presencia de un gradiente de presión en venas suprahepáticas (GPVH) > 5 mmHg, o bien la presencia de complicaciones clínicas derivadas de la misma como son ascitis, encefalopatía hepática, várices esofágicas, o síndrome hepatorenal, que generalmente se presentan con GPVH > 10 mmHg¹.

El incremento en la resistencia sinusoidal intrahepática al flujo portal es el principal factor en la hipertensión portal con un componente “mecánico”, consecuencia de las alteraciones histológicas condicionadas por la fibrosis, y otro “dinámico” de la microcirculación hepática² en respuesta a una mayor cantidad de substancias vasoconstrictoras circulantes en sangre (norepinefrina, renina-angiotensina y vasopresina) y a una disminución en la actividad de la sintasa de óxido nítrico de origen endotelial (eNOS)⁽³⁾.

Este desequilibrio entre vasoconstrictores y vasodilatadores se denomina “endoteliopatía”, y se traduce en un incremento a la resistencia del flujo intrahepático. A nivel de la circulación esplácnica ocurre lo contrario, es decir que hay un aumento en la expresión de eNOS, condicionando vasodilatación arteriolar y por ende aumento del flujo portal, otro de los elementos de la hipertensión portal.

La cirrosis es la etapa final de todas las hepatopatías crónicas, en la que existe una historia previa de años, muchas veces inadvertida de daño hepático. La cirrosis pasará por una fase compensada y luego por una de descompensación, caracterizada por el desarrollo de várices esofágicas, ascitis y/o encefalopatía. Una vez que se ha desarrollado la hipertensión portal el flujo de la porta debe derivarse a través de colaterales porto sistémicas que llevan la sangre del territorio esplácnico a la circulación mayor y al corazón, estas colaterales se hacen prominentes a nivel de la unión

gastroesofágica, condicionando la aparición de várices gástricas, esofágicas o ambas.

La endoscopía juega un papel muy importante al definir la presencia o ausencia de varices.

Se ha propuesto un modelo progresivo en hipertensión portal que toma en cuenta estas fases (Figura 1), los pacientes con cirrosis estable sin ascitis y sin várices (estadio uno), tienen una mortalidad anual de tan solo el 7%, en cambio esta mortalidad se incrementa en el estadio 5 con sangrado variceal y ascitis a casi el 60%. La progresión entre estadios se estima alrededor del 7% por año, de ahí la importancia de identificar mediante escrutinio a estos grupos de riesgo y tratar de reducir la presión portal para modificar la progresión de estos estadios y mantener a los pacientes estables por el mayor tiempo posible.

Los pacientes con cirrosis presentan varices en el 40%, al momento del diagnóstico, 90% las desarrollaran durante el transcurso de la enfermedad (4), el primer episodio de sangrado ocurrirá en el primer año posterior al diagnóstico de las varices⁵ y el riesgo de morir durante este primer evento es de 20%⁽⁶⁾.

Una vez presentes, las varices aumentan de tamaño progresivamente de pequeñas a grandes hasta que eventualmente sangran, se ha estimado que la progresión de varices pequeñas a grandes es de 2% al primer año, 8% a 2 años y 18% a 3 años, otros estudios reportan de 5% a 12% por año con una media de 7%^(7,8,9), esta variabilidad depende de los diferentes criterios de selección en los estudios. Las varices no se desarrollan cuando el GPVH es menor de 10 mmHg (10), por arriba de estos valores el tiempo promedio es de 4 años para desarrollar várices o incluso para que estas lleguen a sangrar.

El estadio de Child y la hepatopatía por alcohol son factores independientes para el desarrollo de varices y/o riesgo de sangrado, por eso el GPVH disminuye con la abstinencia y al mejorar la función hepática. Se considera que el incremento del GPVH es de riesgo para desarrollar várices y la reducción del mismo, ya sea espontánea o inducida por fármacos disminuye el riesgo de sangrado¹¹.

Se han identificado factores de riesgo asociados a hemorragia variceal: severidad de la cirrosis, tamaño de las várices y presencia de signos rojos en la pared de las várices. En presencia de várices pequeñas el riesgo de sangrado es menor al 5% a 2 años, en cambio los pacientes con várices grandes presentan un riesgo de sangrado del 30% a dos años y existen subgrupos de pacientes con Child C, várices grandes y signos rojos abundantes en la pared de las varices que tienen un riesgo de sangrado cercano al 60% a 18 meses, estas tres variables han sido combinadas en el índice de NIEC (North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices) ⁵.

DIAGNÓSTICO DE VÁRICES ESOFÁGICAS Y PREDICTORES DE SU DESARROLLO

De acuerdo a lo anterior, los pacientes con cirrosis e hipertensión portal deben ser evaluados mediante endoscopia para detectar la presencia de várices, su tamaño y la presencia de datos de mal pronóstico (signos rojos) en las mismas, que son los elementos que se toman en cuenta para iniciar la terapia profiláctica primaria para evitar el primer episodio de sangrado.

Sería idóneo contar con estrategias no endoscópicas que permitieran predecir el desarrollo de várices esofágicas. En el pasado congreso de Baveno IV¹² se realizó una sesión en relación a este tema, se estableció que no existían indicadores satisfactorios no endoscópicos de várices esofágicas, y se hizo énfasis en el escrutinio endoscópico como la mejor práctica para la detección de várices, emitiendo la siguiente recomendación, con nivel y grado de evidencia IIIC: a todo paciente con cirrosis diagnosticada clínica y/o histológicamente se le debe realizar una endoscopia para la detección oportuna de varices, si no se encuentran varices ésta deberá repetirse cada 2-3 años, si se encuentran várices pequeñas deberá repetirse cada 1-2 años¹³.

En años recientes se ha investigado mucho en herramientas que pudieran sustituir a la endoscopia como estrategia de escrutinio para la detección de varices, a continuación se presentan los resultados que han sido más relevantes (Tabla 1).

Índice Plaquetas/Bazo

Este índice se obtiene al dividir la cifra de plaquetas (plaquetas/mm³) entre el diámetro bipolar del bazo (mm), se considera que un valor menor a 909 es útil para predecir la presencia de várices esofágicas. En el primer estudio de Giannini¹⁴ con 145 pacientes este valor de corte tuvo sensibilidad (S) del 100%, especificidad (E) del 93%, valor predictivo positivo (VPP) de 96% y valor predictivo negativo (VPN) del 100%, con un área bajo la curva (ABC) de 0.98.

Cuando este índice se aplicó a población de cirrosis compensada, que sería la población blanco para utilizarlo de manera rutinaria, el VPP fue de 74% y el VPN del 100%. En el 2006 este mismo autor realizó un estudio multicéntrico¹⁵, con resultados menos alentadores, obteniendo un VPP y VPN de 76% y 87%, respectivamente, lo que redujo el entusiasmo por esta prueba, que no deja de ser útil, práctica y sencilla.

Cifra de plaquetas y Child-Pugh

Este modelo fue desarrollado por Burton¹⁶ en 2007, pero es poco útil. Se establecieron dos grupos:

- Predicción de varices grandes en pacientes Child A con plaquetas de <80,000 mm³ con VPP de 30%, VPN de 92% y ABC de 0.59.
- Predicción de varices de cualquier tamaño en pacientes Child B y C con plaquetas de < 90,000 mm³ con VPP de 80%, VPN de 34% y ABC de 0.67.

Parámetros por ultrasonido, laboratorio y clínicos

Berzigotti realizó un estudio¹⁷ con una muestra de 60 pacientes y una cohorte de validación de 74 para predecir hipertensión portal clínicamente significativa (>10mmHg). Las telangiectasias, la albumina y la ALT se asociaron a la presencia de varices, los datos del ultrasonido no agregaron poder estadístico al modelo predictivo. Con un valor de corte de >1.02 en el modelo se obtuvieron S, E, VPP y VPN de 88%, 56%, 66% y 85%, respectivamente, siendo un modelo muy limitado.

Fibrotest

El fibrotest es poco útil para predecir la presencia de várices. Con un punto de corte de 0.8 tiene S, E, VPP y VPN del 92%, 21%, 79% y 44%, respectivamente¹⁸.

Elastografía

Se basa en el principio de que la dureza hepática, medida en KiloPascales (kPa), va aumentando conforme progresan la fibrosis hepática. Es una técnica no invasiva que mide la dureza o rigidez hepática en un área 100 veces mayor a la de una biopsia hepática. La capacidad del fibroscan para predecir la presencia y grado de varices se ha evaluado en diversos estudios con los siguientes resultados:

- Un punto de corte de 13.9 kPa tiene S de 95% y E de 43% para la detección de várices, mientras que un valor de corte de 17.6 kPa tiene S y E de 90% y 43%, respectivamente.
- Un punto de corte de 19 kPa tiene S y E de 91% y 60%, respectivamente, para la discriminación entre varices pequeñas y grandes.
- Un punto de corte de 13.6 kPa tuvo buen desempeño para el diagnóstico de hipertensión portal significativa (> 10 mmHg) con S de 97% y E 92%. Sin embargo la predicción de varices no fue buena con un valor de corte de 17.6 kPa, con S 90% y E 43 %^{19,20}.

Tomografía

Para detectar la presencia de várices tiene S de 64% a 69%, y E de 76% a 88%. Empleando un valor de corte de 3 mm para diferenciar varices pequeñas de grandes, la S y E para detección de varices grandes fue de 92% y 84%, respectivamente²¹.

Videocápsula endoscópica

En un estudio multicéntrico con 288 pacientes empleando endoscopia como estándar de diagnóstico la videocápsula mostró S de 84% y E de 88% para la detección de varices; para discriminar entre varices pequeñas y grandes los valores correspondientes fueron 78% y 96%. La encuesta de satisfacción señaló que los pacientes preferían la videocápsula sobre la endoscopia. Por lo anterior actualmente no se considera la videocápsula como útil para detectar varices, es muy costosa y tiene en general mala correlación endoscópica para el tamaño de las varices²².

Fibroscan, con diámetro de bazo y recuento plaquetario

El grupo del Hospital Clinic publicó recientemente tres índices:

- El índice LSPS que es el resultado del Fibroscan por el diámetro bipolar del bazo entre el recuento plaquetario con un valor de corte de 1.72 y fue creado para detectar pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa, clasificando correctamente al 84% de los pacientes^(98/117) de los cuales eran 65 y 33 con y sin hipertensión portal significativa, respectivamente; de los 19 pacientes (16%) que se clasificaron de forma errónea, fueron 6 falsos positivos y 13 falsos negativos.²³
- El índice de riesgo para hipertensión portal (IRHP) también fue creado para detectar hipertensión portal clínicamente significativa; con un valor de corte de 0.63 logró clasificar correctamente al 85%^(100/117), 66 con y 34 sin hipertensión portal significativa, respectivamente; de los 17 (15%) que se clasificaron en forma errónea, hubieron 5 falsos positivos y 12 falsos negativos.

Este índice se calcula con la siguiente ecuación:

$$-5.953 + 0.188 \times \text{FIBROSCAN} + 1.583 \times \text{sexo} (1: \text{hombre}; 0: \text{mujer}) \\ + 26.705 \times \text{diámetro del bazo / cifra de plaquetas}$$

- El índice de riesgo para varices, con un valor de corte de -0.16. Se calcula con la siguiente ecuación.

$$-4.364 + 0.538 \times \text{diámetro del bazo} - 0.049 \times \text{cifra de plaquetas} - 0.044 \times \text{Fibroscan} + 0.001 \times (\text{Fibroscan} \times \text{cifra de plaquetas}).$$

Escrutinio con cateterismo hepático y medición del GPVH

El procedimiento consiste en avanzar un catéter a las venas suprahepáticas y ahí obtener dos medidas, la de la presión suprahepática enclavada, obtenida al inflar un globo en el extremo del catéter, y la presión venosa suprahepática libre, que se obtiene cuando el globo del catéter está desinflado, la diferencia entre ambos valores constituye el GPVH.

En la actualidad el GPVH es el parámetro que se emplea en todas las publicaciones para definir factores pronósticos y como desenlace principal en la evaluación de distintos tratamientos farmacológicos para hipertensión portal (Figura 2). Se considera que hay hipertensión portal clínicamente no significativa cuando el GPVH se encuentra entre 5-10 mmHg. (valores normales 1-5 mmHg), ésta es clínicamente significativa cuando es >10 mmHg pues es cuando aparecen varices esofágicas, y finalmente, los valores >12 mmHg se asocian a hemorragia variceal o formación de ascitis^(24, 25, 26, 27).

Escrutinio empleando variables metabólicas no invasivas

Se demostró en pacientes con cirrosis correlación entre la presencia de varices con el índice HOMA de resistencia a la insulina y los niveles de adiponectina, ambos parámetros también correlacionaron con el GPVH. Los niveles de adiponectina >19.2 para la presencia de varices tuvieron S, E, VPP, VPN y ABC de 79.6%, 74.1%, 80%, 73% y 0.646, respectivamente; por su parte un índice HOMA >4 mostró S, E, VPP, VPN y ABC de 89.7%, 71%, 74%, 88% y 0.792, respectivamente. Se evidenció que a mayor

HOMA mayor riesgo de sangrado, el 67% de los pacientes con HOMA > 4 estuvieron libres de sangrado variceal, frente al 97% de los pacientes con HOMA < 4²⁸.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Profilaxis pre-primaria (prevención de la formación de várices)

La prevención para el desarrollo de varices esofágicas en hipertensión portal actualmente continúa siendo tema de debate, y al momento no existe indicación para el empleo de beta-bloqueadores en la prevención de la formación de varices esofágicas. No se ha establecido bien el papel de los beta bloqueadores para retardar la aparición o la progresión de las várices pues la información es controversial, estudios en animales han mostrado disminución en la formación de colaterales; en humanos un estudio con nadolol mostró disminución en la progresión del tamaño de las varices mientras que un estudio con timolol no mostró beneficio en evitar la aparición de varices (profilaxis pre-primaria)^(9, 29).

Profilaxis primaria (prevención del primer evento de sangrado)

Se aconseja el uso de profilaxis primaria en pacientes con várices, con la finalidad de evitar el primer evento de sangrado.

Beta bloqueador no selectivo

En 1981 Lebrec publicó el empleo de propranolol en la prevención del re-sangrado variceal y en 1987 Pascal lo utilizó en profilaxis primaria, desde entonces se ha reproducido la eficacia de los beta bloqueadores en más de 12 estudios controlados y aleatorizados, los metaanálisis de estos estudios muestran una reducción del 50% del riesgo del primer evento de sangrado variceal en pacientes con várices grandes durante un seguimiento de 24 meses (30% contra 15% de riesgo de sangrado en pacientes sin y con profilaxis primaria a base de beta bloqueadores no selectivos, respectivamente)^(4, 30).

La acción del beta bloqueador no selectivo deriva de su efecto sobre los receptores 1, con lo cual disminuye el gasto cardíaco, y 2, con lo cual al no antagonizar a los 1, provoca indirectamente vasoconstricción esplánica, con la subsecuente disminución de la afluencia de la vena porta³¹. De lo anterior se deduce que si el paciente se encuentra tomando algún beta bloqueador selectivo por otra razón, como metoprolol y atenolol, lo recomendable es cambiarlo por un no selectivo, salvo que exista alguna indicación en particular por usar un selectivo.

El propranolol se administra por vía oral, en dos dosis al día, generalmente iniciando con 20mg cada 12 horas, incrementando la dosis cada dos días, hasta alcanzar una reducción del 25% de la frecuencia cardíaca basal o conseguir una frecuencia cardíaca de 55 latidos por minuto o una tensión arterial sistólica <90mmHg; si se emplea nadolol se recomienda una sola dosis al día debido a su vida media más prolongada, y se inicia a 40mg.

La tasa de efectos adversos, siendo los más comunes cefalea, mareo, fatiga y disnea, es del 17% y 10% con el uso de propranolol y naldolol, respectivamente⁹. Recientemente se ha estudiado el papel del carvedilol, un beta bloqueador no selectivo que además tiene actividad anti-1-adrenérgica, en profilaxis primaria, y se ha demostrado que tiene un efecto superior al propranolol en reducir el gradiente de presión en venas suprahepáticas (GPVH) a dosis relativamente bajas (6.25-12.5 mg/día), por lo que quizás en el futuro próximo pudiera reemplazar al propranolol como beta bloqueador de primera elección para profilaxis primaria de sangrado variceal, siempre y cuando se excluyan pacientes con hipotensión ó con falla renal. Por otro lado, también parece resultar superior con respecto al uso de ligadura endoscópica no sólo en cuanto a la profilaxis del sangrado variceal, sino también en mortalidad, pero se requieren más estudios al respecto³².

Desgraciadamente, el parámetro que se mide para ajustar la dosis del beta bloqueo (frecuencia cardíaca y tensión arterial) no se correlaciona con el grado de descenso de la presión portal que se logre, y por ello, llevar la frecuencia cardíaca a la meta arriba descrita (55-60 latidos por minuto/ tensión arterial sistólica <90mmHg) no garantiza que se logró reducir de forma adecuada la hipertensión portal.

La única forma de determinar si la respuesta al beta bloqueo fue adecuada, consiste en medir el GPVH. Se ha demostrado que la disminución de GPVH por debajo de 12 mmHg reduce prácticamente en su totalidad el riesgo de sangrado³³, y la reducción del GPVH de al menos el 20% del valor basal también se asocia a un menor riesgo de sangrado, estimado entre el 4%-9% a 1 y 2 años, respectivamente²⁵.

Los pacientes que alcanzan estas respuestas hemodinámicas previamente mencionadas tienen una marcada reducción en el riesgo de desarrollar otras complicaciones de la hipertensión portal como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorrenal y encefalopatía hepática, además muestran mejor sobrevida al ser comparados con los no respondedores³⁴. El 80% de los que alcanzan respuesta hemodinámica la mantienen a un año³⁵.

Fuera de ensayos clínicos los análisis de costo no son concluyentes y la realización del cateterismo hepático para evaluar la profilaxis primaria dependerá de la disponibilidad del mismo³⁶, Baveno V recomienda realizarlo para indicaciones pronósticas y terapéuticas siempre que esté disponible. Desde un punto de vista práctico el 60% los enfermos tratados con beta bloqueadores, que nunca han sangrado, no responden al beta bloqueo, sin embargo, tienen una baja probabilidad de sangrado en los próximos 24 meses, lo que podría hacer innecesaria la medición el GPVH en profilaxis primaria, sin embargo, en la profilaxis secundaria con un riesgo alto de resangrado, resultaría ideal la medición del GPVH en todos los enfermos.

La opinión no está unificada a este respecto, y algunos autores consideran que se debería medir el gradiente de rutina tanto para profilaxis primaria como secundaria, no sólo para definir si hay respuesta al beta bloqueo,

sino por su valor pronóstico, pues su elevación es un factor de riesgo independiente para descompensación hepática, muerte y hepatocarcinoma.

Uno de los problemas de intentar ver la respuesta hemodinámica de cada paciente cuando se le inicia beta bloqueo es que se tienen que hacer 2 cateterismos, uno basal y otro para ver la respuesta, en relación a esto, recientemente se propuso que al hacer un cateterismo para medir GPVH, el descenso del gradiente en un 10% o a un valor < 12 mmHg luego de administrar una dosis única intravenosa de propranolol discrimina quien será respondedor al beta bloqueo, sin necesidad de hacer un cateterismo subsecuente, sin embargo, esta recomendación no se ha traducido hasta ahora un cambio en la logística de definir si un paciente es respondedor o no al beta bloqueo, y se necesitan más estudios que corroboren este hallazgo. A este respecto Addley y colaboradores recientemente publicaron nuevos algoritmos que incluyen el uso del GPVH de forma rutinaria tanto en profilaxis primaria y sangrado agudo como en profilaxis secundaria con la finalidad de reducir el número de endoscopias de vigilancias necesarias^{37,38}.

Ligadura endoscópica

Con relación al tratamiento endoscópico como la ligadura y la escleroterapia, actúan a nivel local en el sitio de las várices sin modificar la fisiopatología subyacente de la hipertensión portal, estos procedimientos resultan efectivos, pero por poco tiempo, puesto que la presión y el flujo portal permanecen sin cambios y las várices recurren hasta en un 50% a dos años, lo que hace necesario seguimiento endoscópico cada 6-12 meses a partir de la fecha de erradicación³⁹.

La ligadura endoscópica ha demostrado ser superior a la escleroterapia en términos de eficacia y seguridad, y por ello la escleroterapia ha quedado relegada a casos en donde técnicamente no es posible realizar ligadura. El análisis de la ligadura endoscópica resulta difícil pues es un procedimiento intervencionista resultando imposible evitar sesgos de observador y tener estudios ciegos, sin embargo, en los primeros estudios al comparar la frecuencia de resangrado entre ligadura y escleroterapia, la frecuencia para ligadura era de 16% - 29%, estudios posteriores al comparar ligadura con TIPS o tratamiento farmacológico, muestran una frecuencia de resangrado en el grupo de ligadura del 38% - 56%⁴⁰, lo que hace suponer que la ligadura endoscópica no es mejor que el tratamiento con beta bloqueador.

Un meta-análisis reciente por Funakoshi et al. que compara el beta bloqueo contra la ligadura endoscópica en profilaxis primaria encontró una reducción significativa de la frecuencia del primer evento de sangrado cuando se usó ligadura endoscópica como método de profilaxis, sin embargo, cuando se analizaron únicamente los estudios con alta calidad se perdió esta significancia de tal suerte que los autores concluyen que con la evidencia actual no se puede recomendar a la ligadura sobre el beta bloqueo como tratamiento de elección para la profilaxis primaria⁴¹.

De acuerdo a Baveno V el uso de ligadura endoscópica en profilaxis primaria constituye una estrategia igual de efectiva que el empleo del beta bloqueo y se puede utilizar para várices esofágicas mayores a 5mm⁴².

Beta bloqueador más mononitrato de isosorbide (MNI)

A pesar del efecto benéfico del beta bloqueador no selectivo, es claro que no protege a todos los pacientes del primer evento de hemorragia, pues aún existe un riesgo de sangrado del 15% a dos años en los pacientes bajo tratamiento farmacológico, lo cual significa que no en todos los casos en que se inicia beta bloqueador se obtiene un descenso del GPVH a los valores descritos en la sección anterior (<12mmHg ó descenso <20% con respecto al valor basal). La respuesta que se tenga al inicio del beta bloqueo depende de la edad, peso, polimorfismos genéticos de los adrenorreceptores y del grado de colaterales portosistémicas, y sólo el 33% de los pacientes serán respondedores al beta bloqueo y lograran las metas descritas, se necesitan tratar 11 enfermos para prevenir un evento de sangrado. Algunos estudios han demostrado que la combinación de beta-bloqueador más mononitrato de isosorbide permite aumentar la respuesta hemodinámica en un 30% en el grupo de pacientes que no responden a beta bloqueador^{43,44}.

En un estudio que compara beta bloqueo contra beta bloqueo más isosorbide para profilaxis primaria de sangrado variceal, Merkel encontró una reducción significativa del primer evento de sangrado a favor del tratamiento combinado ($p= 0.02$) a 84 meses de seguimiento, pero sin que esto se tradujera en diferencias en sobrevida⁴⁵. En otro estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico en el que se comparó propranolol versus propranolol más mononitrato de isosorbide, no se logró demostrar beneficio del tratamiento combinado en profilaxis primaria, pues el riesgo de sangrado a 2 años fue el mismo en ambos grupos⁴⁶. Consideramos por lo tanto que la evidencia actual es insuficiente para el empleo de beta bloqueadores más mononitrato de isosorbide en profilaxis primaria.

Otras estrategias

Fármacos como la espironolactona, el losartán y el ibesartán, tienen efecto sobre la hipertensión portal, pero no están aprobados para profilaxis primaria. Tampoco están aprobados el uso de cortocircuitos (ya sea TIPS o quirúrgicos) ni la escleroterapia en este contexto. Los principales factores de riesgo para presentar un sangrado variceal, además del GPVH, son la presencia de várices grandes, el estadio Child-Pugh B/C y la presencia de factores de mal pronóstico en las várices, como el fenómeno de vérice sobre vérice y las marcas rojas sobre las mismas.

Las recomendaciones actuales según Baveno V³⁴ con respecto a la profilaxis primaria son⁴²:

-Paciente con várices pequeñas (<5mm):

Child A con várices sin datos de mal pronóstico: Si se decide no

iniciar profilaxis farmacológica primaria (beta bloqueo), se deberá repetir la endoscopia cada 1 – 2 años, o ante un evento de descompensación. Sin embargo, de acuerdo a Baveno V, se pueden usar beta bloqueadores no selectivos para evitar el crecimiento de las várices, aunque se requieren más estudios para corroborar el beneficio de esta maniobra.

Child B/C ó várices con datos de mal pronóstico: Se debe iniciar beta bloqueador no selectivo.

- Paciente con várices medianas/grandes (>5mm): Se debe iniciar profilaxis primaria, ya sea con beta bloqueador no selectivo, o con ligadura endoscópica, se consideran estrategias equivalentes y la elección dependerá de la experiencia que se tenga en cada centro, y de las características propias y la preferencia de cada paciente (efectos colaterales y contraindicaciones). De momento no existe la suficiente evidencia para recomendar el uso combinado de beta bloqueador y mononitrato de isosorbide en profilaxis primaria.

- En la profilaxis primaria del sangrado por várices esofágicas no está indicado el empleo de escleroterapia o derivación TIPS debido a la alta morbilidad que conllevan.

- Cuando exista alguna contraindicación para el uso de beta bloqueo se preferirá el uso de ligadura endoscópica.

Profilaxis secundaria (prevención del resangrado)

Los pacientes que sobreviven al primer evento de sangrado por várices esofágicas tienen un alto riesgo de resangrado, que resulta cercano al 60% a 2 años. El tratamiento de elección para la profilaxis secundaria lo constituye una estrategia dual de ligadura endoscópica más manejo farmacológico con beta bloqueador no selectivo. Las cirugías de derivación y la colocación de TIPS se consideran estrategias de rescate para pacientes refractarios al manejo combinado (endoscópico y farmacológico).

Finalmente, el tratamiento combinado de mononitrato de isosorbide con beta bloqueador no selectivo constituye una alternativa para pacientes en quienes es técnicamente imposible realizar un tratamiento endoscópico, y a diferencia de en el caso de profilaxis primaria, esta estrategia si está respaldada por Baveno V para profilaxis secundaria⁴².

Beta bloqueador más ligadura endoscópica

La combinación del uso de beta bloqueadores no selectivos y ligadura endoscópica resulta la estrategia más eficaz de profilaxis secundaria que existe al momento, siendo la frecuencia de resangrado de ligadura con beta bloqueo versus ligadura sola del 23 y 47%, respectivamente ($p= .005$) (47). Esta información ha sido corroborada en un meta-análisis que incluye 17 estudios sobre tratamiento mixto endoscópico (14 con escleroterapia y 3 con ligadura) y farmacológico con betabloqueadores, versus monoterapia endoscópica, demostrando que la combinación reduce el resangrado a 6,

12 y 24 meses, con una razón de momios 2.20 (IC 95% 1.69 – 2.85, p < 0.0001) (48). (Figura 3).

Cirugía de derivación.

La cirugía de derivación se ha empleado por más de 50 años, y consiste en derivar el flujo sanguíneo del sitio de alta presión, es decir, del territorio portal, hacia la circulación sistémica; para que un paciente pueda ser sometido a este tipo de cirugías, debe tener un riesgo quirúrgico bajo y una función hepática preservada (Child-Pugh A), constituyendo la cirrosis descompensada una contraindicación para este tipo de procedimientos⁴⁹. Las cirugías de derivación pueden ser no selectivas (derivación porto-cava latero-lateral, o termino-lateral, interposición de injerto mesocavo en H), selectivas (como la derivación esplenorenal distal tipo Warren) o parciales (interposición de injerto portocavo de pequeño diámetro en H), teniendo las primeras el mayor riesgo de complicarse con encefalopatía hepática y disfunción hepática en el postquirúrgico, por otro lado tenemos a las cirugías de devascularización como el procedimiento de Sugiura⁵⁰.

Derivación transyugular intrahepática portosistémica (TIPS)

La colocación de un TIPS resulta una derivación muy selectiva en relación al diámetro, además no requiere una intervención quirúrgica y por lo tanto la morbi-mortalidad durante el procedimiento es baja, sin embargo los resultados a largo plazo son poco alentadores con disfunción mayor del 50% a un año debido a proliferación de la íntima dentro de la prótesis, lo que hace necesaria la vigilancia angiográfica de la permeabilidad del TIPS, además de un incremento del 20%-30% de la encefalopatía.

A pesar de una reducción significativa en resangrado a favor de TIPS en comparación con tratamiento endoscópico/farmacológico⁵¹, los costos se incrementan al doble, sin beneficio en sobrevida ni calidad de vida. Un estudio reciente sugiere que el empleo de TIPS recubiertos con politetrafluoroetileno se asocia a mayor permeabilidad de la prótesis sin aumento en encefalopatía. Actualmente tanto la cirugía de derivación como TIPS solo se recomiendan como terapias de rescate en pacientes en los que el tratamiento endoscópico y farmacológico han fallado. (Figuras 4 y 5).

Falla a la profilaxis secundaria (sangrado significativo bajo profilaxis)

De acuerdo a Baveno V se define como la presencia de melena recurrente y/o hematemesis que condiciona admisión hospitalaria, necesidad de transfusión, descenso de 3g de Hb ó muerte en un periodo de 6 semanas luego del evento de sangrado. Las opciones terapéuticas ante este escenario son las siguientes⁴²:

- Colocación de un TIPS cubierto con politetrafluoroetileno: Se considera la estrategia de elección cuando está disponible.
- Cirugía de derivación: Es una buena opción en pacientes estadios Child-

Pugh A y B cuando no hay TIPS disponible.

- Se debe considerar ingresar al paciente a protocolo de trasplante hepático.

Tratamiento del sangrado variceal agudo

Un episodio de sangrado variceal agudo comprende los primeros 5 días a partir del inicio del mismo, cuando se da un tratamiento apropiado (farmacológico y endoscópico), se logra controlar el sangrado hasta en un 80-90% de los casos. El tratamiento de un episodio de sangrado variceal incluye la reanimación inicial, el tratamiento farmacológico con drogas vasoactivas, el tratamiento endoscópico y el uso de antibióticos profilácticos. Se deben identificar oportunamente factores que predicen falla al tratamiento, definida como muerte, falla para controlar el sangrado o bien resangrado temprano, que es aquél que ocurre en los primeros 5 días, dado que los pacientes con dichos factores de mal pronóstico deben ser considerados para instaurar terapias alternativas, como la colocación de un TIPS.

Sin duda alguna el predictor más importante de falla y mortalidad al momento de un sangrado variceal lo constituye el HPVG > 20 mmHg, sin embargo, no es accesible en todos los casos, y pocas veces se mide durante un sangrado variceal activo; los otros predictores de falla son la presencia de sangrado activo durante la endoscopia en pacientes Child B y por sí solo el estadio Child C⁵². Sin embargo, un estudio reciente por Amitrano et al.⁵³ señala que es sólo el estadio Child C es el que funciona como predictor de falla, y no el sangrado activo ni el estadio Child B.

La mortalidad de cada evento de sangrado variceal es del 20%, es decir, uno de cada cinco pacientes morirá. Por otro lado, los predictores más importantes de mortalidad a las 6 semanas son: MELD > 18, falla para controlar el sangrado, resangrado temprano y estadio Child-Pugh C de acuerdo a Baveno V⁴².

Restitución de volumen

Deberá iniciarse tan pronto como sea posible con cristaloïdes/coloides con el objetivo de mantener una presión arterial sistólica de 100 mmHg, ya que es imprescindible evitar una hipotensión prolongada pues ésta se asocia a infecciones, traslocación bacteriana y falla renal, mismas que se asocian con incremento del riesgo de resangrado y muerte. La transfusión de paquetes globulares debe seguir una conducta restrictiva, sólo se deben hemotransfundir pacientes con Hb < 7g/dl, buscando una meta de Hb 7 – 8 g/dl, ya que la transfusión liberal de hemoderivados se asocia a menor sobrevida en los pacientes Child A y B (no se ha podido demostrar en los Child C) a las 6 semanas, y además incrementa el gradiente de presión portal, con el subsecuente incremento teórico en el riesgo de sangrado variceal^(42,54).

La monitorización de la hemoglobina se recomienda hacerla cada 6 horas los primeros 2 días y cada 12 horas durante los días 3 a 5.

Empleo de productos sanguíneos y factores de coagulación

No se ha evaluado ni demostrado el beneficio de la transfusión de plaquetas o plasma fresco congelado en estos pacientes, y es importante resaltar que el TP/INR no es un indicador confiable de la coagulación en el paciente con cirrosis, pues a pesar de estar prolongado por un defecto en la síntesis de los factores de la coagulación, también se asocia a una disminución igualmente notable en la síntesis de factores antitrombóticos (e.g. proteína C, proteína S)⁵⁵.

El empleo del factor VII recombinante (FVIIra) que corrige de manera apropiada el tiempo de protrombina en pacientes con cirrosis ha sido evaluado en dos ensayos clínicos controlados. El primero mostró en análisis post-hoc que el FVIIra mejoraba el control de la hemorragia variceal en pacientes Child B y C⁵⁶. El otro estudio más reciente evalúo el impacto del FVIIra en pacientes con sangrado activo al momento de la endoscopia con > 8 puntos de Child sin mostrar beneficio⁵⁷, aunque en algunos centros la falla en el grupo placebo resultó de manera inesperada del 0%. Por lo anterior no puede recomendarse con la evidencia actual de forma sistemática el uso de factor VII recombinante.

Antibióticos profilácticos

La presencia de infección es un indicador pronóstico muy importante que impacta en resangrado y mortalidad. Las infecciones más frecuentes en presencia de sangrado variceal son, en orden descendente, las siguientes: peritonitis bacteriana espontánea (50%), infección del tracto urinario (25%) y neumonía (25%). El empleo de antibióticos profilácticos disminuye el riesgo de infecciones, resangrado y mortalidad, lo cual ha sido demostrado por dos metaanálisis^(58,59).

Las quinolonas (norfloxacino) por vía oral son los antibióticos más recomendados, sin embargo, se prefiere el uso de ceftriaxona intravenosa en pacientes con cirrosis avanzada, o que estuvieran bajo profilaxis primaria o secundaria con quinolonas de forma ambulatoria ó bien en hospitales con alta tasa de resistencia a las mismas⁶⁰.

Manejo de encefalopatía hepática y falla renal

El sangrado variceal puede desencadenar encefalopatía hepática, existe un estudio aleatorizado y controlado que mostró que la administración profiláctica de lactulosa durante un episodio de sangrado variceal es segura y efectiva para prevenir la encefalopatía hepática⁶¹. En presencia de encefalopatía clínicamente evidente, se indica el tratamiento con disacáridos no absorbibles. La falla renal se presenta con frecuencia después del sangrado lo que puede prevenirse evitando hipotensión e hipovolemia persistentes, esta falla renal asociada a hipovolemia representa el 30% del grupo total de las fallas renales^(62,63).

Tratamiento específico para el control de la hemorragia

El tratamiento de elección lo constituye la combinación de tratamiento farmacológico y endoscópico (ligadura)⁶⁴.

- Tratamiento farmacológico vasoactivo

La terapia farmacológica debe iniciarse tan pronto como se sospeche que se está frente a un sangrado variceal, y de comprobarse, deberá mantenerse durante los primeros 3-5 días del episodio.

De las estrategias farmacológicas contamos con los siguientes principios activos:

- Terlipresina: Es el fármaco de elección ya clásicamente se ha considerado como el único fármaco que ha demostrado impacto en la sobrevida en estudios controlados⁴, sin embargo, un metaanálisis y un ensayo clínico reciente que compara terlipresina, somatostatina y octreótide, no demostró diferencias en mortalidad y/o resangrado siempre y cuando el fármaco se agregue a la terapia endoscópica con ligadura^(65,66).

La dosis de terlipresina es de 2 mg cada 4 hrs tan pronto como se sospeche sangrado variceal durante las primeras 48 hrs. y después mantenerse a una dosis de 1 mg cada 4 hrs por hasta 5 días para evitar el resangrado. Su eficacia es alta, incluso en estudios en los que se investigó como monoterapia, mostró un control del sangrado del 80% a las 48 horas, y del 70% a los 5 días, pues en promedio reduce el HVPG en un 21%⁶⁷. Sus efectos adversos incluyen:

- Dolor abdominal, siendo el más común.
- Efectos graves como isquemia periférica, intestinal o cardiaca, ocurren en menos del 3% de los casos, pero hay que monitorizar clínicamente al paciente para detectarlos a tiempo.
- Hiponatremia, que cuando provoca síntomas neurológicos o cuando provoca disminución del Na de más de 10 mEq/L, obliga a suspender el tratamiento. Este efecto adverso es más común en pacientes con función hepática respetada.
- Vasopresina: Ya casi no se usa pues se asocia a una tasa importante de efectos adversos (isquemia cardiaca, intestinal y periférica, arritmias, hipertensión arterial), y cuando se usa, debe asociarse a una infusión continua de nitroglicerina (40-400 mcg/min), titulada para mantener una tensión arterial sistólica por arriba de 90 mmHg. La vasopresina se inicia a 0.2 – 0.4 U/min, la dosis máxima es de 0.8 U/min y esta dosis no debe mantenerse por más de 24 horas⁶⁸.
- Somatostatina: Es muy segura y se puede continuar por los 5 días sugeridos. Reduce péptidos vasodilatadores del sistema gastrointestinal, y

resulta igual que efectiva que la terlipresina para el control del sangrado y prevención del resangrado temprano, pero a diferencia de ésta, no ha mostrado cambiar la mortalidad.

Se da un bolo inicial de 250 mcg, el cual se puede repetir hasta 3 veces en la primera hora si no se controla el sangrado, luego de lo cual se inicia una infusión continua de 250 – 500 mcg/h, que se mantiene por 3 a 5 días, generalmente la dosis de 500/h se reserva para cuando se encontró sangrado activo en la endoscopia. Dentro de sus efectos adversos se encuentran náusea, vómito e hiperglucemia⁶⁹.

- Octreótide: Es muy parecido a somatostatina, y reduce los niveles de glucagon, que es un vasodilatador esplácneo, con lo cual reduce la hiperemia esplácnea, sobretodo postprandial. Es seguro, sin embargo por taquifilaxis parece no ser tan útil como monoterapia, y no ha demostrado aumentar sobrevida. Es más bien un importante adyuvante al tratamiento endoscópico. Se administra mediante un bolo inicial de 50mcg seguido de una infusión a 25 - 50 mcg/h, la cual se puede aumentar a 100 mcg/h si el sangrado persiste postendoscopía⁷⁰.

- Tratamiento endoscópico

La ligadura y la escleroterapia son terapias efectivas para controlar la hemorragia, un meta análisis mostró que ligadura es superior a escleroterapia en el control inicial de la hemorragia, con menos efectos adversos⁷¹, de tal suerte que la escleroterapia sólo se utiliza cuando técnicamente no se puede realizar ligadura; la escleroterapia se asocia en un 20-40% de los casos a efectos adversos, entre otros la formación de más úlceras que con la ligadura, sepsis, bacteremia, fiebre, mediastinitis, dolor torácico, estenosis esofágica y elevación sostenida de la presión portal⁷².

La endoscopía se debe realizar tan pronto como sea posible dentro de las primeras 12 horas de la admisión del enfermo. El uso de inhibidor de bomba de protones (pantoprazol 40mg diarios) por 10 días se ha asociado a disminución en el tamaño de las úlceras que se generan luego de la ligadura, y en disminución en la tasa de sangrado de las mismas. La endoscopía se debe de repetir cada 2 a 4 semanas hasta obliterar las várices por completo, y posteriormente una más a los 1-3 meses, luego de lo cual la vigilancia será cada 6-12 meses⁵².

Dados los hallazgos de la endoscopia se define un sangrado variceal como cualquiera de las siguientes:

- Sangrado activo de una vérice
- Presencia de un pezón blanco en una vérice
- Presencia de un coágulo adherido a una vérice
- Presencia de várices esofágicas, con evidencia de sangre en la cámara gástrica, y sin ningún otro sitio potencial de sangrado.

Falla para controlar el sangrado

De acuerdo a Baveno V, se define como la muerte o la necesidad de modificar la terapéutica en los primeros 5 días por el desarrollo de choque hipovolémico, o el descenso de 3g de Hb en un día ó bien la presencia de hematemesis y/o aspiración nasogástrica de al menos 100ml de sangre fresca luego de 2 horas de haber iniciado una terapéutica específica (farmacológica y/o endoscópica). Los factores más importantes para predecir falla son los siguientes: HVPG > 20 mmHg, estadio Child-Pugh C ó sangrado activo durante la endoscopía⁴².

Terapias de rescate

En el 10-20% de los casos el sangrado no se controla con los tratamientos mencionados, si el sangrado es leve y el paciente estable se puede realizar un segundo tratamiento endoscópico, si este falla o el sangrado es severo se deben establecer tratamientos derivativos, siendo el de elección la colocación de un TIPS recubierto con politetrafluoroetileno, con un éxito del control de la hemorragia del 95%; en caso de que no se cuente con este recurso, se puede optar por una cirugía de derivación en pacientes con buena función hepática (Child A).

Los pacientes para TIPS deben seleccionarse de forma adecuada pues la mortalidad es muy alta cuando se admiten pacientes Child C >12 puntos, o con bilirrubinas totales > 3.5 mg/dl⁷³. La sonda de balones consigue hemostasia en el 60-90% y deberá emplearse solo en caso de sangrado masivos y por un periodo menos de 24 hs. como un “puente” en tiempo hasta que se establece el tratamiento definitivo de rescate (TIPS o cirugía de derivación), ya que el resangrado se presenta en 50% al “desinflar” la sonda y se asocia a complicaciones severas.

Si las várices son gástricas exclusivamente se prefiere una sonda Linton Nachlas, si son esofágicas y gástricas, una Sengstaken Blakemore⁵². Una alternativa es el empleo de prótesis esofágicas cubiertas que consiguen la hemostasia en casos de sangrado refractario con menos complicaciones que la sonda y por periodos mayores de tiempo, actualmente se desarrollan estudios controlados para evaluar estas prótesis⁷⁴.

TIPS temprano

La colocación de un TIPS “temprano” en las primeras 72 hs. de la hemorragia aguda variceal en pacientes con predictores de mal pronóstico (pacientes Child B con sangrado activo durante la endoscopía o bien pacientes Child C < 13 puntos) impacta en mortalidad y resangrado, sugiriendo en este grupo de pacientes no esperar la falla al tratamiento estándar con drogas vasoactivas y ligadura de varices, y por lo tanto colocar un TIPS de manera oportuna mejorando el control del sangrado y la sobrevida. Este es el único estudio actualmente que mostró mejoría en la sobrevida al colocar un TIPS⁷⁵.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch J, García Pagán JC. Complications of cirrhosis. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32:141-156.
2. Bhathal PS, Grossman RJ, Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *Journal of Hepatology* 1985;1:325-9.
3. Shah V, Totuner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999;117:1222-1228.
4. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
5. North-Italian Endoscopic club. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988;319:983-9.
6. Poynard T, Cales P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patient with cirrosis and esophageal varices. *N Engl J Med* 1991;324:1532-8
7. D'Amico G, Pasta L, Madonna S, et al. The incidence of esophageal varices in cirrhosis. *DDW* 2001, Atlanta, 20-23 May 2001.
8. Merli M, Nicolini G, Angeloni S. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatology* 2003;28:266-72.
9. Merkel C, Marin R, Angelini P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):476-84.
10. García-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RI, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-24.
11. Vorobioff J, Groszmann R, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: A ten year prospective study. *Gastroenterology* 1996; 111:701-9
12. De Franchis R. Evolving consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
13. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension :report of the Baveno III Consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-52
14. Giannini E, Botta F, Borro P, et al. platelet count/spleen diameter ratio. Proposal and validation of a non invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52: 1202-1205.
15. Giannini E, Zaman A, Kreil A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the non invasive diagnosis of oesophageal varices. Results of a multicenter,prospective, validation study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2511-2519.
16. Burton JR, Liangpunsakul S, Lapidus J, et al. Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:609-615.
17. Berzigotti A, Gilabert R, Abraldes JG, et al. Non invasive prediction of clinically significant portal hypertension and oesophageal varices in patients with compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1159-1167.
18. Thabut D, Trabut JB, Massard J, et al. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices by fibrotest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006;26:271-278.
19. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45:230-235.
20. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-1297.
21. Kim YJ, Raman SS, Yu NC, et al. Oesophageal varices in cirrhotic patients: evaluation with liver CT. *AJR* 2007;188:139-144.
22. De Franchis R, Eisen GM, Laine L, et al. Oesophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of oesophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 2008;47:1595-1603.
23. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, et al. Elastography, Spleen Size, and Platelet Count Identify Portal Hypertension in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:102-111
24. Perelló A, Escorcell A, Bru C, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis c virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:1393-7.
25. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-9.
26. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133(2):481-8.
27. Ripoll C, Bañares R, Rincon D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD era. *Hepatology*. 2005;42:793-801.
28. Eslam M, Ampuero J, Jover M, et al. Predicting portal hypertension and variceal bleeding using non-invasive measurements of metabolic variables. *Annals of hepatology* 2013;12: 420-430.
29. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Eng J Med* 2005;353(21): 2254-61.
30. López Méndez E, Uribe M. Beta Blockers in Portal Hypertension ¿Are they really a good option? Review. *Annals of Hepatology* 2006; 5(2):86-91.
31. Chen W, Nikolova D, Frederiksen SL, et al. Beta blockers reduce mortality in cirrhotic patients with oesophageal varices who have never bled. *J Hepatol* 2004;40(Suppl 1):67.
32. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut* Published Online First: 17 December 2012 doi:10.1136/gutjnl-2012-304038.
33. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, García-Tsao G, Navasa M, Alberts J, et al. Hemodynamics events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-1407.
34. Abraldes J, Tarantino I, Turnes J, García Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902-908.

35. Villanueva C, López-Balaguer J, Aracil C, Kolle L, Gonzalez B, Miñana J. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *Journal of hepatology* 2004;40:757-765.
36. Bosch J. A la carte or menu fixe: Improving pharmacologic therapy of portal hypertension. *Hepatology* 2002;36:1330-1332.
37. Merkel C, Montagnese S. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as guidance for prophylaxis and treatment of bleeding and re-bleeding? *Eur J Intern Med* 2011;22(1):1-4.
38. Addley J, Tham TC, Cash WJ. Use of portal pressure studies in the management of variceal hemorrhage. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4(7):281-9.
39. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin in Liver Dis* 1999;19:439-55.
40. Bosch J, García-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952-954.
41. Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, et al. Meta-analysis: beta-blockers versus banding ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol* 2012;11(3):369-83.
42. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V Consensus workshop on Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 762-8.
43. García Pagan JC, Feu F, Bosch J, Rodes J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:869-873.
44. Merkel C, Sacerdoti C, Bolognesi M, Enzo E, Marin R, Bombonato G, Angelini P, et al. Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the beta-blocker alone. *Hepatology* 1997;26:34-39.
45. Merkel C, Marin R, Sacerdoti C, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, Amodio P, et al. Long term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:324-329.
46. García Pagan J, Morillas RM, Bañares R, Albillas A, Villanueva C, Vila C, et al. Propranolol Plus Placebo vs. Propranolol Plus Isosorbide-5-Mononitrate In the Prevention of the First Variceal Bleed. A Double Blind RCT. *Hepatology* 2003;37:1260-1266.
47. Lo GH, Lai KH, Cheng GS. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000;32:461-65.
48. Funakoshi N, Segalas-Largey F, et al. Benefit of combination B-blocker and endoscopic treatment to prevent variceal rebleeding: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16: 5982-5992.
49. López Méndez E. Tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal. ¿La mejor opción? Editorial. *Revista Mexicana de Gastroenterología* 2006;71(3):346-347.
50. Craig JC, Sarfeh IJ. Surgical management of portal hypertension. *West J Med* 1995;162:527-35.
51. Escorcell A, Banares R, Garcia Pagan JC, Gilabert R, Moitinho E, Bosch J. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;35:385-392.
52. García-Pagán JC, Reverter E, Abraldes J. Acute variceal bleeding. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:46-54.
53. Amitrano L, Guardascione MA, Manguso S, et al. The effectiveness of current acute variceal bleeding treatments in unselected cirrhotic patients: Refining short term prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1872-78.
54. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Tranfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
55. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro vs anti coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137(6):2105-11.
56. Bosch J, Thabut D, Bendetsen F, et al Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127(4):1123-1130.
57. Bosch J, Thabut D, Abillos A, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;47(5):1604-1614.
58. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29(6):1655-1661.
59. Chávez Tapia N, Barrientos Gutierrez T, Tellez Ávila F, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Chochrane review. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2011;34(5):509-18.
60. Fernandez J, Ruiz DA, Gomez C, et al. Norfloxacion VS ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131(4):1049-1056.
61. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, et al. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(6):996-1003.
62. López Méndez E. Hemodinámica renal y su correlación con el estadio de Child-Pugh en pacientes cirróticos y sus controles. *Revista Mexicana de Gastroenterología* 2006;71(3):302-307.
63. Martin-Llahi M, Guevera M, Torre A, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488-496.
64. Bañares R, Albillas A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35(3):609-15.
65. Wells M, Chande M, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(11):1267-78.
66. Seok-Seo Y, Young-Park S, Young-Kim M, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014; DOI:10.1002/hep.27006.
67. Escorcell A, Bandi JC, Moitinho E, et al. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997;26(3):621-27.
68. Felicilda-Reynaldo RF. Block the bleed: pharmacological therapies for gastroesophageal variceal bleeding. *Medsurg Nurs* 2012;21(2):107-10.
69. Tyden G, Sammegard H, Thulin L, et al. Treatment of bleeding esophageal varices with somatostatin. *N Engl J Med* 1978;299(26):1466-67.

70. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001;120(2):161-69.
71. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *Journal of hepatology* 2006;45(4):560-67.
72. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004;39(6):1623-30.
73. Krajina A, Hulek P, Fejfar T, et al. Quality improvement guidelines for TIPS. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35(6):1295-300.
74. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy* 2006;38(9):896-901.
75. Garcia Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *New England Journal of Medicine* 2010;362(25):2370-79.



Figura 1. Estadios en hipertensión portal.

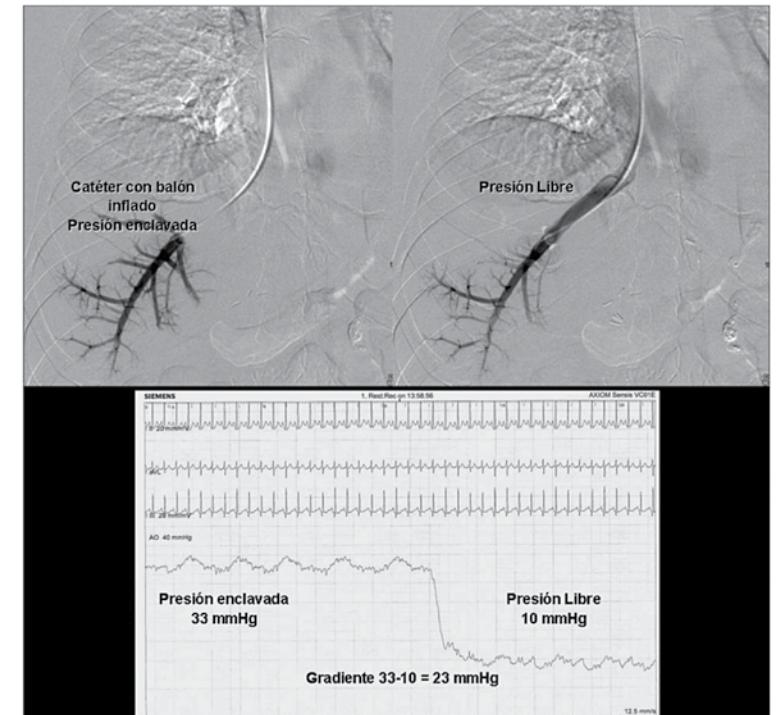


Fig. 2 Medición del gradiente de presión en venas surahepáticas mediante cateterismo hepático.

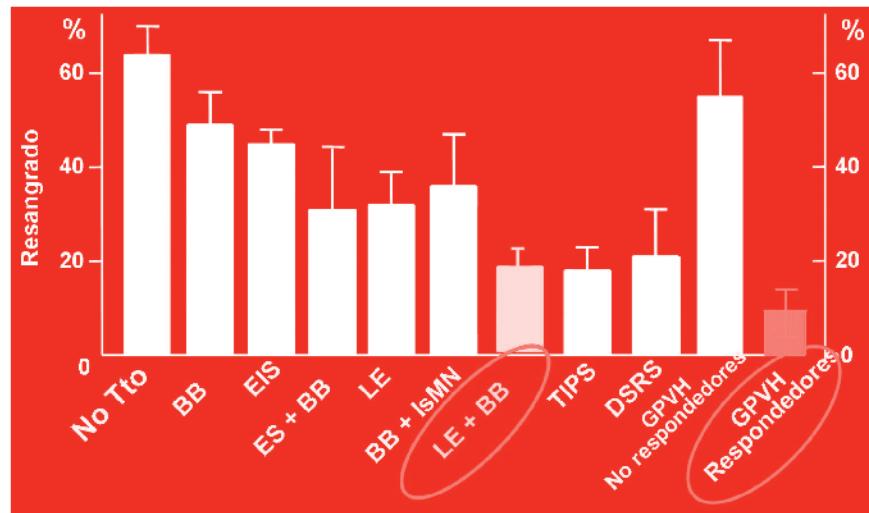


Fig. 3 Profilaxis Secundaria diferentes opciones y porcentajes de resangrado. BB betabloqueador, EIS escleroterapia, LE ligadura, IsMN mononitrito de isosorbide; DSRS derivación esplenorenal, GPVH gradiente de presión en venas suprahepática.

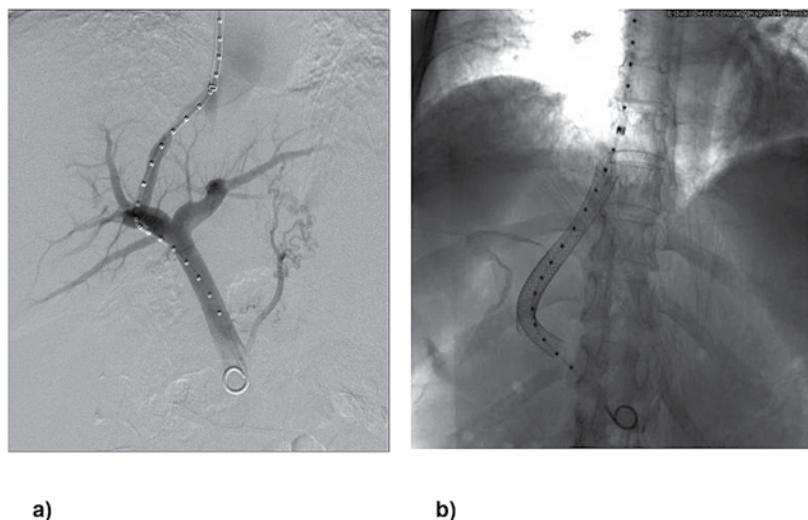


Fig. 4 TIPS a) Comunicación entre la vena suprahepática y la vena porta por abordaje transyugular. b) Prótesis que deriva flujo de la porta a la vena cava inferior.



Fig. 5 TIPS en hígado explantado. Se observa la prótesis intrahepática

METODO	CORTE	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABC
PLQ/BAZO	909	100	93	96	100	0.981
TELANG/ALT	>-1.02	88	56	66	85	0.795
ALBUMINA						
FIBROTEST	0.8	92	21	79	44	0.770
TOMOGRAFIA		64-69	76-88	83-90	59-60	0.770-0.800
TOMOGRAFIA	3 mm	92	84	55	98	
VARICES GRANDES						
VIDEO		100	89	96	100	
CAPSULA						
FIBROSCAN	13.9	95	43	57	91	0.840

Tabla 1.- Diagnóstico no endoscópico de varices esofágicas.

HEPATITIS ALCOHÓLICA

Dr. Rodrigo Manuel Narváez Rivera
Dr. Med. Héctor Jesús Maldonado Garza

HEPATITIS ALCOHÓLICA (ESTEATOHEPATITIS ALCOHÓLICA)

INTRODUCCIÓN

El consumo excesivo de alcohol se asocia a un amplio espectro de enfermedades hepáticas y ocasiona una gran carga económica para la salud mundial.¹ De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, México se encuentra en un rango intermedio (5-9.99 L) en el consumo per cápita de alcohol por adulto (litros de alcohol puro por año), sin embargo, a partir de 1961 la ingesta se ha incrementado.²

La enfermedad hepática por alcohol es una de las causas más comunes de muerte prevenible³ (3.8% de mortalidad global) y de muertes prematuros.⁴ Los jóvenes representan el grupo más afectado, con mortalidad asociada al alcohol del 10% y 25% en mujeres y hombres, respectivamente.

La cantidad de alcohol necesaria para aumentar el riesgo de hepatitis alcohólica se desconoce, pero la mayoría de los pacientes tienen historia de consumo excesivo (más de 100 g/día) por dos o más décadas.⁵ Esta es una entidad clínica importante por dos motivos, la tasa extremadamente alta de mortalidad a corto plazo y el riesgo que implica para el desarrollo de cirrosis.

Incidencia y Prevalencia

La incidencia anual de EHA permanece desconocida. En un estudio retrospectivo Danés basado en códigos de diagnóstico, se estimó una incidencia de 24 a 46 por millón de habitantes en mujeres y hombres, respectivamente.⁶ En relación a su prevalencia, un estudio utilizando biopsias sistemáticas en 1604 pacientes alcohólicos, sintomáticos o no, demostró una prevalencia de EHA en 20% de los casos.⁷

Una cohorte prospectiva encontró, al momento del ingreso hospitalario mediante biopsia hepática, EHA en 6% de los pacientes con descompensación hepática crónica y en 25% con falla hepática aguda sobre crónica.⁸ Por consiguiente, basándonos solo en criterios clínicos, se clasifica erróneamente a los pacientes en un 10% a 50% de los casos.⁽⁹⁻¹¹⁾

Patogénesis

Existen diversos factores que contribuyen al desarrollo de la EHA, se exponen a continuación.

Efectos tóxicos inducidos por acetaldehído.

El alcohol se metaboliza en los hepatocitos mediante oxidación a acetaldehído y posteriormente a acetato, esto genera cambios en el potencial de oxido-reducción hepática mediado por NADH-NAD+ y promueve la lipogénesis.¹² El acetaldehído se adhiere a las proteínas¹³ y al DNA¹⁴ resultando en alteraciones funcionales (interfieren en la transcripción del receptor-alfa de peroxisoma PPAR-α) y aductos protéicos, los cuales activan al sistema inmune al formar autoantígenos.

Citocinas proinflamatorias.

Existe una respuesta Th1 incrementada con niveles circulantes altos de TNF-α, estos niveles correlacionan con mayor mortalidad.¹⁵ De igual manera, su expresión está elevada en el tejido hepático.¹⁶ Por lo tanto, el TNF-α producido por las células de Kupffer parecería tener papel central en la patogénesis de la EHA. La depleción generada del glutatión mitocondrial incrementa su vulnerabilidad y representa el sitio principal del daño oxidativo ocasionado por TNF-α.¹⁷

La interleucina-8, es un factor quimiotáctico importante en la génesis de la EHA, ocasiona migración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) los cuales infiltran el parénquima hepático e incrementan el daño.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

Especies reactivas de oxígeno (ERO).

La ingesta de alcohol incrementa el estrés oxidativo.²⁰ Estas ERO liberadas por las células de Kupffer y los hepatocitos, ocasionan peroxidación de lípidos con formación de aductos de DNA.²¹ Una fuente importante de ERO es el sistema MEOS (del inglés "microsomal ethanol oxidizing system") dependiente de CYP2E1, el cual se induce marcadamente con la ingesta crónica de alcohol. Esto incrementa el metabolismo de etanol a acetaldehído y en forma paralela genera mayor cantidad de ERO y radicales hidroxi-etilo.²² Estas ERO, ocasionan daño mitocondrial, activación de apoptosis y lipogénesis.

La permeabilidad intestinal.

La traslocación bacteriana de LPS-endotoxina de la luz intestinal a la sangre portal parecería tener un papel importante.²³ Existe incremento en la permeabilidad del intestino delgado permitiendo paso de moléculas tóxicas con peso molecular menor a 5000²⁴ y se demuestran niveles elevados de LPS en plasma asociado a la ingesta aguda y excesiva de alcohol.²⁵ Esta endotoxemia estimula a las células de Kupffer,²⁶ para incrementar la expresión de TNF-α.

Lo anteriormente expuesto, ocasiona daño a las mitocondrias (expresión de ligando Fas) e interfiere en la función del glutatión ocasionando estrés oxidativo y apoptosis (a través de vía de caspasa-3).⁽²⁷⁻²⁸⁾

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Se caracteriza por fatiga, malestar general, ictericia progresiva, fiebre, hepatomegalia dolorosa, anorexia, náusea y vómito después de una ingesta crónica intensa de alcohol.²⁹ La edad típica de presentación es entre los 40 y 60 años. La mayoría de los pacientes han perdido peso de manera importante y presentarán desnutrición. Los estigmas de hepatopatía crónica y de alcoholismo son marcados (telangiectasias, eritema palmar, contractura de Dupuytren e hipertrofia de glándulas parótidas). En casos graves, la EHA puede inducir descompensación hepática con ascitis, encefalopatía y sangrado gastrointestinal. El líquido de ascitis demuestra un gradiente de albúmina suero/ascitis alto (≥ 1.1 g/dl). Por lo general el paciente suspende el consumo de alcohol semanas antes del inicio de los síntomas.

Los exámenes de laboratorio típicamente muestran niveles séricos elevados de aspartato aminotransferasa (2 a 6 veces sobre el límite superior normal), sin embargo, rara vez serán mayores a 300 UI/ml. El aumento de los niveles de alanina aminotransferasa son menores. La relación de AST/ALT es usualmente mayor a 2 en más del 80% de los pacientes.³⁰ La elevación de gama glutamiltranspeptidasa es más sensible (70%) pero menos específica (65% a 80%) que la elevación de AST o ALT.³¹

Otras alteraciones bioquímicas y hematológicas frecuentes incluyen hipokalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. Existe elevación de leucocitos generalmente en el rango de 12 a 20 x 10⁹/L, aunque pueden presentar una reacción leucemoide ($>50,000$). La desnutrición ocasiona niveles bajos de zinc, hipoalbuminemia y nitrógeno de la urea bajo. En casos graves existirá hiperbilirrubinemia, con tiempo de protrombina e INR (international normalized ratio) elevados.

La falla renal es un predictor de mortalidad alto.⁽³²⁻³³⁾

Patología

En la microscopía se aprecia balonización de hepatocitos con presencia de megamitocondrias en la microscopía electrónica. Son características las inclusiones eosinofílicas amorfas llamadas cuerpos de Mallory, rodeados de leucocitos polimorfonucleares. La esteatosis es principalmente macrovesicular y más prominente en la región centrolobular. La fibrosis intrasinusoidal (en espacio entre célula epitelial y el hepatocito) se puede resaltar mediante tinción de tricrómico o reticulina; tiene una composición típica aracnoide o en malla de alambre iniciando en la región centrolobular.

Frecuentemente coexiste fibrosis perivenular y periportal con cirrosis.³⁴ La colestatosis es un hallazgo histopatológico de utilidad que la distingue de la esteatohepatitis no alcohólica; esta última comparte muchas de las características histológicas, sin embargo, su gravedad es menor.

En la actualidad existe mayor interés en realizar biopsia hepática en pacientes con EHA grave debido al bajo poder predictivo de las variables

clínicas descritas. La biopsia ayudará a confirmar el diagnóstico y a excluir otras causas.

Historia Natural

En pacientes con EHA grave la mortalidad a corto plazo es alta⁽³⁵⁻³⁷⁾ comparado con una mortalidad baja (<10% en uno a tres meses) en aquellos con EHA leve.⁽³⁸⁻³⁹⁾ En ausencia de tratamiento, la sobrevida a un mes en pacientes con un DF >32 fluctúa entre 50% y 65%^(35, 40-41). Las causas principales de muerte son: falla hepática (55%), sangrado gastrointestinal (21%) y sepsis (7%)³⁵. La persistencia de la ictericia o el desarrollo de falla renal correlacionan con un pronóstico desfavorable^(33, 42).

Por lo tanto, es importante identificar al grupo de pacientes que obtendrá beneficio de un tratamiento agresivo y aquellos para los cuales el riesgo-beneficio del tratamiento es desfavorable⁴³.

Modelos Pronósticos

El Índice de (DF) fue descrito en 1978,⁴⁰ es el modelo predictivo más utilizado. Su versión modificada (mDF) determina que la combinación de encefalopatía y un mDF ≥ 32 identificaba a los pacientes en alto riesgo de muerte temprana ($> 50\%$)⁴¹. Sin embargo, es un método predictivo falible por tener sensibilidad y especificidad moderadas (66.7% y 61.5%, respectivamente) y una mortalidad de hasta 17% en el grupo de clasificación leve⁴⁴.

Otras escalas pronósticas como el MELD (de las siglas en inglés "Model for End-Stage Liver Disease"), el GAHS (escala de esteatohepatitis alcohólica de Glasgow) y la escala ABIC (edad, bilirrubina sérica, INR y creatinina sérica) se han propuesto en EHA. Los estudios iniciales, analizando estas escalas pronósticas, sugieren un rendimiento diagnóstico mayor a la escala modificada de Maddrey en predecir el desenlace a 28 y 90 días. Sin embargo, aún se desconocen los puntos de corte ideales (según la población en estudio) y se carecen de validación externa⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

El MELD tiene sensibilidad similar pero especificidad mayor al mDF. Utilizando un puntaje ≤ 11 puntos permite determinar la sobrevida a 30 días (45% vs 96%)⁴⁹. Un puntaje mayor a 21 tiene una sensibilidad y especificidad de 75% para predecir mortalidad a 90 días⁴⁶. Por lo tanto, arroja mejor predicción que escalas previas y un cambio ≥ 2 puntos durante la primera semana demuestra mejor predicción para la mortalidad intrahospitalaria⁴⁸.

El GAHS sostuvo un rendimiento diagnóstico superior al MELD,⁵⁰ deriva de 5 variables independientemente asociadas con el desenlace, puntaje ≥ 9 se asocia a un pobre pronóstico. El GAHS del día 1 tiene un rendimiento del 81% para predecir el desenlace a 1 y 3 meses⁴⁷.

La escala reciente de ABIC, demostró ventaja al clasificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto de muerte.⁴⁵ Lo cual permitió detectar al grupo de pacientes clasificados como "no graves" que morían en el período tardío (hasta 6 meses).

La mejoría temprana en la función hepática tiene un gran impacto en la mortalidad a corto plazo⁵¹. El modelo predictivo de Lille identifica a los no-respondedores a CS y permite finalizar la intervención terapéutica ante la ausencia de un cambio temprano en el nivel de bilirrubinas al séptimo día⁵². Un meta-análisis reciente con esta escala, identifica 3 grupos de riesgo con pronóstico de sobrevida diferente a 28 días y 6 meses³⁷.

MANEJO DE ESTEATOHEPATITIS ALCOHÓLICA.

Medidas Generales

La abstinencia es el punto clave del tratamiento; se requiere el manejo temprano del abuso o dependencia del alcohol en todos los pacientes. A pesar de información limitada, el baclofeno, un agonista del receptor B del ácido γ-aminobutyrico (GABA) ha demostrado promover la abstinencia a corto plazo en pacientes cirróticos con ingesta activa⁵³. El síndrome de abstinencia de alcohol debe manejarse con benzodiacepinas de corta acción⁵⁴.

El estado nutricional es frecuente y debe evaluarse. Considerando el riesgo potencial de la encefalopatía de Wernicke, se recomienda suplementar con complejo vitamínico B. Independientemente de la presencia de encefalopatía hepática, se recomienda una ingesta de proteínas de 1.5 g/kg de peso corporal. En EHA grave el desarrollo de falla renal aguda es común, con un impacto negativo en la sobrevida³². Las causas más frecuentes de falla renal aguda son: síndrome hepatorrenal tipo 1 y necrosis tubular aguda⁵⁵. En casos graves prevenir el desarrollo de nefropatía por contraste (uso de medidas preventivas como expansión de volumen) e iniciar tratamiento temprano ante el SHR (albúmina y vasoconstrictores).

Las infecciones son frecuentes y difíciles de diagnosticar, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) también lo ocasiona el estado inflamatorio asociado a la EHA. Para la detección oportuna de infecciones se recomienda el muestreo sistemático de los fluidos corporales y un monitoreo clínico estrecho. En pacientes con EHA grave, hasta un 25% de los pacientes se encontraron infectados al momento del ingreso hospitalario⁵⁶.

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS EN ESTEATOHEPATITIS ALCOHÓLICA

Estos tratamientos se recomiendan solo en las formas graves de presentación, las cuales se definen según las escalas mencionadas.

Corticoesteroides (Cs)

Los meta-análisis concluyen que el efecto en la sobrevida de los CS está restringido a la forma grave de EHA^(36, 57-59). El estudio de Cochrane demostró que los CS reducen significativamente la mortalidad solo en el subgrupo de estudios que incluyen pacientes con un mDF ≥ 32 o encefalopatía hepática y los estudios con diseño con menor sesgo.⁽⁶⁰⁾ Estos ECA recientes^(11, 41, 61-63) demuestran que los CS confieren un efecto positivo en la sobrevida a 28 días comparado con el grupo placebo (85% vs 65%, p=0.001)^(37, 64).

La forma de tratamiento más utilizada es prednisolona 40 mg por día por 28 días y posteriormente suspender o destetar en un periodo de 3 semanas^(36, 42). La indicaciones para el tratamiento son: mDF ≥32 (MELD ≥21) en ausencia de infección, SHR, hepatitis crónica por virus hepatitis B y sangrado gastrointestinal. Se requiere el tratamiento de 5 pacientes para prevenir una muerte⁶⁵. Este es el tratamiento más efectivo en pacientes con EHA grave⁶⁶, desafortunadamente, resultan inefectivos hasta en 40% de los pacientes. La identificación temprana de los no-respondedores a CS es importante para definir los criterios de futilidad⁴² y limitar la exposición innecesaria⁵².

Después del séptimo día de CS, un puntaje en la escala de Lille mayor a 0.45 predice una pobre respuesta⁵². En respondedores pobres, se recomienda la interrupción de los CS, específicamente en aquellos clasificados como respondedores nulos (Lille >0.56)(37).

En estos pacientes el trasplante hepático temprano es la única opción disponible, sin embargo, se pueden considerar solo después de un proceso de selección cuidadoso⁶⁷. La utilidad de los CS está limitada por el riesgo de sepsis y hemorragia gastrointestinal (HGI). En pacientes con HGI³⁶ o síndrome hepatorrenal el beneficio de los CS es limitado y el desenlace parece estar relacionado a las complicaciones y no a la propia EHA.

En pacientes con sepsis, la pentoxifilina se puede considerar como tratamiento de primera línea. Sin embargo, un estudio reciente sugiere que los CS no están proscritos en pacientes con infección después del tratamiento adecuado con antibióticos⁵⁸.

Pentoxifilina

La pentoxifilina (PTX), inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa con propiedades anti-TNF. Un ECA incluyendo 101 pacientes con EHA grave (DF ≥32);(68) la PTX disminuyó la mortalidad a corto plazo (24.5% vs 46.1%, P = 0.037). Este beneficio fue resultado de una reducción significativa en la incidencia de SHR (50% vs 92%, P = 0.009). Demostró ser un agente prometedor con excelente margen de seguridad en EHA grave.

Un ECA con una segunda fase abierta de 3 meses comparando pentoxifilina (n=34) a los CS (n=34) demostró mejor desenlace en pacientes tratados con pentoxifilina (probabilidad de muerte 14.7% vs 35.2%, p=0.04), lo cual se relacionó con la prevención del SHR⁶⁹. La combinación de prednisolona y pentoxifilina, no se demostró ningún beneficio sobre los CS solos (mortalidad a 6 meses, escala de Lille o SHR)⁷⁰.

Agentes Anti-Factor De Necrosis Tumoral (Anti-Tnf)

Un estudio piloto aleatorizado en pacientes con EHA grave demostró que una dosis de infliximab (5 mg/kg) combinado con CS se toleró bien y se asoció a una mejoría significativa en la escala de Maddrey al día 28 y en los niveles séricos de interleucinas al día 10 (IL-6 e IL-8)⁷¹. Esta efectividad de los fármacos anti-TNF no se demostró en dos ECA analizando dosis

mayores de infliximab (infliximab 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 4 más prednisolona 40 mg/día por 28 días)⁷² o etanercept (EHA moderada a grave con 6 dosis de etanercept)⁷³.

En efecto, el tratamiento con anti-TNF se asoció con una mayor probabilidad de infecciones graves y muerte, asociado a menor capacidad de estimulación de los neutrófilos. Las dosis excesivas de anti-TNF parecerían tener un efecto negativo en la regeneración hepática (función y sobrevida de células T)⁷⁴ e incrementar los eventos adversos.

N-Acetilcisteína Y Otros Antioxidantes

La N-acetilcisteína (NAC) es una substancia antioxidante que reabastece la reserva de glutatión en los hepatocitos. Tiene propiedades anti-citocinas y anti-apoptóticas. En un estudio controlado de NAC sola comparada con placebo no existió evidencia de un efecto significativo⁷⁵. En un segundo ECA, la NAC sola fue inferior a los CS en la sobrevida a corto plazo⁶¹. Más recientemente se demostró que los pacientes tratados con una combinación de CS y NAC tenían mejor sobrevida a corto plazo comparado con aquellos pacientes tratados con CS solos⁷⁶. La tasa de infecciones o SHR fue menor en pacientes tratados con esta combinación.

Sin embargo, no existió diferencia significativa en sobrevida entre los dos grupos a 6 meses. Por lo tanto, a pesar de tener un efecto sinérgico, esta combinación así como la duración óptima de la NAC deben evaluarse en estudios adicionales.

La vitamina E (1000 UI/día) administrada durante 3 meses³⁹ mejora los niveles de ácido hialurónico en suero (marcador de fibrogénesis hepática) pero no tiene efecto benéfico en la función hepática en pacientes con EHA leve a moderada. Estudios pequeños con antioxidantes (vitaminas A, C y E) no apoyan el uso de estos tratamientos en EHA.⁷⁷ Por último, la silimarina, a pesar de su efecto antioxidante, antiapoptótico y antifibrótico, no otorga beneficio en EHA⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾.

Nutrición Enteral

La desnutrición es frecuente en la EHA, se asocia a una ingesta baja de calorías (hiporexia y encefalopatía) y al catabolismo acelerado. Es vital asegurar un balance nitrogenado positivo y proveer una cantidad adecuada de contenido energético. En pacientes graves la ingesta menor a 1000 Kcal/día se asocia a una mortalidad elevada (>80% a 6 meses)⁸⁰, de igual manera, esta desnutrición correlaciona con el desarrollo de complicaciones serias (encefalopatía, ascitis y SHR).

La nutrición enteral es tan efectiva como los CS en pacientes con EHA. La nutrición enteral (2000 kcal por día) tiene eficacia similar a los CS (prednisolona 40 mg por día) en la tasa de mortalidad a 28 días y 1 año⁸¹.

En pacientes con EHA grave la combinación de oxandrolona con una ingesta calórica >2500 kcal/día (n=273)⁵, la oxandrolona disminuyó la mortalidad a 6 meses (4% vs. 28%; p = 0.002) en pacientes con desnutrición

moderada. En cambio en casos de desnutrición grave, solo la ingesta calórica adecuada demostró disminuir la mortalidad (19% vs 51%, p=0.0001).

Otros Tratamientos

El Sistema de Recirculación Molecular Adsorbente (MARS) es una forma de diálisis extracorpórea utilizando membranas impregnadas de albúmina. Se ha utilizado con beneficio limitrofe como puente al trasplante hepático en pacientes con falla hepática aguda⁸². No existen ECA evaluando su eficacia, sin embargo, un estudio pequeño reporta mejoría en el desbalance circulatorio, hepático y renal. Por el momento, la evidencia es insuficiente para emitir conclusiones respecto al uso de estos sistemas como una opción de tratamiento en pacientes con EHA grave⁸³.

Trasplante Hepático

La EHA se considera una contraindicación absoluta para el trasplante hepático hasta que se cumpla un periodo de 6 meses de abstinencia⁸⁴, una de las principales justificaciones se relaciona a la recuperación espontánea en un número importante de estos pacientes, obviando la necesidad del trasplante. Existe controversia sobre el lineamiento de los 6 meses debida al pronóstico desfavorable en ausencia de mejoría (a los 3 meses de abstinencia)⁸⁵ y al beneficio demostrado en estudios pequeños con el trasplante temprano⁽⁸⁶⁻⁸⁷⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol.* 2013 Jul;59(1):160-8.
2. Roman S, Zepeda-Carrillo EA, Moreno-Luna LE, Panduro A. Alcoholism and liver disease in Mexico: genetic and environmental factors. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 28;19(44):7972-82.
3. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA.* 2004 Mar 10;291(10):1238-45.
4. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoenap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet.* 2009 Jun 27;373(9682):2223-33.
5. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology.* 1993 Apr;17(4):564-76.
6. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol.* 2011 Apr;54(4):760-4.
7. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1997 Jan;25(1):108-11.
8. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut.* 2010 Nov;59(11):1561-9.
9. Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scand J Gastroenterol.* 1983 Jul;18(5):691-6.
10. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2011 Nov;55(5):1103-11.
11. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 1992 Feb 20;326(8):507-12.
12. You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004 Jul;287(1):G1-6.
13. Niemela O, Juvonen T, Parkkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J Clin Invest.* 1991 Apr;87(4):1367-74.
14. Theruvathu JA, Jaruga P, Nath RG, Dizdaroglu M, Brooks PJ. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(11):3513-20.
15. Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med.* 1990 Jun 15;112(12):917-20.
16. Colmenero J, Bataller R, Sancho-Bru P, Bellot P, Miquel R, Moreno M, et al. Hepatic expression of candidate genes in patients with alcoholic hepatitis: correlation with disease severity. *Gastroenterology.* 2007 Feb;132(2):687-97.
17. Roman J, Colell A, Blasco C, Caballeria J, Pares A, Rodes J, et al. Differential role of ethanol and acetaldehyde in the induction of oxidative stress in HEP G2 cells: effect on transcription factors AP-1 and NF-kappaB. *Hepatology.* 1999 Dec;30(6):1473-80.
18. heron N, Bird G, Koskinas J, Portmann B, Ceska M, Lindley I, et al. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. *Hill DB, Marsano LS, McClain CJ. Increased plasma interleukin-8 concentrations in alcoholic hepatitis. Hepatology.* 1993 Sep;18(3):576-80.
19. Meagher EA, Barry OP, Burke A, Lucey MR, Lawson JA, Rokach J, et al. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest.* 1999 Sep;104(6):805-13.
20. Wang Y, Millonig G, Nair J, Patsenker E, Stickel F, Mueller S, et al. Ethanol-induced cytochrome P4502E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2009 Aug;50(2):453-61.
21. Dupont I, Lucas D, Clot P, Menez C, Albano E. Cytochrome P4502E1 inducibility and hydroxyethyl radical formation among alcoholics. *J Hepatol.* 1998 Apr;28(4):564-71.
22. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology.* 2005 Mar;41(3):422-33.
23. Bjarnason I, Peters TJ, Wise RJ. The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet.* 1984 Jan 28;1(8370):179-82.
24. Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001 Feb;25(2):261-8.
25. Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology.* 1994 Aug;20(2):453-60.
26. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem.* 2006 Apr;387(4):349-60.
27. Zhou Z, Sun X, Kang YJ. Ethanol-induced apoptosis in mouse liver: Fas- and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway. *Am J Pathol.* 2001 Jul;159(1):329-38.
28. Vazquez-Elizondo G B-PF. Concise Review: Alcoholic Hepatitis. *Ann Gastroenterol Hepatol.* [Review]. 2012;3(1):121-30.
29. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio—an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci.* 1979 Nov;24(11):835-8.
30. Arteel G, Marsano L, Mendez C, Bentley F, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 Aug;17(4):625-47.
31. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2009 Jun 25;360(26):2758-69.
32. Mutimer DJ, Burra P, Neuberger JM, Hubscher S, Buckels JA, Mayer AD, et al. Managing severe alcoholic hepatitis complicated by renal failure. *Q J Med.* 1993 Oct;86(10):649-56.
33. Lefkowitch JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2005 Feb;9(1):37-53.
34. Yu CH, Xu CF, Ye H, Li L, Li YM. Early mortality of alcoholic hepatitis: a review of data from placebo-controlled clinical trials. *World J Gastroenterol.* 2010 May 21;16(19):2435-9.

35. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med.* 1990 Aug 15;113(4):299-307.
36. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011 Feb;60(2):255-60.
37. Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 1988 Oct;7(2):200-7.
38. Mezey E, Potter JJ, Rennie-Tankersley L, Caballeria J, Pares A. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2004 Jan;40(1):40-6.
39. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Jr., Mezey E, White RI, Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978 Aug;75(2):193-9.
40. Carithers RL, Jr., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med.* 1989 May 1;110(9):685-90.
41. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology.* 2003 Dec;38(6):1363-9.
42. O'Shea RS, McCullough AJ. Treatment of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2005 Feb;9(1):103-34.
43. Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004 May-Jun;38(5):453-9.
44. Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008 Nov;103(11):2747-56.
45. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2005 Feb;41(2):353-8.
46. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut.* 2005 Aug;54(8):1174-9.
47. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2005 May;42(5):700-6.
48. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2002;2:2.
49. Forrest EH. Prognostic evaluation of alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2005 Oct;43(4):738-9.
50. Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2012;56 Suppl 1:S39-45.
51. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007 Jun;45(6):1348-54.
52. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007 Dec 8;370(9603):1915-22.
53. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med.* 2003 May 1;348(18):1786-95.
54. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology.* 2003 Feb;37(2):233-43.
55. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology.* 2009 Aug;137(2):541-8.
56. Imperiale TF, O'Connor JB, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999 Oct;94(10):3066-8.
57. Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Yousfi A, Michel H, et al. [Corticoid therapy in the treatment of acute alcoholic hepatitis. Results of a meta-analysis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1991;15(3):223-8.
58. Reynolds TB. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis: how many studies will it take? *Hepatology.* 1990 Sep;12(3 Pt 1):619-21.
59. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis—a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jun;27(12):1167-78.
60. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—a randomised clinical trial. *J Hepatol.* 2006 Apr;44(4):784-90.
61. Cabré E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology.* 2000 Jul;32(1):36-42.
62. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med.* 1984 Dec 6;311(23):1464-70.
63. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Jr., Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol.* 2002 Apr;36(4):480-7.
64. O'Shea R, McCullough AJ. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2006 Apr;44(4):633-6.
65. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thevenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol.* 2008 Mar;48(3):465-70.
66. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10;365(19):1790-800.
67. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000 Dec;119(6):1637-48.

68. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr;15(13):1613-9.
69. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Sep 11;310(10):1033-41.
70. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol.* 2002 Oct;37(4):448-55.
71. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2004 May;39(5):1390-7.
72. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 2008 Dec;135(6):1953-60.
73. Brenndorfer ED, Weiland M, Frelin L, Derk E, Ahlen G, Jiao J, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha treatment promotes apoptosis and prevents liver regeneration in a transgenic mouse model of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010 Nov;52(5):1553-63.
74. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol.* 2010 Dec;53(6):1117-22.
75. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Goria O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10;365(19):1781-9.
76. Stewart S, Prince M, Bassendine M, Hudson M, James O, Jones D, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2007 Aug;47(2):277-83.
77. Pares A, Planas R, Torres M, Caballeria J, Viver JM, Acero D, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol.* 1998 Apr;28(4):615-21.
78. Trinchet JC, Coste T, Levy VG, Vivet F, Duchatelle V, Legendre C, et al. [Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double-blind comparative study in 116 patients]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1989;13(2):120-4.
79. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995 Jun;19(3):635-41.
80. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Banares F, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 1990 Mar;98(3):715-20.
81. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs.* 1999 Apr;23(4):319-30.
82. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2003 Jan;38(1):24-31.
83. Olthoff KM, Brown RS, Jr, Delmonico FL, Freeman RB, McDiarmid SV, Merion RM, et al. Summary report of a national conference: Evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. December 8, 2003, Washington, DC, USA. *Liver Transpl.* 2004 Oct;10(10 Suppl 2):A6-22.
84. Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol.* 2002 Jan;36(1):93-8.
85. Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2002 Jun;36(6):793-8.
86. Shakil AO, Pinna A, Demetris J, Lee RG, Fung JJ, Rakela J. Survival and quality of life after liver transplantation for acute alcoholic hepatitis. *Liver Transpl Surg.* 1997 May;3(3):240-4.

HEPATOCARCINOMA

Dra. Laura E. Cisneros Garza

El Hepatocarcinoma (HCC) es un problema de salud a nivel mundial. Fue descrito por primera vez por Eggel en 1901. Se registran alrededor de 1.5 millones de nuevos casos por año en el mundo, en América Latina se diagnostican de 0.9 a 7.7 nuevos casos por 100,000 habitantes al año. Corresponde a la sexta causa más común de cáncer en el mundo, siendo la tercera causa de muerte relacionada a cáncer¹.

La incidencia se ha ido incrementando en países económicamente desarrollados como Japón, Estados Unidos y los países del Oeste de Europa². Se desarrolla en un hígado cirrótico en 80% de los casos actuando como factor predisponente para el desarrollo de hepatocarcinoma³. En México se encuentra como la tercera causa de muerte en el género masculino a partir del censo de la INEGI 2005⁴. Es imprescindible su detección en etapas tempranas para lograr una sobrevida a 5 años de 60-70% en pacientes bien seleccionados.

La causa original del daño hepático crónico depende de la situación geográfica, ya que tenemos que la causa principal en Europa y Norteamérica es el Virus de Hepatitis C en el 50 al 70% de los casos, en Asia excluyendo Japón la causa principal en el 70% de los casos es el virus de Hepatitis B, excepto en Japón que es el virus de Hepatitis C (70%) otras causas de daño hepático crónico serían, de origen tóxico como el alcoholismo, la presencia de aflatoxinas o secundario al uso de medicamentos, desórdenes metabólicos como la deficiencia de alfa 1 –antitripsina, la hemocromatosis o la Esteatohepatitis No alcohólica asociada a Diabetes Mellitus y Resistencia a la insulina.

La Patogénesis del HCC es multifactorial. El daño hepático crónico, condiciona regeneración hepática y estimula la fibrogénesis, a través de activación de las células estrelladas, conocidas previamente como lipocitos o células Ito, células presinusoidales o células almacenadoras de grasa, cuya función principal es el almacenamiento de Vitamina A y el mantenimiento de los componentes de matriz normales, como los colágenos, glicoproteínas no colágenas, glicosaminoglicanos, proteoglicanos y proteínas de matriz⁵, al ocurrir una lesión hepática, las células estrelladas se activan con pérdida de la Vitamina A y transformación hacia una células altamente proliferativa con

síntesis de componentes de matriz ricos en colágeno tipo I, transformándose en miofibroblastos, pasa por una fase de iniciación con cambios en la expresión de genes con estimulación paracrína de células de Kupffer, hepatocitos, plaquetas, leucocitos y células endoteliales produciendo fibronectina y activan al factor transformante de crecimiento beta (TGF) posteriormente la fase de perpetuación con estimulación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la contractilidad dada principalmente por la endotelina 1 (ET-1), aumento de degradación de matriz a través de las metaloproteinasas (MMP-2), la quimioatracción de leucocitos, la pérdida del retinoide y por último la fase de resolución donde existe apoptosis o reversión de la fibrogénesis, durante todo este proceso se forman nódulos de regeneración hipoplásicos, con moderada inestabilidad genómica, posteriormente nódulos displásicos con marcada inestabilidad genómica, alteración genética con oncogenes mitógenos, activación de proteo-oncogenes, inactivación de genes supresores tumorales como (P53, P73, APC, Rb, c-myc, cyclin D1, P16, Ink 4a), y el desarrollo posterior de carcinoma hepatocelular que de acuerdo al grado de diferenciación celular se divide en bien diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado⁶.

Existe una distribución geográfica de los principales factores de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma en el mundo: En Europa y Norte América la infección crónica secundaria a virus de hepatitis C y en Asia la infección crónica por el virus de hepatitis B. De acuerdo a las guías de práctica clínica de la Asociación Europea para el estudio del hígado y de la EORTC⁷.

La organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer, indican que debe de llevarse vigilancia estrecha en los pacientes:

- Pacientes Cirróticos , Child –Pugh A y B (Evidencia 3A)
- Pacientes Cirróticos Child –Pugh C en lista de espera de trasplante, progresión tumoral y para definir políticas de prioridad (Evidencia 3D)
- Pacientes No Cirróticos portadores de VHB con Hepatitis Activa o con Historia familiar de HCC (Evidencia 1B)
- Pacientes No Cirróticos con Hepatitis C y Fibrosis Avanzada F3 (Evidencia 3D)
- ECO Abdominal cada 6 meses (Evidencia 2D)

Realizando ultrasonido cada 6 meses, el tiempo entre los estudios se determinó ya que se realizó un estudio randomizado comparando escrutinio con ultrasonido cada 3 vs cada 6 meses con una muestra de 1200 pacientes cirróticos mostrando que no incrementó el diagnóstico de pequeños HCC, el realizarlo cada 3 meses⁸.

Dentro de los factores que aumentan la incidencia de HCC, se ha realizado un metaanálisis de 5 trabajos publicados del 2003 a la fecha encontrando que resultaron significativos, la edad mayor de 55 años, las plaquetas menores de 125,000⁹, así como IMC entre 25 a 30 y la presencia de Diabetes Mellitus¹⁰.

En nuestro servicio llevamos a cabo un estudio de casos y controles animado en una cohorte dónde estudiamos pacientes cirróticos con HCC y pacientes cirróticos sin HCC, siendo 58% del sexo masculino con una media de edad de 56,2 + 14.8 años. Se evaluaron 198 pacientes cirróticos, de los cuales 79 (39.8%) tenían diagnóstico de hepatocarcinoma, y 119 (60.1%) no. Del grupo de casos, 46 (58.23%) eran portadores de DM2. En el grupo de controles se encontraron 44 pacientes (36.97%) portadores de DM2. La diabetes mellitus tipo dos, aumentó el riesgo de hepatocarcinoma con una RM = 2.9 IC: 95% 1.24-6.78 ($p = 0.014$). Otro factor que demostró asociación de riesgo fue la dislipidemia con una RM = 2.58 IC: 95% 1.06-6.27 (0.035).

Concluyendo que la diabetes mellitus tipo 2 tiene una asociación significativa en el desarrollo de hepatocarcinoma, al igual que la presencia de dislipidemia¹¹. El diagnóstico del HCC debe basarse en técnicas de imagen y/o biopsia, la presencia de una lesión demostrada en una Tomografía Dinámica o Resonancia Magnética Contrastada mostrando intensidad o hipervascularidad en la fase arterial y fenómeno de "lavado" del contraste en la fase venosa tardía es diagnóstica de HCC, si no tiene estas características hablaremos de una lesión atípica. Que requeriría de biopsia^[11,12].

Se han implementado múltiples sistemas de estadiaje siendo la clasificación del Hospital Clínico de Barcelona (BCCLC)¹³ la que es aceptada tanto por la Sociedad Americana (AASLD) como la Sociedad Europea (EASL) para el estudio del hígado y es la que se considera actualmente en uso, ya que incluye estadio, estado funcional del paciente y de su cirrosis, tipo de terapéutica de acuerdo al estadio y sobrevida. No hay que olvidar que en el HCC estamos tratando dos problemas la cirrosis del paciente y el tumor hepático. Para ver su estadio funcional se ha usado la Clasificación de Child-Pugh que emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática cada uno medido de 1 a 3 puntos teniendo entre más puntaje mayor severidad de la enfermedad, ésta clasificación incluye: Nivel de albúmina sérica, Nivel de Bilirrubina total, el INR, la presencia de descompensación de la hepatopatía con Ascitis y Encefalopatía¹⁴.

El estado general de un paciente oncológico es un valioso elemento clínico que permite tomar decisiones en cuanto al manejo y clarificar en gran medida su pronóstico, el E.C.O.G. cuyas siglas vienen del inglés (East Cooperative Oncology Group) va del nivel 0 o paciente asintomático , al nivel 4 en que encontramos un paciente postrado permanentemente o terminal¹⁵.

El estadio 0, o etapa muy temprana, es en la única etapa donde los tumores son curativos, las lesiones < 2 cms en pacientes con buena funcionalidad hepática con nivel de bilirrubinas normales y sin alteración de la presión portal son los candidatos ideales a manejo quirúrgico, es importante la selección de la técnica quirúrgica, ya que el objetivo es lograr, la resección completa del tumor con márgenes sanos, preservando al máximo la funcionalidad hepática. La técnica quirúrgica es la segmentectomía. Existen

4 segmentos en el lóbulo izquierdo I, II, III, IV y 4 en el lóbulo derecho V, VI, VII, VIII. Cada segmento tiene, una estructura funcional y anatómica diferente, con una arteria hepática, una rama de la vena porta, conducto biliar y drenaje a las venas suprahepáticas. Esto permite realizar resecciones segmentarias. La resección hepática siempre tiene el riesgo de recurrencia se describe alrededor de 70% a 5 años. También existe el riesgo de la aparición de tumores de novo alrededor de 30-40% después del segundo año de la resección¹⁶.

En el Estadio Temprano A, se incluyen pacientes asintomáticos con actividad laboral normal, con función hepática bien preservada, con lesiones tumorales hepáticas únicas mayores de 2 cms y hasta 5 cms, o tres lesiones menores de 3 cms, sin invasión vascular ni lesiones satélites, conocidos como Criterios de Milán¹⁷, es en ésta etapa que si el paciente no tiene enfermedades concomitantes puede ser candidato a Trasplante Hepático, éste tratamiento, es el único que, realmente cura ambas enfermedades tanto la Cirrosis Hepática como el Hepatocarcinoma por sí mismo, teniendo una sobrevida a 5 años del 50-70%¹⁸; con una tasas de recidiva a 5 años del 10%¹⁹.

En éstos momentos en los países occidentales sólo se diagnostican en ésta etapa el 5% de los pacientes, mientras que en países occidentales ej. Japón casi el 30% de los hepatocarcinomas se detectan en ésta etapa teniendo mayor posibilidad de curación. Pero sabemos que debido a la escasez de órganos, una vez que el paciente se agrega a la lista de espera deberá realizarse un tratamiento adyuvante en lista de espera para evitar el crecimiento tumoral, ya sea quimiembolización o tratamiento local crioablación, radiofrecuencia, inyección de etanol etc.

Nuevamente la alfafetoproteína ha cobrado importancia para los pacientes que están en lista de trasplante, porque si el paciente tiene una lesiones de menos de 5 cms pero alfafetoproteína mayor a 1000 no sería un buen candidato a trasplante, a sí mismo si el paciente tiene criterios extendidos para la realización del trasplante pero alfetoproteína menos a 1000 deberá considerarse para trasplante hepático²⁰. La sobrevida posterior al trasplante hepático varía de 82 % a 90% 1 año y de 69 a 74% a 5 años. El mayor predictor de recurrencia en ausencia de dismenación extrahepática es la invasión vascular macro y microscópica, esto va en relación con el tamaño y el número de tumores. La diferenciación tumoral se ha propuesto como predictor de invasión vascular microscópica.

Si el paciente tiene enfermedades asociadas y no es candidato a trasplante se deberá llevar a cabo Terapias locorregionales e incluyen crioablación, ablación percutánea con etanol, ablación con microondas, radiofrecuencia, radioterapia y microesferas de YTTRIUM-90^[21,22].

Un Metaanálisis ha mostrado la superioridad de la radiofrecuencia sobre la inyección de etanol. El área de necrosis posterior a radiofrecuencia es de .5 a 1 cms alrededor de la lesión tratada, lo que no ocurre con la alcoholización^[23,24].

En el estadio B estaría indicada la obstrucción de la arteria hepática por medio de un procedimiento angiográfico que se conoce como embolización (TAE) usando partículas principalmente el alcohol polivinílico con la administración selectiva o supra-selectiva de un compuesto oleoso (lipiodol), con la aplicación de Quimioterapia, pudiendo ser : Doxorrubicina, Cisplatino o Mitomicina, retrasando la progresión tumoral y la invasión vascular, el procedimiento se conoce como Quimioembolización (TACE), siempre existe el riesgo del síndrome postembolización: náusea, vómito , fiebre y dolor abdominal, debe llevarse a cabo vigilancia posterior con TAC, ECO o RMN cada 2 semanas, pueden realizarse en total de 6 a 12 sesiones²⁵, de acuerdo a la librería Cochrane existe un incremento en la sobrevida cuando se usa Quimioembolización Arterial con Cisplatino o Doxorrubicina con un incremento en la sobrevida con un OR,0.53;95%IC,0.32-0.89 p=0.1, cuando se compara vs embolización sola aumentando la sobrevida de 16 vs 19 a 20 meses²⁶. El uso de esferas cargadas con quimioterapia ha venido a mejorar la aplicación de la quimioembolización ya que tiene mayor efecto antitumoral con menos efectos sistémicos²⁷.

El estadio C que incluye pacientes con Hepatocarcinoma Avanzado con invasión macrovascular segmentaria o invasión portal y con invasión extrahepática ya sea disminución a nódulos linfáticos o metástasis extrahepáticas con síntomas relacionados al cáncer y sobrevida media de 6 meses o 25% a 1 año, en esta etapa el Sorafenib, es la opción de primera línea disponible para el tratamiento del Hepatocarcinoma Avanzado.

El uso de medicamentos como es el Tamoxifeno se ha evaluado en un metaanálisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados comparando tamoxifeno versus tratamiento conservador incluyendo 898 pacientes, encontrando que no existió beneficio en el efecto antitumoral ni en la sobrevida con el uso de tamoxifeno con nivel de evidencia IIA^(28,29). Otros tratamientos como son el uso de octreóctide, interferón³⁰, radiación externa, terapia antiandrogénica sin demostrar ninguno mejoría en la sobrevida.

El uso de quimioterapia sistémica en el Hepatocarcinoma Avanzado ha sido evaluado con los agentes más activos tanto in vitro como in vivo: la Doxorrubicina y el Cisplatino solos o combinados, ensayos con más de 1000 pacientes y no mostraron diferencia significativa.

Por lo que en éste momento según el Instituto Nacional del Cáncer el Nivel de Evidencia en Terapéutica Sistémica para el Hepatocarcinoma avanzado determina que no existe beneficio alguno con Quimioterapia Sistémica.

Se han encontrado nuevas alternativas para el manejo del Hepatocarcinoma avanzado con el uso de blancos moleculares específicos.

El Sorafenib (BAY43-9006) es una molécula pequeña, es una bi-arilurea oral activa, es un inhibidor multicitosina, que se usa vía oral contra algunas cinasas de tirosina, se identificó a través de los efectos inhibitorios sobre la cinasa de serina/treonina Raf-1. Posteriormente fue demostrado por ensa-

jos mecanísticos bioquímicos y celulares actividad contra cinasas de serina/treonina (b-Raf, p38) y cinasas de tirosina en receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR-2) y en el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).

Este medicamento bloquea dos de las vías más importantes implicadas en la hepatocarcinogénesis: Bloquea la angiogénesis (VEGFR-2 y PDGFR) y bloquea la proliferación celular a través de activación de la señal Ras/MAPKK.

Las vías de señalización RAF/MEK/ERK y VEGF están desreguladas en el Hepatocarcinoma. Raf-1 está sobreexpresada en el 50% y sobreactivada en el 100% de las biopsias en el HCC⁵⁴. Así mismo los niveles altos de VEGF se correlacionan con enfermedad avanzada y mal pronóstico. La sobreexpresión de VEGF correlaciona con densidad vascular y arterias defectuosas.

En un estudio fase II no controlado en 137 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado inoperable, sin tratamiento sistémico previo, con ECOG 0-1, los pacientes recibieron 400mg de Sorafenib oral dos veces al día en ciclos de 4 semanas, se evaluó la respuesta tumoral cada dos ciclos. De los 137 pacientes 71% eran del sexo masculino, con edad media de 69 años, con estadio funcional de Child A 72% y estadio Child B en 29%. De acuerdo a la eficacia se encontraron 3 pacientes (2.2%) con respuesta parcial, 8 (5.8% con respuesta menor y 46 pacientes (33.6%) con enfermedad estable por un mínimo de 16 semanas, con una media de progresión de 4.2 meses y una sobrevida media de 9.2 meses³¹.

Estos resultados dieron pie al desarrollo de un estudio fase III multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, incluyendo 602 pacientes con Hepatocarcinoma avanzado que no habían recibido tratamiento sistémico previamente, y un ECOG 0-2, randomizándose 1:1 a recibir 400mg de Sorafenib 2 veces al día, es decir 2 tabletas de 400mg cada 12 hrs en dosis continua por ciclos de 6 semanas (297 pacientes) versus placebo (302 pacientes). Estos 599 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad. Con objetivos principales, sobrevida global, y tiempo de progresión sintomática. Y como objetivos secundarios el tiempo de progresión radiológica y la seguridad de la droga.

Se realizaron dos análisis interinos ; durante el segundo con fecha de corte 17 de Octubre de 2006, habían ocurrido 321 muertes (143 en el grupo de Sorafenib y 178 en el grupo placebo) y el estudio fue parado, ya que se encontró que la mediana de sobrevida global fue 10.7 meses en el grupo del Sorafenib versus 7.9 meses en el grupo placebo (Hazard Ratio en el grupo de Sorafenib de 0.69; 95% de Intervalo de Confianza, 0.55 a 0.87; p<0.001.)

El porcentaje de sobrevida fue de 44% en el grupo de Sorafenib y 33% en el grupo placebo p=0.009. Este beneficio en la sobrevida representa un 31% de reducción en el riesgo de muerte. No hubo diferencias significativas en los dos grupos en la mediana del tiempo de progresión sintomática (4.1 meses

vs 4.9 meses) p=.077. La mediana del tiempo de progresión radiológica fue de 5.5 meses en el grupo de Sorafenib y 2.8 en el grupo placebo ($p<0.001$). En cuanto al porcentaje de respuesta y control de la enfermedad 7 pacientes en el grupo de Sorafenib (2%) y 2 pacientes en el grupo placebo (1%), tuvieron una respuesta parcial y ninguno una respuesta completa. La tasa de control de la enfermedad fue de 43 pacientes en el grupo de Sorafenib y 33 pacientes en el grupo placebo con significancia estadística $p=0.002$. En cuanto apego al tratamiento para el día del análisis 468 pacientes habían suspendido el tratamiento (226 en el grupo de Sorafenib y 242 en el grupo placebo), la causa más frecuente de suspensión del medicamento fueron los efectos adversos (176 pacientes) y progresión radiológica y sintomática en (123 pacientes). La mediana de duración del tratamiento fueron 5.3 meses (0.2-16.1) en el grupo de Sorafenib y 4.3 meses (0.1-16.6) en el grupo placebo. Los efectos secundarios más frecuentes en el grupo del Sorafenib fueron diarrea, pérdida de peso síndrome de manos-pies e hipofosfatemia.

Concluyendo que el Sorafenib en pacientes con carcinoma Hepatocelular Avanzado tuvo una sobrevida media y un tiempo de progresión radiológica 3 meses mayor que los pacientes que fueron tratados con placebo. El Sorafenib es la primera terapia sistémica que prolonga la sobrevida del paciente con Hepatocarcinoma Avanzado, considerándose actualmente como tratamiento estándar de elección³². Esto fue demostrado también en la región Asia Pacífico³³.

La asociación entre Sorafenib y Quimioterapia sistémica fue estudiada en un estudio fase II de Doxorubicina 60 mg/m² más Sorafenib 400mg 2 veces al día versus Doxorubicina 60 mg/m² y placebo, encontrando que el Sorafenib ha mostrado eficacia y tolerabilidad cuando se combina con Doxorrubícina en la fase II en pacientes con HCC avanzado³⁴.

El impacto que han tenido los resultados del estudio fase III del Sorafenib es que actualmente existe y está disponible una terapéutica efectiva de primera línea para el tratamiento del Hepatocarcinoma Avanzado. Prueba la esperanza de terapias hacia blancos moleculares como terapia del HCC. Abre la posibilidad de bloqueo multivías, sólo ha demostrado ser efectivo en etapa avanzada ya que, como terapéutica adyuvante en etapas más tempranas del HCC, posterior a cirugía y posterior a ablación local ya sea alcoholización o radiofrecuencia, el estudio STORM³⁵ no mostró cumplir el objetivo primario, los resultados fueron dados recientemente el 11 de marzo de 2014.

El uso de Sorafenib posterior a quimioembolización que corresponde al estudio, está en desarrollo actualmente, además existen otros estudios también en desarrollo de Sorafenib asociado a Radioterapia, a Quimioterapia : Capecitabina y Oxiplatino, o a Tegafur/Uracil , así como se ha asociado el Sorafenib a otras nuevas moléculas con diferente mecanismo de acción, como son el Temsirolimus, el RAD001 (Everolimus), TRC 105, BIBF1120 , Mapatumumab etc, con el fin de ver si en combinación a otras sustancias o a otros procedimientos se potencia su efecto³⁶.

Se han realizado estudios "Head to head" entre el Sorafenib y el Sunitinib³⁷, Linifanib, Brivanib, Erlotinib³⁸ no mostrando ser mejores que el primero, como primer línea de tratamiento y como segunda línea de tratamiento una vez que no ha respondido a Sorafenib existen varios estudios en evolución de Ramucirumab, Bevacizumab + Erlotinib y Everolimus vs placebo que se están llevando a cabo en este momento.

El único que ha demostrado mejoría en la sobrevida en el manejo del Hepatocarcinoma Avanzado en ensayos clínicos multicéntricos, controlados, con evidencia nivel de evidencia 1A ha sido el Sorafenib inhibidor multicinasa blanco de Ras quinasa y VEGFR-2.

El tratamiento del HCC ha evolucionado, se ha entrado en la terapéutica de blancos moleculares específicos. Los primeros pasos han sido dados, el futuro parecerá depender del uso de ensayos clínicos controlados para optimizar la combinación de tratamientos sinergistas, lo que podría potenciar el efecto y mejorar la sobrevida de los pacientes con Hepatocarcinoma, deberemos esperar los resultados de los estudios en desarrollo, para ver si la terapéutica puede ser mejorada en pro de los pacientes^(39,40).

Por último el Estadio D son pacientes con Estadio Terminal, con un estado general muy malo ECOG 3-4 en estadio funcional Child C, con síntomas relacionados a la disfunción hepática avanzada y a lo avanzado de su enfermedad oncológica con muy mal pronóstico y una sobrevida máxima de 3 a 4 meses, 11% a 1 año .

Se avanza hacia el conocimiento de una medicina personalizada, de acuerdo a los estudios de la clasificación molecular en el HCC⁴¹ que han mostrado que podemos tener varios pacientes con tumores del mismo tamaño, en el mismo estadio clínico y no ser el mismo tumor, podríamos identificar un subgrupo con una mutación específica que le confiera sensibilidad a TK!, o alto nivel de aplicación del DNA de otro gen que le dé mayor sensibilidad a otra droga específica y finalmente otros con sobreexpresión de ciertos genes que predigan a una droga dada, datos preliminares de Tivantinib un inhibidor del MET significativamente aumenta la sensibilidad a TTP, en pacientes con sobreexpresión de MET, esto presentado en el ASCO como estudio fase II habrá que esperar que se confirme en estudios fase III y es la primer experiencia elaborada en un ensayo clínico basado en oncogen addiction en el HCC^(42,43).

Conociendo la patogénesis molecular de las enfermedades malignas, y la heterogeneidad y complejidad del HCC deberán identificarse marcadores biomoleculares de respuesta, e imágenes cada vez más funcionales, subclonas que sean más indiferenciadas con mayor probabilidad de desarrollar metástasis, mayor probabilidad de invasión, mayor proliferación, con células tumorales circulantes y de acuerdo a la dinámica tumoral detectar aquellos con resistencia al Sorafenib.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cáncer Statistics 2002. CA Cancer j Clin 2005;55:74-108
2. El Serag HB, Mason AC. Rising Incidence of Hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 1999;340:745-750
3. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular Carcinoma. Lancet 2003;362:1907-1917
4. INEGI SSA 2005
5. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis and integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem 2000;275:2247-2250
6. Farazi PA, De Pinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. cáncer 2006;6(9):674-687
7. EASL-EORTC clinical guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Eur J cáncer 2012;48:599-641
8. Trinchet J, Beaugrand M from GRETCH. A randomized trial comparing 3-months vs 6-month screening for HCC by ultrasonography in cirrosis. Book of Abstract-International Liver Cancer Association (ILCA)2006
9. Mancebo A, González Diéguez ML, Cadhia V, Varela M, Peerez R, Navascués CA, Sotorrios NG, Martínez M, Rodrigo L, Rodríguez M. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:95-101
10. N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, Trinchet JC, Beaugrand M. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1062-8
11. Sangiovanni A, Mannini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, Massironi S, Della Corte C, Ronchi G, Rumi MG, Biondetti P, Colombo M. The diagnosis and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinomas in cirrosis. Gut 2010;59:638-644
12. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi I, Sole M, Ayuso JR, Boix L, Sala M, Varela M, Llovet JM, Brú C, Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008;47:97-104.
13. Lovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semina Liver Dis 1999;19:329-338
14. Child CG, Turcotte JG. Surgery and Portal hypertension. In: The Liver and Portal Hypertension Child , CG(Ed), Saunders, Philadelphia 1964.p.50.
15. Sorensen JB, Klee M, Palsahof T, Hansen H H. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. Br J Cancer 1993;67:773-775.
16. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology 1999;30:1434-1440.
17. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrosis. N Engl j Med 1996;334:693-699
18. Llovet JM, Bruix J. Novel Advancements in the Management of the Hepatocellular Carcinoma in 2008. J Hepatol 2008;48:S20-S37
19. Takayama T, Makuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with high rate of surgical cure. Hepatology 1998;28:1241-1246
20. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, et al. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including a-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. Gastroenterology 2012;143(4):986-94
21. Jorge A, Marrero, MS, Theodore Weling. Modern diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 13 2009; 233-247.
22. Sameer Parikh, David Hyman. Hepatocellular cancer: a guide for the internist. The American Journal of Medicine 2007 120, 194-202.
23. Huang GT, Llang JD, Sheu JC. Current role of local ablative treatments for hepatocellular carcinoma J Formos Med Assoc 2004; 103(6):403-10.
24. Beaugrand M, N'kontchou G, seror O, Ganne N, trinchet JC. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2005;25(2); 201-11
25. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montaña X, Brú C, Ayuso MC et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. Hepatology 1998;27(6):1578-83.
26. Lovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trial for unresectable hepatocellular carcinoma. Chemoembolization improves survival. Hepatology 2003; 37:429-442.
27. van Malenstein, maleaux G, Vandecaveye V, Heye S, Laleman W, van Peit J et al. Onkologie 2011;34(7):368-76.
28. Barbare JC, Bouche O, Bonnetaud F, et al. Randomized controlled trial of Tamoxifen in Advanced Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2005;23: 4338-4346
29. Chow PK, Tai BC, Tan CK, et al. High-dose Tamoxifen in the Treatment of Inoperable Hepatocellular Carcinoma: a Multicenter Randomized Controlled Trial. Hepatology 2002; 36:1221-1226
30. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized Controlled Trial of Interferon Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2000; 31:1-5
31. Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, Modiano M, Hurwitz H, tchekmedyan NS qt al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006;24(26):4293-300
32. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. NEJM 2008;359(4):378-90
33. Cheng AL, Kang YK, Tsa SJ et al. Efficacy and safety of Sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009
34. Abou-Alfa GK, Venook AP. The impact of new data in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Curr Oncol Rep 2008;10(3): 199-205
35. Printz C. Clinical trial of note. Sorafenib as adjuvant treatment in the prevention of disease recurrence in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)(STORM). Cancer 2009;115(20):4646
36. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, Peix J, Thung S, Alsinet C et al. Pivotal role of m TOR signaling in hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008;135(6) :1972-83
37. Zhu AX, Sahani DV, di Tomaso E, et al. A phase II study of Sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2007;25(Supplement):A4637

38. Philip PA, MaHoney MR, Allmer C et al. Phase II Study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6657-6663
39. Thomas MB, O'Beire JP, Furuse J, et al. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Cytotoxic Chemotherapy, Target Therapy and Immunotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008;15(4):1008-14
40. <http://www.clinicaltrials.gov>
41. Villanueva A, Toffanin S, Llovet JM. Linking molecular classification of hepatocellular carcinoma and personalized medicine. *Curr Opin Oncol* 2008;20(4): 444-53
42. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(1):55-63
43. Retzka M, Imagawa D. Advances in the managing hepatocellular carcinoma. *Front Med.* 2014 Jun;8(2):175-89.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: FISIOPATOLOGÍA

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho
Dra. Fabiola Bojalil Romano

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enfermedades del tracto gastrointestinal de etiología desconocida que comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI). Son dos entidades relacionadas que presentan un aumento en la expresión de mediadores pro-inflamatorios 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 (Figura 1). La hipótesis más aceptada en cuanto a la patología de la EII se basa en una respuesta inmune agresiva estimulada por bacterias enterales.

BARRERAS INNATAS DE PROTECCIÓN

Mucosa Intestinal

La superficie intestinal es protegida mediante una capa de moco producida por las células calciformes en el epitelio intestinal. La capa mucosa interna es de aproximadamente 100 µm de grosor, firmemente adherida y rica en antimicrobianos y mucinas con una baja densidad bacteriana. La capa externa de moco está compuesta por mucina, antimicrobianos y bacterias abundantes. La MUC 2 es la principal isoforma de mucina que se encuentra en el moco a nivel intestinal.

Existen variantes en el gen MUC 2 que generan susceptibilidad para el desarrollo de EII. En algunos pacientes con EC se ha encontrado disminución del total de células calciformes directamente proporcional al grosor de la capa mucosa, lo cual genera un mayor contacto bacteriano con las células epiteliales, lo cual contribuye a la progresión de la enfermedad¹. Se cree que la habilidad de las bacterias comensales para adherirse al epitelio intestinal mediante oligosacáridos, ayuda a evitar la invasión de bacterias patógenas.

Epitelio Intestinal

El epitelio intestinal posee diversas funciones como: absorción, secreción y digestión. Existen 4 tipos de células epiteliales: enterocitos absorptivos, células productoras de moco (células calciformes), células enteroendocrinas, células productoras de antimicrobianos y factor de crecimiento (células de

Paneth). El epitelio forma una barrera mucosa constituida por uniones estrechas entre los enterocitos que evitan la entrada de diversas sustancias. El epitelio se renueva cada 2 a 3 días con un balance entre la proliferación y la apoptosis de enterocitos. Cuando la integridad epitelial se ve afectada puede contribuir a la patogénesis de la EII mediante el paso de sustancias y organismos a través de la capa epitelial lo cual inicia la respuesta inflamatoria por daño directo².

La NOD2 (Nucleotid Binding Oligomerization Domain 2) es una proteína que actúa como receptor intracelular para el muramil dipéptido (componente de la pared celular bacteriana), mutaciones en NOD2 y en otros receptores de reconocimiento bacteriano disminuyen la habilidad del sistema inmune para detectar organismos patógenos evitando el aclaramiento intestinal bacteriano que a su vez contribuye a una estimulación antigénica persistente e inflamación crónica a nivel epitelial³. Se ha demostrado en modelos animales con ausencia de NOD2 una disminución de la expresión de E-cadherina con aumento en la permeabilidad intestinal⁴. El deterioro de las barreras naturales conlleva a la pérdida de la regulación de la respuesta inmune lo cual hace evidente su importancia como factor en el desarrollo de la EII.

Integridad, reparación y regulación de la permeabilidad intestinal

La estimulación continua por parte del sistema inmune secundaria al aumento en la permeabilidad intestinal ha demostrado ser un defecto primario en pacientes con EII. El aumento entre los espacios paracelulares en el epitelio intestinal de pacientes que presentan EII se observa en las áreas afectadas por esta enfermedad^{5,6}. Estudios en modelos animales soportan esta teoría ya que existe la tendencia de generar inflamación en las áreas con defecto en la permeabilidad. La permeabilidad intestinal está directamente regulada por uniones proteicas estrechas o indirectamente por efectos en el citoesqueleto lo cual permite mantener integridad lineal del epitelio.

FACTORES AMBIENTALES

Tabaquismo

El primer factor ambiental asociado a la EC es el tabaquismo. Se sabe que los fumadores tienen el doble de riesgo para el desarrollo de EC comparado con personas que nunca han fumado^{8,9,10}. El riesgo de desarrollar EC en fumadores crónicos persiste durante años después del abandono del hábito¹¹. En contraste los fumadores crónicos y de recién inicio se ven protegidos por el tabaquismo en el desarrollo de CUCI^{12,13,14,15}. Sin embargo, dejar de fumar incrementa significativamente el riesgo para el desarrollo de CUCI.

Esta elevación es observada durante el primer año de suspensión del tabaco y se mantiene aproximadamente durante 10 años más. Pacientes con EC que dejan de fumar presentan mejoría del curso de la enfermedad a partir del primer año de suspensión¹⁶. En contraste pacientes con CUCI que dejaron de fumar incrementan el riesgo de presentar CUCI activo.

En estudios realizados con nicotina de reemplazo en pacientes con CUCI, se ha observado de manera acumulativa que los resultados de estos presentan un efecto poco significativo en el curso de la enfermedad¹. Se cree que el efecto del tabaquismo pudiera estar relacionado con la modulación de la composición de la microbiota, modulación de la respuesta inmune y la generación de radicales libres por estrés oxidativo^{18,19}.

Apendicectomía

En la actualidad se sabe que existe una baja tasa de appendicectomía entre los pacientes con CUCI. Un estudio sueco encontró una relación inversa entre CUCI y appendicectomía cuando el apéndice se había extirpado por procesos inflamatorios. La relación no existía cuando la appendicectomía se hizo por dolor abdominal inespecífico. Dicha asociación sólo fue cierta para los pacientes operados de appendicectomía antes de los 20 años de edad²⁰. Sobre la base de esa observación, se ha propuesto que la appendicectomía tiene efectos inmunomoduladores y protege contra la CUCI.

Una posible explicación radica en que el apéndice está compuesto, en gran parte, por tejido linfoide, y su exéresis puede alterar el equilibrio entre células T reguladoras y efectoras. En un estudio realizado en el INCMNSZ se demostró el impacto de la appendicetomía en el curso clínico de pacientes mexicanos con CUCI. Los resultados indican que la appendicectomía está asociada a la realización de colectomía. Se observó que la appendicectomía previa al diagnóstico se asoció con el desarrollo de manifestaciones extraintestinales en pacientes mexicanos con CUCI²¹.

Infecciones

Se han propuesto diversas bacterias como desencadenantes de la EII, pero su papel no ha sido demostrado de forma convincente. Mycobacterium para-tuberculosis, especies de Pseudomonas y Listeria han sido sugeridas como causas de la enfermedad de Crohn, mientras que especies de Bacillus, E. coli adherente y Fusobacterium varium han sido implicadas en el desarrollo de CUCI. Sin embargo no existen pruebas convincentes para ninguno de los gérmenes que demuestren su papel en la etiopatogenia de la EII²².

Medicamentos: Antibióticos, AINES y Anticonceptivos

Antibióticos

El uso de antibióticos en la infancia y de manera recurrente a lo largo de la vida está asociado a un aumento en el riesgo para el desarrollo de EII. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en niños > 2 años en el Reino Unido (RU) con exposición a antibióticos contra anaerobios comparando con niños que no han recibido antibiótico con el fin de demostrar la incidencia de EII. La incidencia de EII fue mayor en aquellos niños que recibieron antibióticos comparado con aquellos que no recibieron, lo cual representa un riesgo relativo del 84% para el desarrollo de la enfermedad²³. En otro estudio se demostró la disminución del riesgo de presentación de la EII con el aumento de la edad de los pacientes pediátricos a la exposición a antibióticos. Un

estudio canadiense demostró la triplicación del riesgo a desarrollar EII con predominio de EC en pacientes que recibieron antibiótico en el primer año de vida²⁴. El uso de antibióticos parece estar relacionado con el desarrollo de la EII mediante la alteración de la microbiota intestinal (Disbiosis) como mecanismo fisiopatológico.

Anti Inflamatorios no esteroideos (AINES)

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) influyen en el desarrollo de la EII mediante el daño directo a la mucosa intestinal a través de la disminución de la producción de prostaglandinas²⁵. El uso de AINES se ha asociado al aumento en el riesgo en EC y CUCI. En un estudio prospectivo de cohortes realizado en mujeres norteamericanas con uso frecuente de AINES (excepto aspirina) durante al menos 15 días por mes se encontró aumento en el riesgo para el desarrollo de EC (Razón de Riesgo: 1.59, 95% IC 0.99 – 2.56) y CUCI (Razón de Riesgo 1.87, 95%IC 1.16 – 2.99)²⁶. En otro estudio se demostró que la ingestión de AINES está asociada a una mayor incidencia en el número de recaídas²⁷.

Anticonceptivos

En un estudio prospectivo de cohortes que incluyó 232,452 mujeres, se demostró el efecto del uso de anticonceptivos orales en el riesgo de desarrollar EC. Los resultados indican que el riesgo se triplica en aquellas pacientes que utilizan anticonceptivos de manera activa (Razón de Riesgo 2.82), con una leve atenuación en pacientes que en el pasado utilizaron anticonceptivos (Razón de Riesgo 1.39) comparado con pacientes que nunca han empleado anticonceptivos²⁸.

No se ha observado un efecto consistente en el desarrollo de CUCI en pacientes con uso de anticonceptivos orales. En un meta-análisis realizado por Cornish y colaboradores identificaron una elevación del riesgo para el desarrollo de EC y CUCI con el uso de anticonceptivos orales de manera activa²⁹. En contraste un estudio demostró que el uso de tratamiento hormonal de reemplazo en pacientes postmenopáusicas aumenta el riesgo para CUCI más no en EC³⁰. La divergencia entre estos resultados pudiera deberse al medio hormonal intrínseco de cada paciente.

Depresión y Estrés

Depresión y ansiedad son factores comunes en los pacientes con EII. Estudios recientes sugieren que el estrés, depresión y ansiedad pre- enfermedad influyen directamente como riesgo para el desarrollo de EII³¹. Se sabe que la liberación de neuropéptidos por estímulo del sistema nervioso simpático modifica la activación del sistema inmune y la permeabilidad intestinal. Bernstein y colaboradores demostraron que el estrés es un factor independiente que puede ser utilizado como predictor de riesgo de activación de la enfermedad (RM, 2.40; 95% IC, 1.35–4.26)³². La presencia de depresión y ansiedad se asoció a un incremento en el tratamiento quirúrgico en pacientes con EC³³. Goodhand y colaboradores demostraron reducción en la tasa de recaídas y hospitalización asociado al uso de antidepressivos³⁴.

Dieta

La composición de la dieta alrededor del mundo varía significativamente dependiendo de la edad, sexo, geografía, nivel socioeconómico, costumbres y gustos del individuo. Esta combinación de factores propone diversas formas de alimentación que modifican la composición de la microbiota intestinal. Consecuentemente la alimentación previa al desarrollo de enfermedad representa un factor de riesgo en la patogénesis de la EII.

El estilo de vida occidental, caracterizado por el consumo de alimentos procesados altos en contenido graso y bajo en fibra aumenta la tasa de incidencia de EII. En un estudio se demostró que el consumo de fibra procedente de las frutas y vegetales (fibra soluble) es un factor protector para EC mientras que el consumo de fibra a partir de cereales, granos enteros y salvado (fibra insoluble) no reducen el riesgo en EC y CUCI³⁵. El aumento en el consumo de proteínas de origen animal está asociado a EC³⁶.

FACTORES GENÉTICOS

La EC y la CUCI son consideradas como enfermedades poligénicas complejas que no se explican mediante herencia mendeliana, las cuales comparten algunos loci de susceptibilidad pero difieren en otros³⁷. Los estudios epidemiológicos sugieren que la susceptibilidad genética es el factor más importante para el desarrollo de la EII. El objetivo principal del estudio genético es la identificación de variantes génicas de genes implicados directamente en la pérdida de la homeostasis intestinal. Se han identificado diversos genes susceptibles contenidos en diferentes regiones denominadas IBD (Inflammatory Bowel Disease) que van de la región IBD1 a la IBD9 (Tabla1).

En diversos estudios en la población mexicana se han asociado diversos alelos del HLA-DRB1 con diferentes características de la CUCI: el HLA-DRB*0103 se asoció con la realización de proctocolectomía; el HLA-DRB*15 se asoció con pancolitis; el HLA-DRB1*0701 está asociado con la positividad a p-ANCA así como a la dependencia a los esteroides y el HLA-DRB1*14 se asoció con un curso clínico benigno (actividad inicial y posteriormente inactividad de la enfermedad). En los pacientes con HLA-DRB1*04 y *08 se presenta un patrón intermitente de la enfermedad^(38,39,40).

Sobreposición genética de la EII con otras enfermedades

En los últimos años se ha estudiado a detalle la susceptibilidad genética en EII con enfermedades mediadas por anticuerpos y enfermedades inflamatorias^(41,42). Se han identificado aproximadamente 51 genes que se sobreponen con 23 enfermedades diferentes (Tabla 2). Sobreposición con enfermedades gastrointestinales (enfermedad celiaca), enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis atópica, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, diabetes mellitus tipo I, asma y vitíligo), infecciones por micobacterias (lepra y tuberculosis), enfermedades no autoinmunes (dislipidemia, osteoporosis, obesidad y diabetes mellitus tipo II).

Es importante destacar que aquellas enfermedades que comparten loci susceptibles con EC y CUCI, típicamente presentan variantes clave en genes de la respuesta inmune (IL23R, IL10, IL12B, IL27, IL18RAP). Se espera que en el futuro puedan realizarse estudios más específicos de mapeo génico en loci susceptibles que delimiten y definan diversas asociaciones⁴³.

FACTORES MICROBIANOS

Microbiota

La interacción del huésped con el ambiente microbiano intestinal es compleja. Trillones de bacterias (10^{14}) interactúan en la superficie intestinal (300–400 m²) creando así un microambiente luminal que permite la interacción bacteriana entre células epiteliales intestinales, cuerpos extraños y células inmunes. Las investigaciones recientes soportan la hipótesis de que la EII surge como una respuesta inmune no regulada ante la microbiota intestinal que promueve el daño a la mucosa.

Se han sugerido dos teorías que contribuyen a la pérdida del mecanismo de tolerancia a la microbiota en pacientes con EII. La primera relaciona la 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 un promotor de respuesta patológica inmune de la mucosa ante la composición de la microbiota. Los avances en tecnología para el estudio de la microbiota tales como detección de la subunidad ribosomal 16S (rRNA) con el método de secuenciación metagenómica ha permitido la determinación de la composición “normal” de la microbiota⁴⁴, donde se ha encontrado que el 90% de los filotipos bacterianos presentes pertenecen a dos divisiones principales, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*⁴⁵. Otras divisiones que han sido encontradas en pacientes con microbiota “normal” incluyen *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*.

En el colon sano existe una capa mucosa continua que consiste en dos capas: la luminal, es una capa adherente adaptada para el adecuado crecimiento bacteriano; mientras que la capa interna mucosa es igualmente adherente pero es normalmente estéril. En la EII, particularmente en EC existe un notable aumento bacteriano en ambas capas de la mucosa intestinal lo cual genera una mayor respuesta inmunológica^{46,47}.

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^{48,49} así como un perfil bacteriano diferente entre EC y CUCI. En un estudio realizado en gemelos, se encontró que en aquellos con CUCI presentaron una disminución de *Bacteroides* y un aumento de *Actinobacterias* y *Proteobacterias* a comparación con los gemelos sanos⁵⁰. Diversos estudios apoyan la disminución en la abundancia del filotipo Firmicutes en pacientes con EC^{51,52}.

Incluso el microbioma en individuos con EC de predominio ileal difiere de los pacientes con afección colónica. Aquellos con afección ileal presentan

disminución en *Faecalibacterium* y *Roseburia* así como un mayor número de *Enterobacteriaceae* y *Ruminococcus gnavus*⁵³.

En modelos animales con EII, la inoculación de *F. prausnitzii* resulta en efectos anti inflamatorios con aumento de IL-10⁵⁴. Interesantemente una reducción de *F. prausnitzii* en muestras de mucosas ileales está relacionado con un aumento en el riesgo de reincidencia postoperatoria en pacientes con EC. La cantidad de *F. prausnitzii* en muestras fecales de pacientes con EC activa fueron considerablemente bajas en comparación con el grupo control de individuos sanos, al igual pacientes con colitis infecciosa demostraron resultados similares.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA INNATA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La respuesta inmune innata representa la primera línea de defensa en contra de patógenos. No es una respuesta de tipo específico, de manera que permite una respuesta rápida en minutos u horas. Esta respuesta está mediada por diferentes tipos celulares incluyendo células epiteliales, neutrófilos, células dendríticas, monocitos, macrófagos y células NK⁵⁵ que responden ante el reconocimiento de antígenos mediante receptores que identifican patrones de secuencias bacterianas (PRRs, Pattern Recognition Receptors) como los de tipo Toll (TLRs, Toll Like Receptors) presentes en la superficie celular y los tipo NOD presentes en el citoplasma⁵⁶. En los pacientes con EII se han encontrado alteraciones a nivel de estos receptores.

TLR

La familia TLR reconoce diversos componentes microbianos (Tabla 3) e induce la activación de transducción de señales para la activación de la maduración de células dendríticas y producción de citocinas y que por consiguiente activa a la inmunidad adaptativa⁵⁷. Estos receptores se expresan en la superficie de monocitos, macrófagos, células dendríticas y células epiteliales. Se han descrito alteraciones en los receptores TLR3 y TLR4 expresadas en el epitelio intestinal de pacientes con EII⁵⁸. Normalmente el epitelio intestinal de un paciente sano expresa TLR3 y TLR5 de manera constitutiva, mientras que TLR2 y TLR4 se encuentran presentes en bajas cantidades. En pacientes con EII activa, la expresión de TLR3 y TLR4 se ven alteradas. El TLR3 disminuye su expresión en EC activa más no en CUCI. En contraste, el TLR4 se sobre expresa en EC y CUCI. La expresión de TLR2 y TLR5 continúa sin cambios en EII⁵⁹. Recientemente se han asociado mutaciones en el TRL4 en pacientes con CUCI, disminuyendo así la respuesta ante el lipopolisacárido (LPS)⁶⁰.

NOD

La familia NLR comprende más de 20 miembros. NOD2 Fue el primer gen asociado a la enfermedad de Crohn también conocido como CARD15 (Caspase Recruitment Domain Family)^{61,62}. NOD2 responde ante la detección de dipéptido muramilo (MDP, muramyl dipeptide), que es una secuencia mo-

lecular de gran tamaño que es común en bacterias Gram positivas y Gram negativas^[63,64]. En contraste NOD1 detecta peptidoglicanos que contienen ácido meso-diaminopimélico (meso-DAP), presente en bacterias Gram negativas^[65,66].

Mutaciones específicas en el gen NOD2 han sido asociadas con aumento en la susceptibilidad para desarrollar Crohn ileal así como una respuesta defectuosa ante MDP por lo que no se realiza una adecuada transducción de señales para la activación de NF-κB, lo que sugiere que este defecto en la activación de la respuesta inmune facilita la infección a la lámina propia por bacterias entéricas. Las mutaciones de este gen también están asociadas a una disminución de la expresión de antimicrobianos como la α-defensina y β-defensina 1, 2 y 3, lo cual resulta en una invasión bacteriana acentuada y la persistencia de estas en el epitelio intestinal^[67,68].

Autofagia

Se define como un proceso de degradación lisosomal de los organelos celulares, proteínas o cuerpos extraños. Es un proceso clave requerido para la homeostasis celular después de la infección, daño mitocondrial. Se sabe que los defectos en la autofagia resultan en inflamación patológica. En estudios de secuenciación génica masiva (por sus siglas en inglés, GWAS) asocian dos genes (ATG16L1 y IRGM) implicados en defectos de la autofagia en EC^[69,70]. Los polimorfismos genéticos en ATG16L1 se relacionan con gránulos aberrantes en tamaño, número y localización así como disminución en la secreción de AMP en las células de Paneth^[71,72].

Un estudio reciente reportó que las vías de señalización de ATG16L1 y NOD2 pueden tener una correlación importante, ya que se necesita de la estimulación de ambas para iniciar autofagia en las células dendríticas así como su función de célula presentadora de antígenos ante células T CD4^[73,74]. La proteína IRGM pertenece a la familia interferón-inductores de la respuesta inmune relacionada a GTPasas (IRGs) que codifican una proteína involucrada en múltiples vías de la autofagia, incluyendo el aclaramiento celular de patógenos^[75]. El IRGM es de gran importancia en el proceso de autofagia en infecciones por *Salmonella typhimurium* y *Mycobacterium bovis*^[76,77].

Mecanismos de Adhesión

La interacción entre células reguladoras y efectoras con los mecanismos selectivos del endotelio vascular, permiten la diapédesis a través de la pared vascular y la extravasación a la lámina propia^[78]. Las células T que expresan la integrina α4β7 se unen al endotelio de las vérulas poscapilares del colon y el intestino delgado que selectivamente expresan la molécula de adhesión MadCAM.

La expresión de MadCAM se encuentra aumentada en la inflamación intestinal, lo que contribuye a un aumento en la entrada de linfocitos T. Se ha demostrado la expresión del receptor de citocinas CCR2 en linfocitos T CD4 en biopsias de pacientes que presentan inflamación ileal. Este receptor se

une selectivamente a un factor quimiotáctico de macrófagos denominado CCL2^[79]. Las citocinas inflamatorias tales como TNF, IL-1β e IL-6 aumentan la expresión de las moléculas de adhesión vascular^[80].

RESPUESTA INMUNOLÓGICA ADAPTATIVA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Durante la inflamación activa desencadenada por la inmunidad innata, las células presentadoras de antígeno (CPA) inducen la diferenciación linfocitaria T vírgenes (TH0) en tres tipos de células T (Th1, Th2, Th17) mediante el estímulo de diversas citocinas. Las células Th1 producen Interferón gamma (INF-γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNFa). La presencia de INF-γ en el epitelio intestinal induce la activación de macrófagos tisulares para producir TNFa de manera adicional como mecanismo de amplificación de la respuesta inflamatoria. La producción de TNFa causa apoptosis de las células epiteliales intestinales y diferenciación de las células del estroma en miofibroblastos.

La activación de miofibroblastos induce la producción de metaloproteínas (MMPs), las cuales son las principales citocinas implicadas en la degradación tisular con formación de úlceras. Los linfocitos Th2 producen interleucina 13 (IL-13) la cual incrementa la permeabilidad intestinal e induce apoptosis epitelial. Los linfocitos Th17 al diferenciarse liberan interleucina-17A (IL-17A) e interleucina 21 (IL-21). La IL-17A juega un papel importante en el reclutamiento de neutrófilos en el sitio de inflamación. La IL-21 induce la producción de MMP que contribuyen a la degradación de la matriz extracelular^[81].

Respuesta Th1 y Th2

Las células Th1 son inducidas por IL-12 para secretar grandes cantidades de INFy, TNFa y a su vez IL-12 como amplificador de la respuesta. Las células Th2 se caracterizan por la producción de citocinas como IL-4, IL-5, IL-13^[82]. En pacientes con EC se ha demostrado que las células T presentes en el epitelio intestinal liberan una mayor cantidad de citocinas proinflamatorias como INFy e IL-12 a comparación con pacientes con CUCI^[83,84]. En pacientes con CUCI se ha demostrado un aumento en los niveles de IL-5 así como células NK atípicas las cuales secretan una mayor cantidad de IL-13 a comparación de pacientes con EC^[85,86]. Previamente se conocía que la EC se trataba de una respuesta mediada por Th1 y la CUCI una respuesta mediada por Th2. Esta formulación en la actualidad es controversial ya que ambas enfermedades estimulan ambas respuestas inflamatorias tanto Th1 como Th2 con una producción de diversas citocinas en diferentes cantidades por lo cual no puede establecerse un fenotipo inmunológico específico.

Respuesta Th17

Las células Th17 son un subtipo de células T efectoras que son inducidas por citocinas como la IL-6 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), expandidas por estímulo de IL-23 y caracterizadas por la secreción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22^[87,88,89]. La familia IL-17 incluye seis miem-

bros: IL-17A-F⁹⁰. La IL-17A e IL-17F son 50% similares en cuanto a la estructura de sus aminoácidos, mientras que IL-17B, IL-17C, IL-17D son menos homólogas⁹¹. La IL-17A e IL-17F actúan a través del receptor IL-17RA (92,93). El efecto pro inflamatorio de IL-17A e IL-17F radica en la activación de diferentes blancos celulares, epiteliales, endoteliales, monocitos/ macrófagos, fibroblastos y neutrófilos que propician la inducción de TNFa, IL-1B, quimiocinas (CXCL8, CXCL9, CXCL10), factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de granulocitos (G-CSF), IL-6 y metaloproteínasas^{94,95}. Existen dos subtipos de células Th17: Th17 productoras de IL-17 y Th1/Th17 productoras de INFy e IL-17^(96,97,98).

En estudios recientes se ha demostrado la presencia de IL-17A en mucosa intestinal de pacientes con EC y CUCI, así como un aumento en el número de células de células Th17 y Th1/Th17^(99,100,101).

INMUNOREGULACIÓN ABERRANTE

La inflamación intestinal crónica es resultado de una respuesta inmune reguladora defectuosa secundaria a la pérdida de la tolerancia inmunológica caracterizada por una respuesta TH1 hiperactiva e hipersecreción de citocinas que montan una respuesta inflamatoria exagerada^(102,103,104). Los principales mediadores que regulan la respuesta inflamatoria son la interleucina 10 (IL-10) y el TGF-β los cuales inducen una respuesta en contra de los factores proinflamatorios¹⁰⁵. (Tabla 5)

Las nuevas teorías sugieren que la respuesta inmune exacerbada es generada por una respuesta inmune innata y adaptativa agresiva que supera a la respuesta inmunorreguladora en pacientes con EII¹⁰⁶. Como resultado de esta respuesta, se ha identificado la sobreexpresión de algunas citocinas pro-inflamatorias implicadas en la respuesta Th1 y Th17: TNF, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23 e IFN-γ^(107,108) y en la respuesta Th2: IL-4 e IL-13¹⁰⁹. La inducción de la respuesta efectora y la respuesta reguladora en células T, depende de la interacción entre células presentadoras de抗原 (CPA) y células T mediante interacciones célula-célula (Figura 2). Estudios preliminares han demostrado la importancia de las CPA como determinantes de la diferenciación de células T (efectoras o reguladoras) en modelos animales deficientes en IL-10 con colitis¹¹⁰.

CONCLUSIONES

La enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad multifactorial en la cual se han implicado factores genéticos, inmunológicos y ambientales en su desarrollo, principalmente en individuos genéticamente susceptibles. Los factores ambientales y la carga genética son críticos en la patogénesis de la EII ya que determinan la historia de la enfermedad desde su inicio así como el curso clínico, bioquímico e histopatológico de esta. La importancia de las mutaciones condicionadas por los factores ambientales y genéticos en los receptores de detección antigénica tales como los TLR, causan predisposi-

ción a infecciones recurrentes así como inflamación crónica intestinal como mecanismo angular en la fisiopatología de la enfermedad.

La inflamación crónica intestinal requiere de la presencia de bacterias entéricas comensales y linfocitos T activados con pérdida de la tolerancia antigenica para despertar una respuesta inmunológica localizada. La EII es una enfermedad heterogénea debido a las variaciones (localización, año de inicio, curso clínico así como la predicción de la respuesta al tratamiento convencional) que se presentan de la misma en diversos individuos sin un patrón definido. Esta diversidad se sustenta en los polimorfismos genéticos que presenta la EII y que en el futuro representan un blanco que permite conocer el perfil individual de cada paciente y optimizar así el tratamiento de la enfermedad.

Figura 1. Interacción de los factores que contribuyen en la inflamación crónica intestinal.

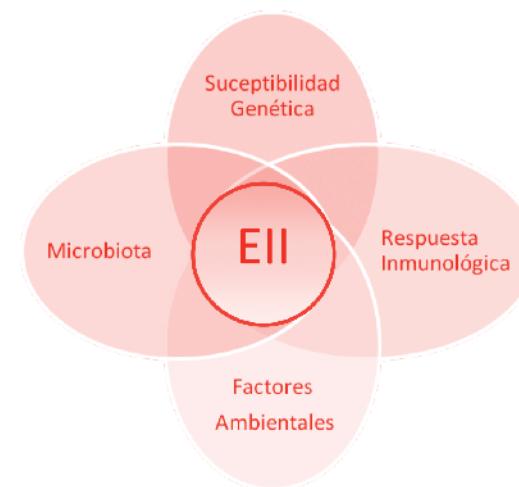


Tabla 1. Regiones y genes implicados en la EII

Región	Localización (Cromosoma)	Genes Involucrados
IBD1	16	NOD2/ CARD15, IL-4R, CD11B
IBD2	12	Receptor de vitamina D (VDR), STAT6, Interferón γ, β7 integrina
IBD3	6	MHC clase I, II, III
IBD4	14	TCR y leucotrieno B4
IBD5	5	OCTN, DLG5, MDR1, IL-6, CD14
IBD6	19	Tromboxano A2, leucotrieno B4, ICAM-1
IBD7	1	TGFβ y TNFα
IBD8	16	En estudio
IBD9	9	CCR-5, CCR9, IL-12

Tabla 2. Enfermedades genéticamente ligadas a EII

Enfermedad	Genes asociados
Asma	ORMDL3, DENND1, SMAD3, SLC22A5 (5q31)
Espundilitis Anquilosante	IL23R, PSMG1, ERAP1/2
Dermatitis Atópica	C11Orf30
Psoriasis	IL23R, IL12B, CDKAL1
Colangitis Esclerosante Primaria	ORMDL3, IRF5, MMEL1/ TNFRSF14
Esclerosis Múltiple	IL2RA, IL7R, PTGER4, ZMIZ1, STAT3
Artritis Reumatoide	PTPN22, CCR6, FCGR2A, REL, PRDM1, IL2/IL21, TNFRSF14, IL2RA, IRF5
Lupus Eritematoso Sistémico	PTPN22, IL10, FCGR2A, PRDM1 y IRF5
Sarcoidosis	10p12.1, BTLN2
Enfermedad Celiaca	ICOSLG, ZMIZ1, IL18RAP, IL2/IL21, PTPN2, KIF21B, BACH2, TAGAP, ZFP36L1
Diabetes Mellitus tipo 1	PTPN2, PTPN22, ORMDL3, IL18RAP, IL27, IL10, IL2/IL21, IL2RA, BACH2, TYK2
Diabetes Mellitus tipo 2	CDKAL1, CAPN10, HNF4A, GCKR, THADA, CPEB4, BTLN2, FADS1, SMAD3
Enfermedades por micobacterias	NOD2, LRRK2, TNFSF15

Tabla 3. Patrones de reconocimiento molecular en NOD y TLR

Receptor	Componentes Bacterianos
NOD 1	Ácido diaminopimélico (DAP)
NOD 2	Dipéptido Muramilo (MDP)
TLR 1	Triacil Polipéptido
TLR2	Lipoproteínas y Lipopéptidos
TLR3	dsRNA
TLR4	Lipopolisacáridos
TLR5	Flagelina
TLR6	Diacil Polipéptidos
TLR7/ TLR8	ssRNA
TLR9	CpG DNA no metilado
TLR11	Componentes de bacterias uropatogenas

Tabla 4. Citocinas de la respuesta inmune innata y adaptativa asociadas a EII

Citocina	EC	CUCI	Respuesta Inmune Innata	Citocina	EC	CUCI
				IFN-γ	↑	N
IL-1β	↑↑	↑		IL-6	N	↑
TNF	↑↑	↑		IL-13	N	↑
IL-6	↑↑	↑		IL-17	↑	N
IL-8	↑	↑		IL-21	↑	N
IL-12	↑	N				
IL-18	↑	↑				
IL-23	↑	N				
IL-27	↑	N				

Células T reguladoras (Subgrupos)

Células T	Origen	Antígeno	Marcador	Mecanismo de acción
T REG	Timo	Autoantígeno	Fox P3 / CD25	Secreción TGF-β
T R ¹	Intestino	Bacterias luminales	Ninguno	Secreción IL 10 > TGF-β
T H	Intestino	Proteínas (dieta)	Ninguno	Secreción TGF-β > IL 10

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larsson JM, Karlsson H, Crespo JG. Altered O-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2299-2307.
2. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 2004; 36: 471-475.
3. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
4. Natividad JM, Petit V, Huang X. Commensal and probiotic bacteria influence intestinal barrier function and susceptibility to colitis in Nod1^{-/-}; Nod2^{-/-} mice. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1434-1446.
5. Meddings JB, Sutherland LR, May GR. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 1675-1676.
6. Schmitz H, Barmeyer C, Fromm M, Runkel N. Altered tight junction structure contributes to the impaired epithelial barrier function in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 301-309.
7. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 521-533.
8. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1399-1406.
9. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6134-6139.
10. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 848-859.
11. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1399-1406.
12. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 481-496.
13. Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: S14-S15.
14. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1399-1406.
15. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093-1099.
16. Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: S14-S15.
17. Nikfar S, Ehteshami-Ashar S, Rahimi R, Abdollahi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and tolerability of nicotine preparations in active ulcerative colitis. *Clin Ther* 2010; 32: 2304-2315.
18. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 481-496.
19. Bergeron V, Grondin V, Rajca S, et al. Current smoking differentially affects blood mononuclear cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: relevance to its adverse role in the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1101-1111.
20. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-814.
21. Yamamoto-Furusho JK. Papel de la apendicectomía en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) en México. *Revista mexicana de gastroenterología*. 2011; 76 (4): 316-321.
22. Ohkusa T, Nomura T, Sato N. The role of bacterial infection in the pathogenesis of IBD. *Intern Medicine* 2004; 43: 534-9.
23. Kronman, M. P., Zaoutis, T. E., Haynes, K., Feng, R., Coffin, S. E. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population based cohort study. *Pediatrics*. 2012; 130: 794-803.
24. 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.
25. Cipolla G, Crema F, Sacco S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res*. 2002; 46: 1-6.
26. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 350-359.
27. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 196-202.
28. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2012 Jun 19. Epub ahead of print.
29. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2394-2400.
30. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1199-1206.
31. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 1298-1313.
32. 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.
33. 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.
34. Goodhand JR, Wahed M, Mawdsley JE. Mood disorders in inflammatory bowel disease: relation to diagnosis, disease activity, perceived stress, and other factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 2301-2309.
35. Ananthakrishnan AN, Khalili H, De Silva PS, et al. Higher dietary fiber intake is associated with lower risk of Crohn's disease but not ulcerative colitis a prospective study. Presented at Digestive Disease Week; May 19-22, 2012; San Diego, California. Abstract #863.
36. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 2195-2201.

37. Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, Nimmo E. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 3-18.
38. Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez L, Fonseca G. Novel genetic markers in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2007; 13(42): 5560-5570.
39. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga F. Polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor alpha (TNF). *Immunology Letters* 2004; 95: 31-35.
40. 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 journal of gastroenterology*. 2006; 10:1617-1620.
41. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guide-lines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*1997; 92: 204-211.
42. O'Connor W, Kamanaka M, Booth CJ, Town T, Nakae S, Iwakura Y, Kolls JK, Flavell RA. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat Immunol* 2009; 10: 603-609.
43. CW Lees, JC Barrett, M parkes. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011; 60: 1739-1753.
44. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM. The human microbiome project. *Nature*2007; 449: 804-810.
45. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, et.al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*2005; 308: 1635-1638.
46. Carlsson B, Kindberg E. The G428A non-sense mutation in FUT2 provides strong but not absolute protection against symptomatic GII.4 Norovirus infection. *PLOS One* 2009; 4: e5593.
47. Kelly RJ, Rouquier S, Giorgi D. Se-quence and expression of a candidate for the human Secretor blood group alpha (1,2) fucosyltransferase gene (FUT2).Homozygosity for an enzyme-inactivating nonsense mutation commonly correlates with the non-secretor phenotype. *J Biol Chem*1995; 270: 4640-4649.
48. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 13780-13785.
49. 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 pa-tients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 685-693.
50. Lepage P, Häslер R, Spehlmann ME, Rehman A. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011; 141: 227-236.
51. Kang S, Denman SE, Morrison M. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's dis-ease patients as revealed by a custom phylogenetic microar-ray. *Inflamm Bowel Dis*2010; 16: 2034-2042.
52. Manichanh C, Rigottier-Gois L. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55: 205-211.
53. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010; 139: 1844-1854.
54. Sokol H. et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* colitis microbiota. *Inflamm. Bowel Dis.* 15, 1183-1189 (2009).
55. Madara JL, Stafford J. Interferon-gamma directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest*1989; 83: 724-727.
56. Taylor CT, Dzus AL, Colgan SP. Autocrine regulation of epithelial permeability by hypoxia: role for polarized release of tumor necrosis factor alpha. *Gastroenterology*1998; 114: 657-668
57. Rutgeerts P, Goboes K, Peeters M. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet*1991; 338: 771-774
58. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-429
59. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000; 25: 187-191.
60. Torok HP, Glas J, Tonenchi L. Polymorphisms of the lipopolysaccharide-signaling complex in inflammatory bowel disease: association of a mutation in the Toll-like receptor 4 gene with ulcerative colitis. *Clin Immunol*2004; 112: 85-91.
61. Hugot JP . Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411:599-603.
62. Ogura Y. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411:603-606.
63. Bruewer M, Luegering A, Kucharzik T, Parkos CA, Madara JL, Hopkins AM, Nusrat A. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J Immunol* 2003; 171: 6164-6172
64. Madara JL. Maintenance of the macromolecular barrier at cell extrusion sites in intestinal epithelium: physiological rearrangement of tight junctions. *J Membr Biol* 1990; 116: 177-184.
65. Bruewer M, Utech M, Ivanov AI, Hopkins AM, Parkos CA, Nusrat A. Interferon-gamma induces internalization of epithelial tight junction proteins via a macropinocytosis-like process. *FASEB J* 2005; 19: 923-933.
66. Utech M, Ivanov AI, Samarin SN. Mechanism of IFN-gamma-induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 5040-5052
67. Fujimoto K. Freeze-fracture replica electron microscopy combined with SDS digestion for cytochemical labeling of integral membrane proteins. Application to the immunogold labeling of intercellular junctional complexes. *J Cell Sci* 1995; 108: 3443-3449.
68. Heller F, Florian P. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564.
69. Saruta M, Targan SR, Mei L. High-frequency haplotypes in the X chromosome locus TLR8 are associated with both CD and UC in females. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 321-327.
70. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in im-munity and inflammation. *Nature* 2011; 469: 323-335
71. Cadwell K, Liu JY, Brown SL. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008; 456: 259-263.
72. Clayton DG. Prediction and interaction in complex disease genetics: experience in type 1 diabetes. *PLoS Genet* 2009; 5:e1000 - 540.
73. Rioux JD, Goyette P, Vyse TJ,et al. Mapping of multiple susceptibility variants within the MHC region for 7 immune-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:186 – 80.

74. Cooney R, Baker J, Brain O. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med* 2010; 16: 90-97.
75. Taylor CT, Dzus AL, Colgan SP. Autocrine regulation of epithelial permeability by hypoxia: role for polarized release of tumor necrosis factor alpha. *Gastroenterology* 1998; 114: 657-668.
76. Singh SB, Davis AS, Taylor GA, Deretic V. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science* 2006; 313: 1438-1441.
77. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596-604.
78. Williams IR. Chemokine receptors and leukocyte trafficking in the mucosal immune system. *Immunol Res*. 2004; 29:283-292.
79. Connor SJ. CCR2 expressing CD4 +T lymphocytes are preferentially recruited to the ileum in Crohn's disease. *Gut*. 2004; 53:1287-1294.
80. Spits H, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging in-sights in development, lineage relationships, and function. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 647-675.
81. Kori L Wallace, Li-Bo Zheng, Kanazawa Y. Inmunopathology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014; 7; 20(1): 6-21.
82. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annual Rev Immunol* 1994; 12: 227-257.
83. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, Mac-Donald TT. Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology* 1993; 78: 127-13.
84. Noguchi M, Hiwatashi N, Liu Z, Toyota T. Enhanced interferon gamma production and B7-2 expression in isolated intestinal mononuclear cells from patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 1995; 30 Suppl 8: 52-55.
85. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996; 157: 1261-1270.
86. Heller F, Florian P, Bojarski C. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564.
87. Dong C, Nurieva RI. Regulation of immune and autoimmu-nue responses by ICOS. *J Autoimmun* 2003; 21: 255-260.
88. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 337-348.
89. Zhou L, Ivanov II, Spolski R. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol* 2007; 8: 967-974.
90. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 821-852.
91. Khalturin K, Panzer Z, Cooper MD, Bosch TC. Recognition strategies in the innate immune system of ancestral chordates. *Mol Immunol* 2004; 41: 1077-1087.
92. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A. Innate lymphoid cells a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 145-149.
93. Spits H, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging in-sights in development, lineage relationships, and function. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 647-675.
94. Awane M, Andres PG, Li DJ, Reinecker HC. NF-kappa B-in-ducing kinase is a common mediator of IL-17-, TNF-alpha-, and IL-1 beta-induced chemokine promoter activation in in-testinal epithelial cells. *J Immunol* 1999; 162: 5337-5344.
95. Vainer B, Nielsen OH, Hendel J, Horn T, Kirman I. Colonic expression and synthesis of interleukin 13 and interleukin 15 in inflammatory bowel disease. *Cytokine* 2000; 12: 1531-1536.
96. Sakuraba A, Sato T, Kamada N, Kitazume M, Sugita A, Hibi T. Th1/Th17 immune response is induced by mesenteric lymph node dendritic cells in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1736-1745.
97. Ahern PP, Schiering C, Buonocore S, McGeachy MJ, Cua DJ, Maloy KJ, Powrie F. Interleukin-23 drives intestinal inflammation through direct activity on T cells. *Immunity* 2010; 33: 279-288.
98. Sujino T, Kanai T, Ono Y. Regulatory T cells sup-press development of colitis, blocking differentiation of T-helper 17 into alternative T-helper 1 cells. *Gastroenterology* 2011; 141: 1014-1023.
99. Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, Sarra M. Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut* 2009; 58: 1629-1636.
100. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70.
101. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70.
102. Sartor RB. Animal models of intestinal inflammation. *Inflammatory Bowel Diseases* (Eds Sartor RB and Sandborn WJ). 2009; 23: 113– 112.
103. Powrie F .Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses. *Ann NY Acad Sci* . 2004; 1029:132-141.
104. Bouma G , Strober W . The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2004; 3:521-533.
105. Fuss IJ . The interrelated roles of TGF- and IL-10 in the regulation of experimental colitis. *J Immunol* 168: 900–908.
106. Liu Y. Immunocytochemical evidence of Listeria, Escherichia coli, and Streptococcus antigens in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 108:1396–1404
107. Fujino S . Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003; 52: 65-70.
108. Schmidt C. Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 11:16–23.
109. Fuss IJ. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical TH2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2013; 113:1490-1497.
110. Albright C. Endogenous IL-10 inhibits APC stimulation of T lymphocyte responses to luminal bacteria. *Gastroenterology* 2012; 24:122:A270.

LA CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII): DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Dra. Elsa María Vázquez Farias

CONCEPTO

Bajo el término genérico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se incluyen 3 entidades clínicas de etiología desconocida, cuya característica principal es la inflamación crónica y recurrente de diferentes partes del tubo digestivo. Dentro de esta denominación genérica de EII se excluyen aquellos procesos con una etiología conocida (infecciosa, química o física) y aquellos trastornos, como la colitis microscópica (colitis colágena y linfocítica) que, aunque de etiología no conocida, no presentan alteraciones radiológicas ni endoscópicas.

La colitis inclasificable/indeterminada; el concepto se acuñó por primera vez para definir el 10-15% de casos de EII en los cuales había dificultades para distinguir entre Colitis Ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC) en piezas de colectomía tras colitis fulminante. Recientemente¹ se ha propuesto reservar el término de colitis indeterminada exclusivamente para aquellos pacientes colectomizados, en los que el examen de la pieza quirúrgica no hace posible la diferenciación entre CU y EC².

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

La EII tiene datos clínicos que pueden ser comunes a otras enfermedades por lo que obligan a hacer un buen diagnóstico diferencial para obtener el diagnóstico preciso, lo cual no es sencillo. Datos clínicos como la presencia de diarrea, con moco y sangre, fiebre, dolor abdominal y pérdida de peso, pueden estar presentes en otras patologías; es obligatorio obtener la mayor información a través de una buena historia clínica y exploración física sobre todo de piel y región perianal con el fin de descartar aquellas patologías de diferente etiología, que por su comportamiento agudo pudieran ser de origen infeccioso y/o parasitario o contar con antecedentes de otras patologías que puedan hacer sospechar etiologías como proctitis post radiación ante el antecedente de radioterapia por neoplasias pélvicas, o ser portador de comorbilidad que condicione inmunosupresión y la sospecha de procesos infecciosos oportunistas como el CMV, Herpes simple o la posibilidad de tuberculosis intestinal o hasta una neoplasia intestinal. (Cuadro 1).

Cuadro 1.- Diagnóstico diferencial de la EII

PROCESOS INFECCIOSOS	PROCESOS NO INFECCIOSOS
BACTERIAS	INFLAMATORIAS
E. Coli toxígena Salmonella	Apendicitis
Shigella	Diverticulitis
Yersinia	Colitis colagenosa-linfocitica
Clostridium difficile	Colitis isquémica
Mycobacterium tuberculosis	Ulcera rectal solitaria
	Sx. De Behcet
PARÁSITOS	NEOPLÁSICAS
Amebiasis	Carcinoma de ileon,
Strongyloides	C. metastásico
	Linfoma, tumor carcinoide
VIRUS	FÁRMACOS Y QUÍMICOS
CMV, Herpes simple	Oro, AINE, QT, catárticos, cocaína

CLASIFICACIÓN DE LA EII

Sobre la base de criterios clínicos, de imagen y anatomo-patológicos, distinguimos dentro de este grupo nosológico la Colitis Ulcerosa (CU), la Enfermedad de Crohn (EC) y la colitis inclasificable/indeterminada.

Epidemiología:

Esta enfermedad afecta a todas las poblaciones del mundo; la incidencia es muy variable, países del norte y oeste de Europa como Inglaterra, España, Dinamarca, Suecia, Australia y el norte de América, como Estados Unidos son considerados como de alta incidencia, mientras que Japón, Asia, incluida China, y Sudamérica se registran como de baja incidencia, entre ellos México. En diferentes estudios se ha documentado que la incidencia es mayor en países desarrollados y más industrializados⁹.

En general la incidencia de la CU en el mundo se encuentra entre 0.5 y 24.5 casos por cada 100 000 habitantes según diferentes estudios, mientras que la EC es de 0.1 a 16 casos por cada 100 000 habitantes. Sin embargo durante las últimas décadas se ha aumentado la incidencia en países del este de Europa⁵ y en las naciones asiáticas. Lo anterior se atribuye a la occidentalización de los estilos de vida, los cambios en la dieta y los cambios ambientales⁹. Un estudio realizado en la Cd. de México en donde se hizo una Cohorte de 20 años, se encontró un aumento estadísticamente significativo de la CU en los últimos años⁸.

La EII se distribuye de diferente manera de acuerdo al grupo etario, puede manifestarse a cualquier edad de tal manera que la EC es más frecuente en pacientes jóvenes, la EC se diagnóstica entre los 15 y 30 años de edad con

segundo pico a los 70 años, aunque un estudio de incidencia y prevalencia de la EII del Este de Europa menciona que se diagnostica entre los 33.4 y los 40 años. Mientras que la CU tiene un pico inicial después de los 15 a los 25 años y un segundo pico entre los 50 y 65 años^(5, 9).

Con respecto a la distribución por sexo no existe un predominio, sin embargo es un poco más frecuente en la mujer que en el hombre para la EC sobre todo después de la adolescencia, y adultas jóvenes. En el caso de la CU se ha encontrado que los hombres tienen una ligera elevación⁹.

Los estudios epidemiológicos también reflejan un predominio por la raza blanca y judía, lo contrario a la raza negra, los hispanos, asiáticos y las poblaciones con nivel socioeconómico bajo. Estudios epidemiológicos en Estados Unidos en donde se han estudiado las razas caucásicas, afroamericanas y descendientes de americanos mexicanos. En los caucásicos y afroamericanos predominó la EC y en los descendientes mexicanos la CU⁶.

CARACTERÍSTICAS Y DIFERENCIAS ENTRE LA CU Y EC

Colitis ulcerosa.

En la CU la inflamación se limita a la mucosa del colon, existe afectación rectal prácticamente siempre (es excepcional la preservación rectal) y desde aquí el proceso se extiende en sentido ascendente y sin solución de continuidad (sin tramos intermedios no afectados ni mucosa sana interlesional) hasta un determinado segmento del colon. Endoscópicamente, la mucosa del colon presenta una apariencia granular, con pérdida del patrón vascular, eritema difuso, ulceraciones superficiales de pequeño tamaño (en casos graves pueden describirse úlceras grandes y profundas), exudado y hemorragia espontánea o al roce del endoscopio.

Histológicamente existe un importante infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas, junto a neutrófilos que se disponen formando micro abscesos en torno a las criptas. Es muy típica la distorsión de las criptas, con disminución de sus ramificaciones y del número de células caliciformes. Puesto que la enfermedad se limita a la mucosa del colon es excepcional la aparición de fistulas, estenosis o engrosamientos transmurales².

El cuadro clínico se caracteriza por evacuaciones líquidas sanguinolentas acompañadas de moco, pujo, tenesmo rectal con dolor abdominal en cada movimiento intestinal, que suele acompañarse de manifestaciones sistémicas y extraintestinales dependiendo del grado de actividad². Sin embargo, estos datos clínicos no son específicos, se hace necesario la elaboración de una buena historia clínica y exploración de la piel y región perianal y hacer uso de herramientas que no siendo específicas nos pueden hacer sospechar en la EII, como pruebas sanguíneas; la presencia de leucocitosis, trombocitos, así como los reactantes inflamatorios de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) son de gran ayuda ya que son indicadores de inflamación intestinal activa, aunque la nor-

malidad de estos no excluye la presencia de la EII y/o de CUCI ya que pueden estar ausentes en pacientes con afectación sólo distal. Más adelante se hablará de las herramientas diagnósticas y de evaluación de la actividad y seguimiento^(2,3,10).

La CU se puede clasificar en 3 subgrupos según la extensión de la enfermedad: E1 proctitis ulcerosa (30-40% de los pacientes) cuando la enfermedad se limita al recto, E2 colitis izquierda (30-40% de los pacientes) si la afectación llega al ángulo esplénico del colon sin rebasarlo y E3 colitis extensa (aproximadamente 20% de los pacientes) cuando la afectación mucosa sobrepasa el ángulo esplénico. Se ha descrito tanto la progresión como la regresión entre estos 3 subgrupos a lo largo del tiempo. (Cuadro 2).

Puede haber afección del ileón terminal, se presenta en aproximadamente el 15% de las pancolitis y se debe al reflujo continuo del contenido cecal al ileón por la afección de la válvula ileocecal; a esta condición se le denomina ileítis por reflujo; se caracteriza por dilatación ileal, ausencia de úlceras e histológicamente por la presencia de infiltrado agudo inflamatorio, alteraciones glandulares e hiperplasia linfoide^(1,2).

Cuadro 2.- Clasificación de Montreal según la distribución de la CU (2)

Término	Distribución	Descripción
E1	Proctitis	Involucra únicamente el recto
E2	Colon izquierdo	Se limita al colon distal hasta la ángulo esplénico
E3	Extensa	Desde el colon proximal, ángulo esplénico incluyendo pancolitis.

Se clasifica también en función de la gravedad de los brotes de acuerdo a las manifestaciones clínicas, para ello generalmente se utiliza el índice de actividad Truelove-Witts (TW) modificado, propuesta en 1955 después de un estudio controlado por placebo con corticoesteroides orales y fue ampliamente difundido. Se dispone de otros índices, entre ellos uno surgido recientemente; la clasificación de Montreal (Cuadro 4) que está basada en los criterios TW con la variabilidad de que puede definir la actividad en leve moderada y severa además de la remisión de la enfermedad. Sin embargo la correlación de las escalas clínicas y endoscópicas es escasa sobre todo con respecto a lo histológico. Por lo que el Consenso Europeo de la Enfermedad Inflamatoria ha propuesto la combinación de los criterios de TW con rectosigmoidoscopia para confirmar la actividad. Los criterios de TW pueden clasificar la actividad en leve, moderada y grave (Cuadro 3) es ampliamente conocida por su uso en la práctica clínica por su facilidad de aplicación. Sin

embargo estudios resientes demuestran una escasa correlación con la actividad endoscópica por lo que con el objeto de aumentar su eficacia en la valoración del grado de actividad se han propuesto escalas que combinen variables clínicas y endoscópicas, entre la escala más conocida se encuentra la Escala de Mayo modificada, siendo esta una de las herramientas más útiles actualmente en estudios clínicos controlados^(1,2) y en la práctica clínica para la evaluación de la respuesta al tratamiento. Ver cuadros (Cuadro 5).

Cuadro 3.- Criterios de Truelove y Witts

Grado de actividad	Leve	Moderada	Grave
Evacuaciones sanguinolentas	<4x día	4 a 6 x día	>6 x día
Frecuencia cardiaca	<90 x min	90 x min	> 90 x min
Temperatura	< 35.5°C	37.8°C	>37.8°C
Hemoglobina	>11.5 g/dl	10.5 g/dl	< 10.5 g/dl
VSG	< 20 mm/h	30 mm/h	>30 mm/h
PCR	Normal	30 mg/l	> 30 mg/l

Cuadro 4.- Escala de Montreal para la actividad de la CU

Parámetros	Remisión	Actividad leve	Actividad moderada	Actividad grave
Evacuaciones	Asintomático	4 x día	> 4 x día	6 x día
Heces con sangre		Puede haber	Presente	Presente
Pulso	Normal	Normal	Sin signos de toxicidad o mínima	>90x min
Temperatura				37.5° C
Hemoglobina				< 10.5 /dl
VSG				>30 mm/h

Cuadro 5.- Escala de Mayo

	0	1	2	3
Frecuencia de las evacuaciones	Normal	1 o 2 x día > de lo normal	3-4 x día > de lo normal	5-6 x día
Sangrado rectal	Ninguno	Estrías	Obvio	Abundante
Mucosa (endoscopia)	Normal	Leve friabilidad	Moderada friabilidad	Sangrado espontáneo
Estado global según el médico	Normal	Leve	Moderado	Grave

Enfermedad de Crohn

La EC al igual que la CU comparten algunas características clínicas, aunque estas dependerán del sitio de afectación, como la presencia de dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, fiebre, datos de obstrucción intestinal y manifestaciones extraintestinales y sistémicas. Ver el cuadro 8 para identificar las diferencias clínicas, histológicas y bioquímicas.

En la EC el proceso inflamatorio es transmural (engloba todo el espesor de la pared) y puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. La afectación es segmentaria, con áreas de intestino sanas entre segmentos afectados. La zona más frecuentemente afectada es el ileón terminal y el ciego. Como aspecto diferencial con la CU es característica la preservación rectal, aunque conviene recordar que el recto está afectado en un porcentaje importante de pacientes (especialmente en los casos en los que se asocia a enfermedad perianal). Endoscópicamente las lesiones se distribuyen de forma asimétrica y parcheada, con ulceraciones de diferentes tamaños: aftoides, serpiginosas o en sacabocados, adoptando en ocasiones la mucosa un aspecto en empedrado (islotes de mucosa normal entre grandes ulceraciones)³.

Histológicamente el hallazgo más característico es la aparición de granulomas no caseificantes, aunque es importante recordar que no son patognomónicos de la enfermedad y que su ausencia no excluye el diagnóstico, pues se detectan en menos del 60% de los casos³. La inflamación afecta a todas las capas de la pared y puede aparecer distorsión de las criptas de forma discontinua. La afectación transmural explica el desarrollo de complicaciones evolutivas como fistulas, abscesos y estenosis³.

La enorme variabilidad clínica de la EC ha motivado la subclasiificación de la enfermedad de cara a crear grupos más homogéneos que pudieran ser adecuadamente comparados. Surgió la clasificación de Viena^(1,3), ampliamente aceptada y que consideraba 3 variables para categorizar la enfermedad: la edad al diagnóstico, la localización de las lesiones y el patrón evolutivo; a la que se le ha modificado recientemente resultando la clasificación de Montreal^(1,3).

Cuadro 6.- Clasificación de Viena y Montreal para la enfermedad de Crohn

	Viena	Montreal
Edad al diagnóstico	A1 < 40 años A2 > 40 años	A1 < 16 años A2 entre 17-40 años A3 > 40 años
Localización	L1 ileal L2 colon L3 íleo-colónico L4 alto (L4 alto*)	L1 ileal L2 colon L3 íleo-colónico L4 alto (L4 alto*)
Comportamiento evolutivo	B1 no estenosante-no penetrante B2 estenosante B3 penetrante	B1 no estenosante-no penetrante B2 estenosante B3 penetrante p si enfermedad perianal**

*L4 puede añadirse a L1, L2, L3 si existe afectación del tubo digestivo proximal al íleon terminal. **p puede añadirse a B1, B2, B3 si existe enfermedad perianal.

Al igual que en la CU, podemos clasificar la EC en función de la gravedad de los brotes; existen diferentes índices, el más utilizado (pese sus claras limitaciones)³ sigue siendo el índice de actividad de la EC (CDAI) (Cuadro7).

Cuadro 7 Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI).

	Puntuación
1. Número de deposiciones líquidas	x 2 (7 días)
2. Dolor abdominal (0: no, 1: leve, 2: moderado, 3: grave)	x 5 (7 días)
3. Estado general (subjetivo) (0: bueno, 1: aceptable, 2: malo, 3: muy malo, 4: terrible)	x 7 (7 días)
4. Número de complicaciones*	x 20
5. Uso de antidiarreicos (0: no, 1: sí)	x 50
6. Masa abdominal (0: no, 2: dudosa, 5: sí)	x 10
7. Hematócrito Hombre: 47 - valor actual Mujer: 42 - valor actual	x 6
8. Peso 1 - peso real/peso estándar	x 100

*Número de complicaciones: 1 punto por cada una de las siguientes: artritis-artralgia, iritis-uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas bucales, fisura anal, fistula absceso anal, otras fistulas, fiebre superior a 38 °C la última semana. Inactivo < 150, brote leve 150-250, brote moderado 250-350, brote grave > 350.

Cuadro 8 Diferencias entre CU y EC, clínica, bioquímica e histopatológica.

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Hematoquezia	infrecuente
Moco o pus	Infrecuente
Afectación exclusiva del colon	Cualquier tramo del tracto digestivo
Afectación "siempre" de recto	Rara afectación rectal
Afectación en continuidad y simétrica	Afectación parcheada y asimétrica
Inflamación limitada a la mucosa	Inflamación transmural
Raras estenosis y fistulas	Frecuentes estenosis y fistulas
Rara enfermedad perianal	Possible desarrollo de enfermedad perianal
Raro desarrollo de abscesos	Abscesos intraabdominales
Úlceras superficiales, friabilidad	Úlceras profundas, emperrado
Abscesos crípticos	Granulomas
Distorsión de las criptas	Agregados linfoides, fisuras
p-ANCA	Anti-Saccharomyces cerevisiae

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica en la EC es muy heterogénea, la tríada clásica de presentación con diarrea, dolor abdominal y pérdida ponderal sólo aparece en una cuarta parte de los casos.

A menudo el inicio es típicamente insidioso, sobre todo en niños, lo que explica habituales retrasos diagnósticos. La CU se caracteriza por la presencia de evacuaciones líquidas, sanguinolentas, acompañadas de moco, pujo y tenesmo rectal, con dolor abdominal en cada movimiento intestinal. Y ambas pueden acompañarse de manifestaciones extraintestinales y presentar afectación sistémica.

Diarrea crónica. (2-3)

Es el signo más frecuente de presentación en el momento del diagnóstico^(2,3,12), y puede estar relacionada con la propia actividad inflamatoria o con otras causas como el sobrecrecimiento bacteriano, la malabsorción intestinal o la presencia de sales biliares (ante afectación ileal). Su carácter crónico (duración superior a 6 semanas) hace fácil su diferenciación con procesos de origen infeccioso, generalmente de curso agudo autolimitado. La presencia de sangre o moco con las deposiciones puede verse hasta en el 50% de los pacientes con EC localizada en el colon, si bien este dato es más característico de la CU. Igualmente la presencia de urgencia defecatoria y tenesmo rectal puede igualmente verse, pero dada la característica preservación rectal en la EC, estos síntomas son mucho menos frecuentes que en la CU^(2,3,12).

Dolor abdominal

También puede tener diferentes causas, sus características varían en función de su origen y localización en la EC. En pacientes con estenosis ileales el dolor suele ser cólico, situado en la fossa ilíaca derecha, con distensión abdominal y sensación nauseosa con o sin vómitos. La aparición de abscessos o plastrones también provoca dolor, pero de características continuas

y asociado con sensación de masa abdominal, fiebre y signos variables de irritación peritoneal. Ante la afectación gastroduodenal se han descrito cuadros que impresionan de origen péptico, con epigastralgias que a menudo mejoran con la ingesta y antisecretores. En la CU este está presente en cada movimiento intestinal acompañado de diarrea.

Pérdida de peso

Es mucho más frecuente en la EC que en la CU, se debe tanto a la situación de catabolismo generada por la propia inflamación, como a otros factores como la malabsorción existente por la afectación del intestino delgado y la hiporexia y el miedo a comer que con frecuencia presentan estos enfermos. En niños puede acompañarse de retraso en la maduración sexual^[2,3,12].

Fiebre

Es otro signo de frecuente presentación, en ocasiones de forma aislada (más frecuente en niños), sin ninguno de los "síntomas guía" reseñados (diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso), por lo que la EC debe tenerse en cuenta en el estudio de un paciente con fiebre de origen no aclarada^[2,3,12].

Afectación perianal

Con fistulas y abscesos, se describen en el 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico y pueden preceder a la aparición de los síntomas digestivos, de ahí la importancia de realizar una minuciosa exploración anorrectal ante la sospecha de EC. En la CU a pesar de que siempre está afectado el recto, gracias a que la afectación inflamatoria se limita a la mucosa no se han descrito la presencia de fistulas^[13].

Manifestaciones extraintestinales

Otro conjunto de manifestaciones clínicas a tener en cuenta son las llamadas manifestaciones extraintestinales, que pueden preceder a las manifestaciones digestivas, acompañarlas o presentarse de forma independiente. Están presentes hasta en el 30% de los pacientes con EII^[14]. Las más frecuentes son las manifestaciones musculosqueléticas, seguidas de las cutáneas y oculares. En el cuadro 9 se recogen las principales manifestaciones extraintestinales y su relación con la actividad inflamatoria intestinal.

Algunos estudios han mostrado que hasta el 70 % de pacientes con alguna espondiloartropatía seronegativa (EASN) tiene lesiones intestinales inflamatorias y hasta el 26% de los pacientes con EASN a quienes se les realiza ileocolonoscopia tiene alteraciones intestinales sugestivas de EC. Se ha reportado que entre el 6-10% de los pacientes con EASN desarrollan EII en seguimiento a largo plazo. Son más comunes en los pacientes con enfermedad de Crohn confinada al colon que en pacientes con CU y es más común en CU con pancolitis que en enfermedad localizada en el colon izquierdo.

La EC Y CU pueden asociarse a manifestaciones dérmicas como dermatosis, estomatitis aftosa, eritema nodoso, y el pioderma gangrenoso. Su patogénesis está asociado a mecanismos inmunomoduladores y genéticos.

Estas manifestaciones a la vez ligadas a la actividad de la EII, por lo que mejoran en la medida que se controla la actividad intestinal. Estas ocurren en alrededor del 20 al 40%^(17,18).

Las manifestaciones hepáticas son otras de estas manifestaciones extraintestinales y estas son variadas y pueden responder a diferente causa. Algunas si son complicaciones propias de la EII como la esteatosis hepática no alcohólica, la colelitiasis y la amiloidosis, otras son debidas al mismo mecanismo patogénico como, la colangitis esclerosante primaria (CEP), hepatitis autoinmune (HAI) y granuloma hepático. Y otras a reacciones adversas al tratamiento^(18,19, 20).

Las manifestaciones oculares son de las menos frecuentes, alrededor de 3.5%, manifestaciones como; lagrimeo, ardor, prurito y dolor así como cambios en la visión nos debe hacer pensar en alguna alteración acular como; episcleritis escleritis, uveítis, blefaritis, conjuntivitis, síndrome del ojo seco, escleromalasia, queratitis, úlceras corneales, vasculitis, panuveítis, neurorretinitis y neuritis óptica^[21].

Cuadro 9.- Principales manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal y su relación con la actividad inflamatoria intestinal.

Relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal

- Artritis periférica tipo I (pauciarticular)
- Epiescleritis
- Eritema nodoso
- Estomatitis aftosa

Parcialmente relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal

- Artritis periférica tipo II (poliarticular)
- Uveítis anterior
- Pioderma gangrenoso

No relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal

- Espondilitis anquilopoyética
- Sacroileitis
- Colangitis esclerosante primaria

DIAGNÓSTICO

No se dispone de un estándar de oro para el diagnóstico de la EII, por lo que una vez establecida la sospecha clínica, precisamos de la combinación de pruebas de laboratorio y datos endoscópicos, radiológicos e histológicos que nos permitan por un lado confirmar el diagnóstico y por otro evaluar la extensión y las características de la enfermedad.

Marcadores inflamatorios:

Son las pruebas iniciales de laboratorio. Aunque ninguna prueba es específica, conviene realizar un hemograma completo (siendo posible encontrar alteraciones en las 3 series, con leucocitosis, anemia y trombocitosis reactiva), así como determinación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) (esta última determinación es más sensible que la VSG y refleja mejor los cambios de actividad inflamatoria, dada su corta vida media). Conviene recordar que la normalidad de estas pruebas no excluye el diagnóstico; aunque tanto la VSG como la PCR al ser reactantes inflamatorios están presentes en las escalas para la valoración de la actividad, en particular la PCR ya que es una prueba fácil, barata, no invasiva y que ha mostrado ser útil en la evaluación inclusiva de seguimiento y evaluación en los casos de reactivación de la enfermedad.

Debemos realizar de forma sistemática examen de heces con determinación de coprocultivos, parásitos y toxina de *Clostridium difficile*, tanto de cara al diagnóstico de la EC como de CU ante posibles exacerbaciones, para excluir enterocolitis infecciosas que puedan remediar una EC vs CU^(2, 3, 10).

Marcadores serológicos:

Otras determinaciones de laboratorio deben solicitarse de forma individualizada, así por ejemplo, detección de anticuerpos serológicos. El papel de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (pANCA) según la ECCO Europeo del 2012⁽²⁻³⁾, son positivos únicamente entre el 50 y 60% de los pacientes con CU. Sin embargo, este marcador serológico tiene una utilidad limitada ya que no ofrece mayor información que la clínica en relación a la actividad de la enfermedad, el desarrollo de pouchitis y resistencia al tratamiento en colitis izquierda etc. Por otra parte, el que esté negativo no excluye la enfermedad. El anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) positivos orienta hacia EC e un 49.5% y un estudio reciente mostró que los ASCA están asociados con la actividad de la EC y el curso grave de la misma, como la presencia de complicaciones perianales, fistulas anales, los patrones estenosantes y penetrante, la progresión de la enfermedad y el desarrollo de fistulas postoperatorias. En niños y adultos jóvenes los ASCA son altamente específicos para EC e identificación de la enfermedad ileal y del colon ascendente que están en riesgo de requerir cirugía⁽²²⁻²³⁾.

Se han estudiado muchos otros marcadores biológicos con el fin de darle certeza al diagnóstico de la EII y discriminar entre EC Y CU, solo que estos en este momento no han encontrado su lugar en la práctica clínica.

En el siguiente cuadro se enumeran.

Cuadro 10.-Marcadores serológicos de EII y su valor predictivo en el diagnóstico de la EII.

Marcador serológico	Expresión
Ac. Contra la porina tipo C de la membrana externa de <i>E coli</i> (OmpC)	Es un inmuno fenotipo hereditario, tiene una expresión alta en familiares sanos de pacientes con EC. Están presentes entre 30-50% y en CU en el 24% puede diferenciar entre CU Y EC.
Ac. Contra la secuencia 12 asociada con <i>pseudomonas fluorescens</i>	Están presentes en el 50% de pacientes con EC. Es de utilidad para diferenciar entre CU y EC.
Ac. Contra flagelina (anti-CBir1)	Presentes en el 50% de pacientes con EC, el 6% de CU y el 8% de controles sanos. En el 46% de pacientes EC negativos para ASCA y el 64% positivos.
Ac. Contra los Carbohidratos Chitobioside laminaribioside y mannobioside (ACCA)	Su incremento se asocia con un comportamiento agresivo de la EC y mayor frecuencia de requerimiento de cirugía.
Ac. Contra el páncreas exocrino (PAB)	Son altamente específicos para y se asocian con el inicio temprano y la larga duración de la enfermedad y sus títulos dependen de la actividad.
Ac. Contra la amilasa pancreática (anti-PPA)	Están presentes en el 38% de los pacientes con EC, en especial en pacientes con enfermedad, predominantemente de intestino delgado.
Ac. Contra Enolasa-alfa	Estos anticuerpos están presentes en el 49% de los pacientes con CU y 50% con EC, en el 30% con CEP, el 37.8% con HAI y el 34% vasculitis. Por esta razón, su valor es limitado para el diagnóstico de EII.
Ac. Anticalreticulina (anti-CRT)	Presente en gran variedad de enfermedades autoinmunitarias, su prevalencia es de alrededor del 30% en la EII y es significativamente mayor en CU, no se reconoce utilidad clínica.
Ac. Antinucleares (AAN)	Están presentes en una gran variedad de enfermedades autoinmunitarias. Se les ha observado presentes en el 53.6 % de pacientes con CU.

MARCADORES GENÉTICOS

Entramos a una nueva era. La historia de la genética moderna en la EII comenzó con el descubrimiento en el 2001 con la implicación del gen nucleotide-binding oligomerization domain containing2 (NOD2/CARD15) en la EC, hecho que supuso la primera evidencia de cómo una serie de variantes genéticas están asociadas a la enfermedad. En este momento ya se han descrito 3 variantes localizadas en el gen NOD2/CARD15 que es un receptor patógeno intracelular relacionado con la destrucción de bacterias de la luz intestinal por parte de los monocitos, estas 3 variantes impiden que se realice una respuesta inmunológica adecuada que termina por destruir los tejidos propios.

Se han localizado 9 regiones cromosómicas candidatos, dentro de ellos se han localizado algunos polimorfismos de genes también implicados en la EC, aunque se sigue sin explicar el riesgo genético que posee un individuo al padecer la EII. No se ha podido determinar el modo de herencia de la EII. Se pretende que estos nuevos marcadores genéticos estén asociados a la

susceptibilidad y protección de la EII. Sin embargo, estos marcadores no han mostrado al momento ser útiles en la práctica clínica y son de uso por el momento en ensayos clínicos^(2,3).

MARCADORES FÉCALES

A partir del 2001 se abre la era en la que en un futuro cercano probablemente se incluyan como determinaciones de rutina la lactoferrina fecal y la calprotectina fecal como indicadores más específicos de inflamación intestinal en nuestro medio ya que en áreas de alta prevalencia son marcadores en los que se ha puesto la vista tratando de encontrar un marcador no invasivo que nos permita realizar el diagnóstico de EII.

CALPROTECTINA

La calprotectina es una proteína fijadora de calcio y de cinc de 36 KD de peso molecular. Constituye el 60% de las proteínas solubles de los neutrófilos encontrándose también en monocitos y macrófagos. Se ha demostrado que tiene efecto bacteriostático, fungiestático y antiproliferativo de células tumorales in vitro. Recientes estudios defienden el papel de la calprotectina como regulador de la flora intestinal, especialmente previniendo la translocación bacteriana y controlando la displasia epitelial. Es una proteína muy estable, lo cual permite su determinación en heces varios días después de su recogida. Puede mantenerse una semana a temperatura ambiente y varios meses congelando la muestra.

La estabilidad frente a la degradación bacteriana es la principal ventaja que ha permitido el desarrollo de pruebas diagnósticas frente a otros marcadores como la lactoferrina, la elastasa neutrofílica, la esterasa leucocitaria, la IL-1b, el TNFa y la proteína catiónica eosinófila entre otros. Cuando existe un proceso inflamatorio se produce una migración leucocitaria a la luz intestinal a través de la mucosa inflamada, liberando calprotectina que aumentará su concentración en heces, pudiendo cuantificarse por métodos de ELISA²⁴.

UTILIDADES

1.- Enfermedad inflamatoria intestinal. Es la patología en la que está más extensamente estudiado este marcador, al ser la enfermedad con mayor grado de lesión. Se ha demostrado una excelente sensibilidad en el diagnóstico de la misma, tiene buena correlación con los índices de severidad histológica, colonoscópica, de medicina nuclear (gammagrafía con leucocitos marcados) y clínicos (Lloyd-Still Score). Es proporcional a la gravedad de las lesiones y a la extensión de las mismas. Sus niveles aumentan antes de presentar el brote agudo clínico. Se ha usado para monitorizarla respuesta al tratamiento.

2.- En adultos la calprotectina tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97% para discriminar entre EC y el síndrome del colon irritable.

3.- Cáncer colorrectal. Distintos estudios en adultos corroboran el uso de la calprotectina como escrutinio del mismo. Sin correlacionar.

4.- Enteropatía inducida por AINE. Se ha documentado niveles anormales de calprotectina fecal en pacientes con daño intestinal por consumo de AINE, presentando una buena correlación con la eliminación en heces de leucocitos marcados con ^{111In}. La calprotectina fecal es útil para el diagnóstico de las lesiones subclínicas.

5.- Enfermedad celiaca. Aún no existen estudios que describan el comportamiento de ésta en las distintas etapas de la celiaquía pero, es esperable que existan diferencias significativas al tratarse de una patología con gran desestructuración intestinal.

6.- Diversas patologías cursan con inflamación intestinal entre las que destacan fibrosis quística, enteritis infecciosas, quimioterapia, inmunosupresión, pero en general en éstas se observan valores anormales pero inferiores que en la EII.

Ante el hecho de que es un marcador que puede estar presente en un buen número de patologías intestinales es que se han realizado estudios para validar el poder de discriminación entre estas patologías. Recientemente se publicó un trabajo en donde se determinó la calprotectina fecal mediante prueba de ELISA en 190 pacientes sometidos a colonoscopía en la siguiente tabla se muestran las características de los pacientes. 117 fueron controles de los cuales a 7 pacientes se les diagnosticó SII por criterios de Roma II, 28 pólipos colónicos, 20 cáncer rectal (CCR), y 25 con EII.

En donde se analizaron las variables clínicas además de la edad y el sexo el hábito tabáquico, el consumo de alcohol y la administración de medicamentos previa como; inhibidores de bomba de protones, ácido acetil salicílico (ASA) antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el diagnóstico EII se realizó a partir de criterios clínicos, endoscópicos e histopatológicos. La actividad de la enfermedad se valoró mediante el cálculo del índice de Harvey-Bradshaw (Cuadro 11) modificado para EC y CU. Para el grado de actividad endoscópica e histológica se utilizó el índice de Sninsk y Gomes respectivamente.

La Tabla 1 muestra las características de los pacientes.

TABLA 1

Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

	Control	Pólipo	CCR	EII
N	117	28	20	25
Edad media (DE), años	59,50 (60)	60,21 (4,53)	71,75 (6,64)	35,84 (15,40)
Sexo (v/m)	48/69	19/9	17/13	14/11
Fumador, n (%)	16 (13,7)	7 (25)	1 (5,3)	2 (8)
Etílico, n (%)	7 (6)	3 (11)	1 (5,3)	0 (0)
Toma de AAS/AINE, n (%)	15 (12,8)	4 (14,3)	3 (15,8)	0 (0)
Toma de IBP, n (%)	18 (15,4)	4 (14,3)	1 (5,3)	2 (8)
CPF media (DE), mg/kg	113,72 (113,15)	158,30 (155,81)	726,61 (533,18)	2.171,12 (2.133,61)

N: número de pacientes; DE: desviación estándar; CCR: cáncer colorrectal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; v: varón; m: mujer; AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidores de la bomba de protones; CPF: calprotectina fecal.

El análisis de los datos : el valor de la calprotectina fecal en los individuos con colonoscopía normal fue de 113,1 (IC del 95%, 93-134) en comparación con los pacientes que fueron del grupo patológico el grado de calprotectina fecal fue de 1.003,3 (IC 95%, 643,8-1362), se encontró un incremento del valor medio en pacientes con EI de (2.171 [2.134]mg/kg) y CCR (727[533] mg/kg) con diferencia estadísticas significativas con respecto al grupo control. En cuanto a los pacientes con EI se encontró que el valor medio de la calprotectina fecal fue mayor en pacientes con CU que en pacientes con EC (2.516[2.128]mg/kg y 1.977[1.832]mg/kg respectivamente) aunque sin diferencias significativas, los pacientes con enfermedad activa presentaron valores de CPF incrementados (2.352[2.128]mg/kg) y los pacientes con enfermedad inactiva (72[55] mg/kg) con diferencias estadísticas significativas. ($p<0,0001$)

La conclusión es que la calprotectina es una prueba no invasiva, sencilla de medir y fiable en pacientes en quienes presentan dolor abdominal y diarrea y que permite seleccionar a los pacientes a quienes se les debe de realizar una colonoscopía. En la literatura se menciona como barata. Desafortunadamente en nuestro país no se realiza.

El estudio POCER, que trata de la optimización del tratamiento en pacientes post operados de EC y en quienes se requiere de monitoreo para valorar la reactivación, con el fin de optimizar el tratamiento, comparan el seguimiento endoscópico Vs calprotectina fecal PCR y CEDAI (Cuadro 7) a los 6, 12 y 18 meses. La evaluación endoscópica se realizó con el índice de Rutgeerts (Cuadro 13) para valorar la recurrencia de la EC por operada.

Cuadro 11. Índice de gravedad de EC de Harvey y Bradshaw

	Puntuación.
1.Esto general	
Muy bueno.	0
Regular	1
Malo	2
Muy malo	3
Malísimo	4
2.Dolor abdominal	
No	0
Ligero	1
Moderado	2
Intenso	3
3.Nº de deposiciones líquidas diarias (un punto por cada deposición)	
4.Masa abdominal.	
No	0
Dudosa	1
Definida	2
Definida y dolorosa	3
5.Nº de complicaciones (un punto por cada complicación)*	

*Número de complicaciones:
1 punto por cada una de las siguientes: artritis-artralgia, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas bucales, fistula anal, otras fistulas.

En este estudio la calprotectina fecal correlaciona con la recurrencia endoscópica ($r=0.42$, $p<0.001$) y score ($r=0.44$, $p<0.001$); no así la PCR y el CEDAI. La calprotectina fecal >100mcg/g es indicativo de recurrencia endoscópica con una sensibilidad 0.89 and NPV 91%. Se concluye que para la valoración de la remisión se requiere monitoreo endoscópico temprano y la calprotectina fecal usada para valorar la recurrencia fue superior que la PCR y el CEDAI.

Endoscopía.

De este tema se hablará en forma más extensa en los siguientes capítulos sin embargo es importante mencionar que el diagnóstico de la EI requiere de los hallazgos endoscópicos que confirmen la posibilidad de EC y/o CU y se mencionaran algunos de los índices necesarios no únicamente para realizar el diagnóstico sino también para establecer el grado de actividad y extensión de la lesión.

La endoscopía es una herramienta fundamental en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal y en los brotes graves de colitis o el escrutinio del cáncer de colon. Clásicamente se ha descrito que un endoscopista puede diferenciar de forma correcta la colitis por Enfermedad de Crohn (EC) de la Colitis ulcerosa (CU) en el 90% de los casos¹. No existen hallazgos endoscópicos patognomónicos de EC ni de CU. La afectación intestinal en una EC suele aparecer de forma discontinua y asimétrica. Los hallazgos endoscópicos que podemos encontrar son eritema y edema, nodularidad de la mucosa proporcionando un aspecto en empedrado, aftas (características de la EC), úlceras superficiales o profundas, estenosis, pseudopolipos, colgajos mucosos y cicatrices. La afectación del colon en una CU típicamente comienza en el recto extendiéndose proximalmente de forma continua y simétrica. La mucosa presenta un aspecto edematoso y eritematoso debido a la hiperemia y a la distorsión del patrón vascular, la granularidad provoca la fragmentación del brillo de la luz, pueden existir pérdida de la haustración, hemorragias intramucosas, exudado mucopurulento, erosiones, úlceras de diferentes tamaños, sangrado espontáneo o al roce del endoscopio, estenosis, pseudopolipos (más frecuentes que en la EC) y puentes mucosos. La colonoscopia con ileoscopía es la exploración de mayor utilidad, y la primera a plantear ante la sospecha de EC, pero debe complementarse con la toma de biopsias, lo que permite confirmar el diagnóstico en gran parte de los casos.

Las lesiones endoscópicas son, como se ha comentado previamente, muy variables, típicamente muestran un carácter segmentario y asimétrico, con zonas de mucosa sana interlesional. La gastroscopía no es un procedimiento endoscópico de rutina en el estudio de pacientes con EC, salvo que se sospeche afectación gastroduodenal. La enteroscopía y la capsulo endoscopía no deben igualmente realizarse de forma sistemática, salvo que sospechemos afectación del intestino delgado proximal. La utilización, a menudo desmedida, de la capsulo endoscopía está llevando a descubrir lesiones, generalmente de carácter inflamatorio y evolución

incierta, en un número importante de pacientes. Con el fin de unificar criterios se han creado índices endoscópicos, indispensables para valorar correctamente la curación mucosa en ensayos clínicos y en la práctica diaria, máxime cuando se ha demostrado que la curación mucosa se relaciona con el pronóstico a largo plazo de la enfermedad.

Cuadro 12 Hallazgos endoscópicos en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn	
Colitis ulcerosa	<ul style="list-style-type: none"> Mucosa eritematosa/granulosa/edematoso y friable Úlceras Inflamación continua (sin solución de continuidad) Pseudopólipos y pólipos inflamatorios Hemorragias Pérdida de vascularización del patrón normal Compromiso del recto, sigma y colon (extensión variable)
Enfermedad de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> Mucosa eritematosa/granulosa/edematoso y friable Úlceras aftosas Úlceras lineales y profundas Imagenes en empredrado (isletos de mucosa normal entre úlceras) Pseudopólipos y pólipos inflamatorios Hemorragias Fístulas Carácter segmentario de la lesión (extensión variable, con recto habitualmente indemne)

El estudio endoscópico en la EII no únicamente ha permitido hacer el diagnóstico sino que es una herramienta útil para dar seguimiento a la actividad de la enfermedad e inclusive valorar actividad, remisión, reactivación y curación endoscópica durante el tratamiento de la EII. Con este fin se han creado índices endoscópicos^[2,3].

En el año 2004 se validó un nuevo índice denominado Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease (SES-CD)³ que se basa en el CDEIS. Es un índice más sencillo y reproducible, que presenta una mejor correlación con parámetros clínicos y analíticos, por lo que su uso debería ser rutinario cuando realicemos una endoscopia en un paciente con EC^[25,26].

Cuadro 12. INDICE SES-CD (ENFERMEDAD DE CROHN)

	Íleon	Colon derecho	Colon transverso	Colon izquierdo	Recto	Total
Presencia y tamaño de las úlceras (0-3)						
Extensión superficie ulcerada (0-3)						
Extensión superficie afecta (0-3)						
Presencia y tipo de estenosis (0-3)						
Curación mucosa=0. Actividad: leve <5, moderada= 5-15, grave >15						SES-CD =
VALORES VARIABLE	0	1	2	3		
Tamaño de las úlceras	No	Aftas (\varnothing 0.1-0.5cm)	Úlceras grandes (\varnothing 0.5-2cm)	Úlceras muy grandes (\varnothing >2cm)		
Superficie ulcerada	No	<10%	10-30%	>30%		
Superficie afectada	Segmento sin afectación	<50%	50-75%	>75%		
Estenosis	No	Simple, permite el paso	Múltiples, permite el paso	No permite el paso		
\varnothing , diámetro						

Adaptado de Daperno. Gastrointest Endosc 2004.

El Índice de Rutgeerts

En 1990 se publicó un estudio prospectivo que evaluó la historia natural de la EC postquirúrgica. Su autor propuso un índice para valorar la recurrencia endoscópica en el nuevo íleon terminal. El índice de Rutgeerts se utiliza al realizar una ileocolonoscopia 6-12 meses después de la resección quirúrgica, y posee una importante aplicación en la práctica clínica, ya que su resultado puede modificar la conducta terapéutica²⁷.

Cuadro 13. INDICE DE RUTGEERTS (Recurrencia Postquirúrgica-E.Crohn)

Puntos	Lesiones
I0	no lesiones
I1	<5 aftas
I2	>5aftas o lesiones <1cm de la anastomosis o lesiones salteadas de mayor tamaño
I3	Ileitis difusa aftosa en mucosa inflamada
I4	Úlceras, nódulos o estenosis (lesiones en el neointerón)

Adaptado de Rutgeerts. Gastroenterology 1990

La recurrencia endoscópica se define a partir de 2 puntos, siendo grave o significativa si la puntuación es de 3 o 4. Ante una recurrencia endoscópica grave debemos valorar el inicio de terapia con fármacos inmunosupresores o biológicos, u optimizar el tratamiento si el paciente ya estuviese recibiendo este tipo de fármacos.

Índices endoscópicos en colitis ulcerosa

A lo largo de los años se han descrito múltiples índices para valorar la actividad de la CU y, a diferencia de lo que sucede con la EC, ninguno está validado. Se necesitan índices para evaluar la curación o mejoría de la mucosa en los ensayos clínicos y, al no existir un índice validado, en cada estudio se utiliza uno diferente.

Los dos índices que se han aplicado con mayor frecuencia en los ensayos clínicos son el Índice de actividad de la colitis ulcerosa (UCDAI) y el "Mayo score", ambos combinan características. Los estudios que analizan la concordancia inter-observador de diferentes índices, concluyeron que el índice más reproducible es el Score de Mayo, siendo mayor la correlación entre endoscopistas expertos. La concordancia entre diferentes índices es excelente, incluso aplicada a las diferentes categorías (actividad leve, moderada o grave). Ver cuadro 5. (28, 29, 30, 31)

Histopatología

A lo largo de la revisión se han mencionado las diferencias que existen tanto clínicas, entre marcadores serológicos y endoscópicos pero es importante mencionar que sin el diagnóstico histopatológico seguiríamos en el diagnóstico definitivo y la toma de decisiones en cuanto al tratamiento no sería posible. De tal forma que la endoscopia, permite la toma de muestras para su proceso, pero también las piezas de resección y sus características macroscópicas son importantes. A continuación se muestran las tablas en donde se resumen tanto las características macroscópicas y microscópicas según ECCO³².

Cuadro 14. Características macroscópicas usadas para el diagnóstico de EI

	Colitis ulcerativa	Enfermedad de Crohn
Localización en el tracto gastrointestinal	Especialmente colon y recto	Todo el tracto gasto intestinal
ileon	No , excepto ileítes por reflujo	Frecuente mente involucrado
colon	Izquierdo más que el derecho	Derecho más que izquierdo
recto	Comúnmente involucrado	Típicamente separado
Distribución en el tracto gastro- intestina	Difuso(continuo)	Por segmentos (discontinuo)
Úlceras	Superficiales	Úlceras aftosas, úlceras confluentes , profundas y lineales
Pseudopolípos	común	infrecuente
Lesiones salteadas	ausentes	presente
Aspecto empedrado	Ausente	presente
Fisuras profundas	Ausente excepto en colitis fulminante	presente
Fistulas	Ausente excepto en colitis fulminante	presente
Atrofia de la mucosa	marcada	mínima
Espesor de la pared	normal	aumentada
Envoltura por grasa	ausente	presente
estenosis	No común	presente

Cuadro 15.- Características microscópicas usadas para el diagnóstico de la EI

	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn
Irregularidad arquitectónica de la cripta	Difusa (continua)	Focal (discontinua)
Inflamación crónica	Difusa (continua)	Focal (discontinua) variable
Parchado	raro	común
localización	Superficial / Trasmucosa y a veces submucosa	transmural
Serositis	Ausente excepto en colitis fulminante	presente
Agregados linfoides	Frecuente en la mucosa y submucosa	Común transmural
Granulomas	Ausente excepto con ruptura de criptas	presente
Inflamación aguda	Difusa continua	Focal discontinua
Polimorfo nucleares	Difusa continua	Focal discontinua
Ausencia de criptas	común	No común
Depilección de la mucina	Presente y pronunciada	No común , leve
Hiperplasia neuronal	rara	común
Hipertrofia de la muscular	ausente	presente
Metaplasia de las células de Paneth	presente	No común
Metaplasia glándulas pilórica	rara	presente

El encontrar estos hallazgos nos acercan a la certeza diagnóstica.

Resultados de grupo de trabajo mencionan que el diagnóstico histopatológico inicial por expertos en patología gastrointestinal identifican el 64 % de los casos de EC y el 74 % de CU³².

Por otra parte el escrutinio endoscópico con la toma de biopsias permite la detección oportuna de displasias y carcinoma colorrectal preferentemente en la CU por lo que es importante optimizar el n° de biopsias, el consenso recomienda se tomen biopsias a lo largo del colon con intervalos de 10 cm, colectarse en forma individual, y reportarse de la misma forma. Se estima que se requieren 33 biopsias para obtener el 90 % de evidencia de displasia³².

Técnicas de imagen

El estudio radiológico con bario del intestino delgado y del colon permite observar la existencia de alteraciones mucosas y del calibre, no obstante su sensibilidad diagnóstica es baja. El enema opaco actualmente ha caído en desuso, y aunque el tránsito intestinal baritado sigue teniendo claras indicaciones, va poco a poco siendo sustituido por otras pruebas como la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal y la resonancia magnética (RM) con o sin enteroclisis, que nos permiten descartar complicaciones asociadas como el desarrollo de abscesos y fistulas y obtener información adicional de la pared intestinal y la vascularización mesentérica. Con una u otra técnica siempre debemos evaluar el intestino delgado para una adecuada valoración de la extensión de la enfermedad. La ecografía abdominal permite, aunque muy influenciada por la experiencia del explorador, descartar complicaciones y evaluar las diferentes capas de la pared de determinados tramos del colon e intestino delgado. Su principal ventaja es la accesibilidad y la ausencia de irradiación.

La ecografía endoanal y la RM pélvica son de gran utilidad para el manejo de la enfermedad perianal, como se indicará en el capítulo destinado a esta entidad. La gammagrafía con leucocitos autólogos marcados con 99Tc-HM-

PAO permite estimar de forma no invasiva la extensión de la enfermedad y diferenciar entre estenosis inflamatorias (donde se observa captación) y estenosis fibróticas.

Intestino delgado; Tránsito intestinal/TAC/RM, otras pruebas diagnósticas en casos concretos; Ecografía abdominal Ecografía endoanal o RM pélvica TAC/RM abdominal Enteroscopía/capsuloendoscopía, Gastroscopía Gammagrafía con leucocitos marcados. Este tema se desarrollará más adelante³⁸.

Resumen

La EII, es una enfermedad que requiere de un equipo multidisciplinario para su diagnóstico y tratamiento. De inicio; un clínico que sospeche la enfermedad, con el fin de un diagnóstico temprano que favorezca la evolución con el tratamiento adecuado. Que esta a su vez se rodee de un grupo interdisciplinario: un endoscopista experto, de servicio de radiología con los adelantos necesarios como contar con RM, TAC, US, equipo para estudios baritados, etc. Además del personal capacitado para realizar dichos procedimientos e interpretarlos. Laboratorio de alta especialidad capaz de realizar los marcadores de serológicos necesarios, y un patólogo que conozca esta enfermedad. De esta EII se le considera un arte diagnosticarla, tratarla y darle seguimiento. Y cada día será más frecuente en nuestro medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. Gut. 2006;55:749-53.
2. Axel Dignass, Rami Eliakim, Fernando Magro, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. Journal of Crohns and Colitis (2012) 6, 965-990
3. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes, Laurente Beaugerie, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Journal of Crohns and Colitis (2010) 4, 7-27
4. F. Calvo Hernán y J. Hinojosa del Val. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. Enfermedad de Crohn. Medicine. 2008;10(5):275-83.
5. Lakatos L, Lakatos P: Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease increasing in Eastern Europe? Postgrad Med J 2006;82:332-337
6. Darrell GF, Dhiman B, Joseph H: Effect of race and ethnicity on perceptions of inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Dis 2006;12(6):503-507
7. Yamamoto FJK: Genetic factors associated with the development of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterology 2007;13(42):5594-5597.
8. Yamamoto FJK: Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico. A single hospital-based study in a 20-year period (1987-2006). J Clin Gastroenterol 2008
9. Edward VL: Clinical Epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004; 126:1504-1517
10. Rogers BH, Clark LM, Kirsner JB: The epidemiology and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: an analysis of a computerized file of 1400 patients. J Chronic Dis 1971;24: 743.773
11. Stange EF, Travis SPL, Vermiere C, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. 2006;55:1-15.
12. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology 2004;126:1518-32.
13. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 2002;122:875-80.
14. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2006;12:4819-31.
15. Scarpa R, Del Puente A, D'Arienzo A et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. J Rheumatol 1992;19:373-377
16. Cordero A, Cobreros M, Allevato M: Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas, 1^a ed. Madrid, Panamericana 1997
17. Cribier B, Caille A: Erythema nodosum and associated disease –a study of 129 cases. Int J Dermatol 1998;37:667-672
18. Shorvon PJ: Amyloidosis and inflammatory bowel disease. Dig Sci 1997; 22: 209-213
19. Bargiggia S, Maconi G, EII1M et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. J Clin Gastroenterol 2003; 36:417-420

20. Riegler G, D'Inca R, Sturniolo GC, Corrao G et al, Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:93-98
21. Nakla ML, Heffler KF: Ophthalmologic effects of bowel disease, gastrointestinal disorders and systemic disease, part 1. *Gastroenterol Clin N Am* 1998, 27: 697-711
22. Austin GL, Herfarth HH, Sandler RS: a critical valuation of serologic markers for inflammatory bowel disease : *Clin, Gastroenterol Hepatol* 2007;5:545-547
23. Israelei E, Grotto I, Balicer RD, Goldin E et al: anti-saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodis a predictors de inflammatory bowel disease. *Gut* 2005;54:1232-12-36
24. Cabrera R, Armas R: Calprotectina fecal ¿ el marcador definitivo? *BSCP Can Ped* 2003; 27 - nº 1
25. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut* 1989;30:983-9.
26. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
27. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predic De Lange T, Larsen S, Aabakken L. Inter-observer agreement in the assessment of endoscopic findings in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2004;18:4:9.
28. Osada T, Ohkusa T, Yokoyama T, et al. Comparison of several activity indices for the evaluation of endoscopic activity in UC: inter- and intraobserver consistency. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:192-7.
29. Jun S, Hua RZ, Lu TJ, Xiang C, Dong XS. Are endoscopic grading and scoring systems in inflammatory bowel disease the same? *Saudi Med J* 2008;29:1432-7.
30. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Zimmermann EM. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis? *Am J Gastroenterol* 2005;100:355-61.
31. Semana detabiliy of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
32. F.Magro, C.Langner, A. Driessen, A. Ensari et al:European Concensus on the hisopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* (2013) 7, 827-851
33. J. Penes, Y. Bouhnik, W. Reinisch, J. Stoker et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based Consensus guidelines: *Jurnal of Crohn and Colitis*(2013) 7 556-585

DEL BARIO A LA ENTERO-RESONANCIA

Dra. Martha Rocío Madrigal Ambriz

La enfermedad inflamatoria intestinal considera la afección del intestino por causas no infecciosas, de origen multifactorial y mediada por complejos inmunes en pacientes genéticamente susceptibles. En ella se incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa.

La enfermedad de Crohn se considera un proceso granulomatoso crónico, caracterizado por inflamación transmural, segmentaria, con exacerbaciones y remisiones a lo largo de la vida, de curso impredecible y que puede afectar cualquier parte del tracto digestivo. La zona más afectada es el intestino delgado en el 80% de los casos, generalmente a nivel del íleon terminal; colon e íleon terminal 55% y sólo colon en 15 a 20 % ¹.

La afección al tracto digestivo proximal es rara, en un estudio realizado en población mexicana se encontró una frecuencia del 17%, la afección del esófago en este grupo fue del 8.4% encontrada con mayor frecuencia en niños que en adultos y manifestada por úlceras superficiales. En estómago y duodeno de 1.5% y en cavidad oral 4% encontrándose úlceras aftoides, edema de labios y quelitis angular².

La colitis ulcerativa por el contrario tiene afección superficial y continua; puede afectar únicamente recto en 55% de los casos, colon izquierdo en 30% o bien todo el colon en 15% incluyendo en algunas ocasiones el íleon terminal afectado por reflujo, fenómeno conocido como "backwash ileitis"^(3,4).

Las manifestaciones clínicas dependen del segmento afectado. El dolor abdominal y la diarrea son los síntomas más frecuentes en la enfermedad de Crohn, puede haber fiebre, pérdida de peso y sangre en heces. En ocasiones puede presentarse como un cuadro de abdomen agudo clínicamente indistinguible de la apendicitis. Por otra parte la diarrea crónica, el dolor abdominal y el sangrado rectal son síntomas frecuentes en colitis ulcerativa.

Aunque no se ha difundido ampliamente, se ha clasificado la enfermedad de Crohn en 4 subtipos de acuerdo al grado de actividad. Subtipos que pueden coexistir en el mismo paciente y en diferentes estadios⁵.

Se considera el subtipo activo inflamatorio que varía en su presentación, en las etapas iniciales aparecen úlceras aftosas superficiales, posteriormente se vuelven úlceras profundas. En fase de mayor actividad se puede identificar engrosamiento de la pared mayor a 3 mm con apariencia trilaminar detectada en estudios de imagen seccionales con contraste; ingurgitación de vasos mesentéricos, proliferación de tejido fibroadiposo y adenomegalias mesentéricas.

El subtipo fistulizante agrega a los hallazgos del inflamatorio, la presencia de ulceraciones profundas que atraviesan el espesor de la pared intestinal y se proyectan hacia la grasa mesentérica.

En el subtipo fibroestenosante, no hay datos de actividad aguda, se distingue por disminución del calibre de la luz intestinal y dilatación proximal de presentación segmentaria, engrosamiento uniforme de la pared sin datos de edema. Y el subtipo regenerativo, sin datos de actividad inflamatoria, hay atrofia de válvulas conniventes y pueden existir pólipos hipertróficos acompañados o no de alguna zona leve de estenosis. De acuerdo a la evolución natural de la enfermedad se ha estimado que de los pacientes con enfermedad de Crohn 13% presentarán enfermedad activa crónica, 73% enfermedad crónica activa intermitente y 10% permanecerán en remisión por muchos años. Por otra parte el 80% presentarán intensa actividad, 15% baja actividad y 5% presentarán remisión³.

Desde 1912 en que se describió la colitis ulcerativa^[6,7] y posteriormente en 1932 en que se describió por primera vez la enfermedad de Crohn² se han utilizado varios métodos diagnósticos para su detección, seguimiento y búsqueda de complicaciones. Los métodos de imagen han tenido un papel fundamental y la utilidad de cada uno de ellos se ha reducido a situaciones específicas determinadas por la etapa de la enfermedad, la edad del paciente, la condición clínica y el tipo de evento a valorar^[8,9,10].

De ahí que en la actualidad la placa simple de abdomen se reduce fundamentalmente a pacientes con dolor abdominal agudo en los que se sospecha perforación, obstrucción o mega colon tóxico. En ocasiones la placa simple puede reflejar datos de actividad mostrando engrosamiento de la pared intestinal que contrasta con la menor densidad producida por el aire intraluminal y la grasa pericólica. Los estudios baritados que incluyen el tránsito intestinal, la enteroclisis, el enema baritado y el colon por enema con doble contraste se utilizan como métodos alternativos en el diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad aunque también pueden ser útiles en seguimiento sobre todo en pacientes pediátricos.

El tránsito intestinal convencional consiste en la administración de bario por vía oral y toma secuencial de radiografías de abdomen para el seguimiento de la columna baritada a lo largo de todo el trayecto intestinal. Los hallazgos más tempranos en la enfermedad de Crohn se pueden detectar como irregularidad, engrosamiento y nodularidad de válvulas conniventes debido a

hiperplasia linfoide causada por linfedema obstructivo siendo difícil con esta técnica detectar la presencia de úlceras superficiales^[4,8]. Por el contrario, en etapas más avanzadas se visualizan con claridad las zonas de estenosis discontinuas características, la separación de asas por engrosamiento del mesenterio debido a la proliferación de tejido fibroadiposo, presencia de fístulas y probables sitios de obstrucción. La sensibilidad se incrementa utilizando la técnica de enteroclisis mediante la colocación de sonda naso enteral y administración combinada de bario y aire. Ésta ha demostrado tener mayor precisión diagnóstica en la detección de las úlceras aftosas iniciales que aparecen como pequeños depósitos baritados rodeados de un halo radio lúcido debido a la inflamación granulomatosa. Cuando las úlceras progresan y se hacen más profundas aparecen como surcos longitudinales y transversales que rodean mucosa edematosa produciendo la imagen en empedrado con su típica distribución discontinua (Figura 1)^(8,11).

Si el proceso inflamatorio progresiona la afección se extiende a capas más profundas del intestino condicionando disminución de la luz ya sea por fibrosis o espasmo relacionado a la irritabilidad de la pared que radiológicamente se manifiesta como el signo de la cuerda encontrado en íleon terminal hasta en el 55% de los casos¹². Se advierte rigidez del borde mesentérico del asa debido a la inflamación transmural que se extiende desde la úlcera lineal hasta el mesenterio. Todas estas características sugerentes, aunque no exclusivas, de enfermedad de Crohn. La sensibilidad para el tránsito intestinal y la enteroclisis se ha reportado de 85 y 95% respectivamente con especificidad de 89 y 94%⁸.

El enema baritado convencional utiliza la introducción de bario como medio de contraste administrado a través de sonda transrectal obteniendo la opacificación y distensión del marco colónico. La colitis ulcerativa va a mostrar un patrón granuloso fino distribuido en forma homogénea, condicionado por edema de la mucosa y conforme se desarrollan úlceras superficiales adquiere un aspecto granular grueso difuso. En etapas más avanzadas, la pérdida de haustras, adelgazamiento de la luz y acortamiento del colon se hacen presentes. Ocasionalmente pueden aparecer zonas de estenosis de mayor longitud que en la enfermedad de Crohn como fenómeno residual al tratamiento y coexistir con zonas de actividad^(11,13, 14,15).

En la enfermedad de Crohn se aprecian ulceraciones superficiales a nivel del colon que se manifiestan como depósitos baritados redondeados circunscritos por halo hipodenso debido al tejido inflamatorio granulomatoso que pueden variar desde uno a varios milímetros y característicamente se distribuyen en forma discontinua. Es posible detectar la presencia de éstas en un 50 - 67% de los casos (Figura 2)^(13, 14,15).

Sin embargo, la técnica de colon por enema con doble contraste, que implica administrar bario y aire por vía transrectal, supera ampliamente la detección temprana de lesiones en ambas entidades requiriendo de óptima limpieza del colon y adquisición detallada de imágenes.

Se han descrito varios signos con nombres llamativos como "espina de rosal" "signo de collar de perno", "botón de camisa" para describir la morfología de los diferentes tipos de úlceras que pueden presentarse en la enfermedad inflamatoria y que buscan asociarlas con colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn. Sin embargo, en múltiples reportes se ha demostrado la poca precisión de éstas para su diagnóstico en estudios baritados (Figura 3). El parámetro de mayor utilidad ha sido la longitud de las úlceras que traduce la profundidad de las mismas lo que puede ayudar a establecer el diagnóstico diferencial. Así, se considera que dada la afección transmural las úlceras mayores a 3 mm se encuentran asociadas a enfermedad de Crohn, las menores a 2 mm se consideran superficiales, de afección mucosa características de la colitis ulcerativa^[13,14].

El ultrasonido es una alternativa diagnóstica en el seguimiento y detección de complicaciones en pacientes con enfermedad de Crohn sobre todo en adultos jóvenes y pediátricos debido a la ausencia de radiación y accesibilidad del método. La técnica ideal para su realización es administrando solución de baja absorción por vía oral previo a la adquisición de imágenes para lograr la distensión del trayecto intestinal y disminuir la cantidad de aire. Sus grandes limitantes, operador dependiente, constitución física del paciente y aire intestinal. Entre los datos a evaluar para detectar actividad se considera el engrosamiento de la pared intestinal mayor a 3 mm en asas distendidas, ausencia o disminución de peristálisis, presencia de estenosis, fístulas o abscesos, adenomegalias, incremento de grasa mesentérica y perdida de la estratificación de la pared que normalmente se aprecia como alternancia en la ecotextura de las 5 capas que lo forman (Figura 5). La sensibilidad del ultrasonido como herramienta para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn es de 93% y especificidad del 97%, la máxima sensibilidad se alcanza cuando la afección se localiza en íleon terminal^[8,16].

En años recientes la evolución tecnológica de los equipos de imagen secional ha favorecido el aspecto tanto diagnóstico como de seguimiento en el paciente con enfermedad inflamatoria. La tomografía computada multicorte y la resonancia magnética han desarrollado protocolos que permiten la valoración de la región intraluminal y extra intestinal proporcionando pautas determinantes en el manejo del paciente. La relevancia de los métodos de imagen es indiscutible, desde años atrás en que se inició con la tomografía computada como herramienta diagnóstica se observó que los hallazgos de imagen podían modificar la conducta terapéutica o quirúrgica en un 20 a 28% de los casos^[17, 18,19].

La tomografía computada multicorte convencional y la entero tomografía con su variedad por enteroclisis (administración del contraste intraluminal a través de sonda naso enteral) requieren de optimizar la distensión del trayecto intestinal para identificar con mayor precisión los sitios de afección en la enfermedad de Crohn. Existen diferentes protocolos para la realización de la entero tomografía dependiendo de la disponibilidad de equipo y del centro radiológico donde se practique. Como estándar se

requiere de contraste neutro de baja absorción administrado por vía oral en una cantidad de 1000 a 1500 ml 40-60 minutos previos al escaneo, entre los utilizados se encuentra el polietileniglicol, metilcelulosa, sorbitol y manitol³. Es indispensable la administración de contraste endovenoso en una dosis de 100 a 150 ml a un caudal de 3.5 – 5 ml/seg. para valorar los cambios inflamatorios de la pared y las estructuras vasculares del mesenterio. A esta técnica, en algunos centros se agrega distensión del colon con agua por vía transrectal para la evaluación completa del tracto digestivo. Posterior a esto, se adquiere el escaneo desde hemidiafragmas hasta sínfisis del pubis obteniéndose una fase simple y, debido a que la máxima opacificación de la pared intestinal se logra en una fase arterial tardía o venosa temprana, se recomienda obtener la siguiente fase entre 40 y 60 segundos después de iniciada la inyección del contraste³. Se obtienen posteriormente reconstrucciones multiplanares y en máxima intensidad de proyección (MIP) que permiten demostrar con mayor precisión los hallazgos tanto intestinales como las manifestaciones extra intestinales y estructuras vasculares¹⁹. Es posible la utilización de contraste positivo oral (Figura 6), sin embargo, esto puede limitar la valoración de la pared del intestino en la fase endovenosa debido a un inadecuado reforzamiento de ésta o a la densidad inapropiada del contraste intraluminal.

Los casos en que el empleo del contraste positivo es de mayor utilidad es en aquellos pacientes alérgicos al contraste endovenoso en quien se busca el grado de extensión de la enfermedad o complicaciones y que tienen alguna limitación para la realización de resonancia magnética. En ocasiones la utilización de contraste positivo facilita la detección de colecciones y abscesos que permite diferenciarlos de las asas. Por lo tanto la modalidad de imagen y técnica a utilizar deben ser elegidas de manera individual de acuerdo a la condición y sospecha clínica del paciente.

El engrosamiento de la pared intestinal, reforzamiento trilaminar con el contraste endovenoso, ingurgitación de vasos mesentéricos, adenomegalias y proliferación de tejido fibroadiposo son los signos más frecuentemente encontrados en pacientes con enfermedad de Crohn. Estos signos no son exclusivos de la enfermedad, pero sí indicativos de actividad²⁰.

Aunque el engrosamiento de la pared intestinal mayor a 3mm es considerado como dato de inflamación, no es sino mediante la administración de contraste endovenoso y las características del reforzamiento las que determinan la presencia de actividad. Así, se identifican capas con diferentes densidades, hiperdensidad de la capa interna correspondiente a la mucosa, hipodensidad de la media submucosa y nuevamente hiperdensidad de la capa externa correspondiente con la serosa hallazgo conocido como signo de la Diana o tiro al blanco (Figura 7)⁷.

Entre mayor sea la captación de contraste, mayor será el grado de inflamación. La congestión de vasos mesentéricos que produce rectificación de éstos en los segmentos de mayor afección se ha conocido como el

signo del peine²¹. La proliferación de tejido fibroadiposo se manifiesta por incremento en la densidad de la grasa mesentérica incluso con presencia de estriaciones^{1,7}. Las adenomegalias menores a 1cm están usualmente presentes¹. En etapas de actividad crónica la capa intermedia adquiere menor atenuación por infiltración grasa y también revela aspecto trilaminar pero sin datos de edema (Figura 8).

La tomografía permite identificar con gran precisión las complicaciones y manifestaciones extra intestinales. Las fistulas pueden ser detectadas hasta en el 94% de los casos¹⁹. En lo que se refiere a la colitis ulcerativa, muestra su mayor utilidad en la detección de complicaciones en episodios agudos para descartar la existencia de patología adicional a la enfermedad de base o como consecuencia de ésta, como es la neumatosis o el megacolon tóxico, detección de complicaciones tardías en etapas tempranas como el cáncer de colon; o bien, cuando por alguna causa no sea posible la realización de la colonoscopía convencional.

Tanto el ultrasonido como la tomografía son opciones en el manejo percutáneo de complicaciones, ejemplo de esto es el drenaje de abscesos. A pesar de que la tomografía proporciona un panorama amplio de la extensión de la enfermedad, afección extra intestinal y complicaciones, en años recientes se ha limitado su uso por la exposición a la radiación y a que son pacientes en que se requiere de estudios subsecuentes de control durante toda la vida. Se han desarrollado nuevos protocolos que utilizan dosis menores de radiación así como también softwares para reconstrucciones iterativas que en el post proceso eliminan gran parte de la granulosidad presente en las imágenes obtenidas con dosis bajas de radiación sin sacrificar la calidad diagnóstica. En algunos centros reportan 4-8 mSv de dosis emitida en los estudios de entero tomografía e incluso de 2 mSv en pacientes pediátricos^{20,22} considerándose muy por debajo de lo que en promedio se requiere en una tomografía de abdomen con contraste donde se utilizan hasta 15 mSv²³; se debe tener presente que según estudios reportados, el riesgo de cáncer relacionado a la exposición por radiación diagnóstica a una dosis de 10 mSv se incrementa a 1 en 2000 personas.

En contraparte hay que recordar también que el riesgo de cáncer por causas naturales en la población en general se estima en 1 de cada 5²³. En nuestra experiencia al igual que en otros centros²⁴ en el abordaje del paciente con enfermedad de Crohn se considera necesario partir de una tomografía computada inicial donde se documente ampliamente la anatomía normal y sus variantes del tracto digestivo además de los hallazgos relacionados a la enfermedad. Esto permitirá en estudios de control tener un panorama más claro de los cambios que puedan surgir al dar seguimiento con otra modalidad de imagen, idealmente la resonancia magnética.

En los últimos años se ha dado gran importancia a la enteroresonancia, se han realizado numerosos estudios tratando de desarrollar nuevas y más rápidas secuencias que conserven alta resolución. Esto en el intento de

reducir al máximo la exposición de los pacientes a la radiación derivada de los estudios baritados convencionales y de la tomografía computada. Sin embargo, es una realidad que en nuestro medio, sigue siendo una técnica poco accesible, de alto costo y aún sin amplia experiencia en su realización e interpretación. La enteroresonancia ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad similar a la tomografía computada para la detección de enfermedad inflamatoria; 81 y 86% para la enteroresonancia y 76 y 85% para la entero tomografía respectivamente (Figura 10)²⁵. Los hallazgos fundamentales son igual a los encontrados en la entero tomografía. Se requiere de igual manera de una distensión adecuada de todo el trayecto intestinal utilizando contraste oral preferentemente bifásico; se ha visto buenos resultados con el manitol, se requiere además de contraste endovenoso paramagnético. El protocolo de preparación es muy similar a la tomografía. Se administran entre 750 y 1500ml de manitol al 5% de acuerdo a la tolerancia del paciente, inmediatamente antes de iniciar el estudio se administran 40mg de butilhioscina. Adicionalmente se distiende el marco colónico con agua a tolerancia del paciente en una cantidad no menor a 1000 ml. Se utilizan dos antenas de cuerpo que cubran desde diafragmas hasta la pelvis; el protocolo básico empleado incluye las secuencias: echo de gradiente coronal y axial (True FISP), T2 single shot coronal y axial con y sin saturación de grasa (HASTE), T1 3D echo de gradiente con saturación de grasa coronal (VIBE), se repite esta secuencia en el plano coronal a los 70, 120, 300 y 420 segundos después de administrado el gadolinio (0.2 ml/kg de peso injectado a una velocidad de 2 ml/seg.)²⁶.

Los hallazgos más significativos son el engrosamiento de la pared intestinal mayor a los 3 mm, el reforzamiento trilaminar cuyas características dependen del tipo de secuencia analizada, la ingurgitación de vasos mesentéricos, la proliferación de tejido fibroadiposo y la presencia de adenomegalias. Por otra parte, la enteroresonancia es capaz de demostrar zonas de ulceración en la pared de los segmentos adecuadamente distendidos visibles principalmente en secuencias T2 Single Shot. La detección de fistulas y/o abscesos por este método se estima en 50-75% de los casos fácilmente identificables en T2 con saturación de grasa (Figura 11)¹. La ausencia de radiación ionizante de la enteroresonancia le confiere ventajas sobre los demás métodos; hecho que le permite repetir secuencias en aquellos sitios donde es difícil determinar si la disminución de calibre encontrada en un segmento intestinal está ocasionada por fibrosis, inflamación o es secundario al peristaltismo. Incluso se han desarrollado secuencias especiales que valoran la motilidad intestinal y permiten la detección de segmentos fijos y la presencia de estenosis²⁷.

Organismos internacionales como el Colegio Americano de Radiología (ACR) y la Sociedad Europea de Radiología Gastrointestinal y Abdominal (ESGAR) han hecho propuestas y recomendado las técnicas radiológicas que consideran más apropiadas en el abordaje de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Por una parte el ACR toma en cuenta para la elección del método el tipo de paciente, adulto o pediátrico y de ahí determina si se trata de establecer diagnóstico, actividad aguda, exacerbación o estudio de seguimiento. Para ambos grupos de edad y en prácticamente todos los escenarios, el mayor puntaje lo continúa recibiendo la entero tomografía y en segundo lugar la enteroresonancia a excepción de estudios de seguimiento en pacientes pediátricos o adultos jóvenes donde la recomendación es realizar enteroresonancia⁹.

En contraparte, la ESGAR en consenso con la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO), toman como base para el abordaje radiológico el órgano involucrado y el tipo probable de lesión. Las sugerencias varían utilizando prácticamente todos los métodos. Sin embargo, en lo referente propiamente a la evaluación del trayecto intestinal exacerban el uso de la enteroresonancia como método ideal para este tipo de pacientes por carecer de radiación ionizante¹⁰.

Sin lugar a duda, son muchos los métodos de imagen que se tienen en la actualidad como alternativas diagnósticas, sin embargo, el método elegido debe ser individualizado y fundamentado en la edad, la condición clínica y la sospecha diagnóstica de los pacientes para determinar la mejor herramienta que ayude a planear su tratamiento y seguimiento.



Figura 1. Tránsito intestinal: extensa afección del ileon terminal con zonas de estenosis y defectos de llenado irregulares delimitados por líneas radiopacas longitudinales y transversas. Patrón en empedrado (flecha).



Figura 2. Colon por enema doble contraste: Recto sigmoides con presencia de múltiples depósitos de bario circunscritos por halo radiolúcido: úlceras aftosas en enfermedad de Crohn (flechas).

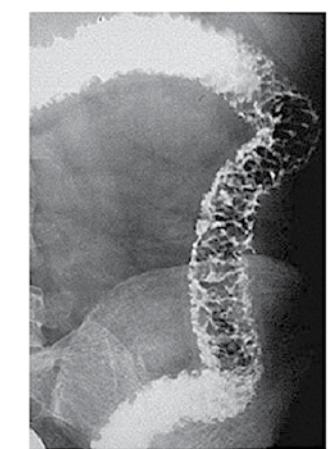
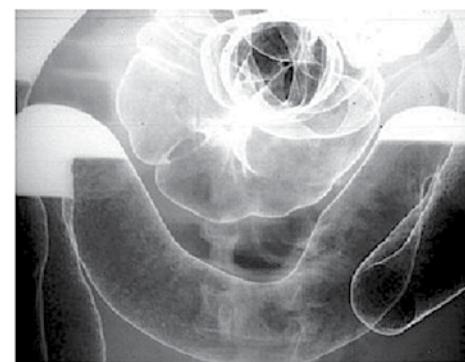


Figura 3. Colon por enema doble contraste: a) Pérdida de hasutras, irregularidad del contorno por pequeñas úlceras superficiales. b) Disminución de calibre, pérdida de la morfología, marcada irregularidad e la mucosa que aparecen como defectos de llenado por afección polipoide. Colitis ulcerativa.

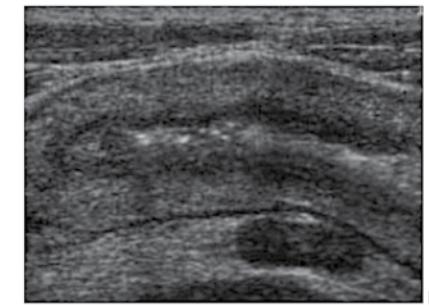


Figura 5. a) Ultrasonido corte axial que muestra engrosamiento de la pared con pérdida en la alternancia de la ecotextura normal de las capas del intestino. b) Corte transversal con engrosamiento de la pared y menor grado de actividad inflamatoria.

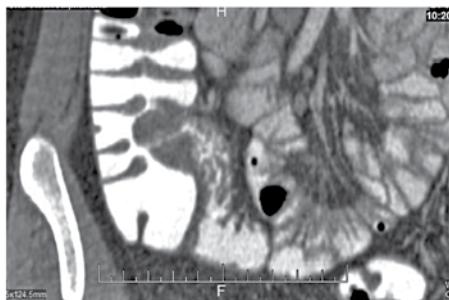


Figura 6. Tomografía computada con contraste positivo fase simple reconstrucción coronal a nivel de íleon terminal. Fase temprana de enfermedad de Crohn donde se detecta irregularidad de pliegues y algunos defectos de llenado puntiformes por hiperplasia linfoides.



Figura 8 a, b. Tomografía computada con contraste oral positivo: afección del íleon terminal con reforzamiento trilaminar, sin embargo, existe atenuación grasa de la submucosa lo que esta relacionado con actividad crónica de enfermedad de Crohn.



Figura 7. a) Entero tomografía: reconstrucción sagital donde aparece el reforzamiento trilaminar característico de la actividad inflamatoria de la enfermedad de Crohn (flechas). Hiperdensidad de la capa interna y externa e hipodensidad de la media Signo de la Diana o Tiro al blanco. b) Reconstrucción coronal con técnica MIP demuestra ingurgitación de vasos mesentéricos y adenomegalias.

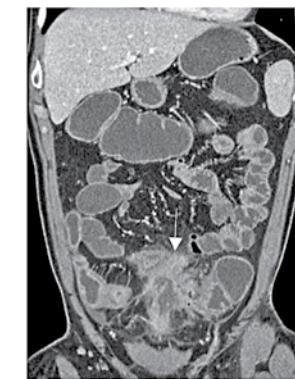


Figura 9. a) Entero tomografía reconstrucción coronal donde se observa doble trayecto de fistula entero-enterica, con alteración de la grasa periférica que se extiende a la región pericólica (flecha). b) Corte axial, además de la fistula se observa intensa actividad inflamatoria aguda ileocolica con reforzamiento trilaminar (flecha larga) e ingurgitación de vasos mesentéricos (flecha corta).

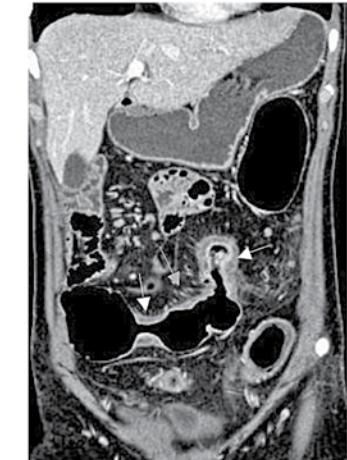


Figura 10. a) Entero tomografía reconstrucción coronal fase arterial tardía donde se visualizan dos zonas de estenosis en colon transverso, con dilatación pre-estenótica. Ambas con reforzamiento trilaminar, la de la región proximal (flecha blanca) de menor grado de actividad inflamatoria. La segunda zona situada en sentido vertical(flecha amarilla) muestra mayor captación del contraste por intensa actividad. Se advierte además el signo del peine o “comb sign” (flecha azul). b) Entero resonancia corte coronal T1 (VIBE) donde se demuestran las zonas de estenosis vistas en la tomografía, con el reforzamiento trilaminar característico de actividad (flechas). c) Corte axial T1 (VIBE) zona de estenosis y la imagen en Diana (flechas).

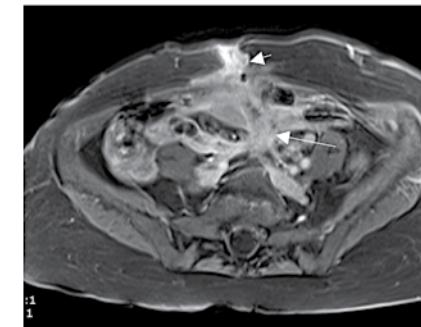
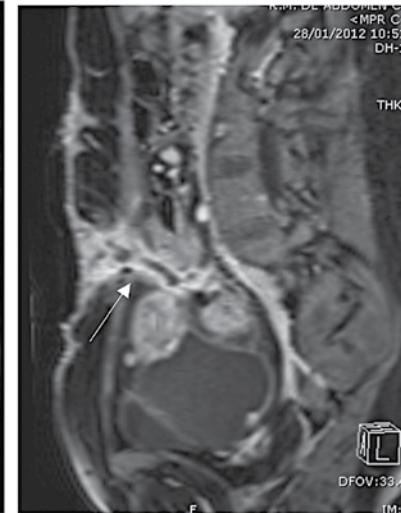
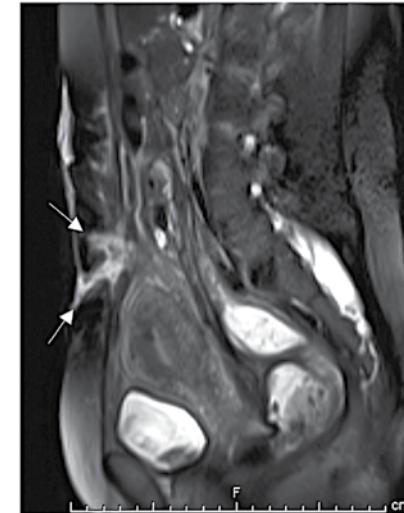


Figura 11. a) Entero resonancia corte sagital T2- HASTE: se visualiza trayecto fistuloso hiperintenso que se origina en abdomen y se dirige hacia la piel donde muestra división hacia el tejido celular subcutáneo (flechas). b) Reconstrucción multiplanar T1 VIBE: se demuestra con claridad el trayecto fistuloso enterocutáneo con líquido en el interior. c) Corte axial T1 VIBE con saturación grasa: trayecto fistuloso que demuestra su comunicación entero-entérica (flecha larga) y enterocutánea (flecha corta).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furukawa A, Saotome T, Yamasaki M, et al. Cross-sectional Imaging in Crohn's Disease. *RadioGraphics* 2004; 24:689-702
2. Mejía-Rivas M, Yamamoto-Furusho J, Remes-Troche JM, Uscanga L. Enfermedad de Crohn del tubo digestivo proximal. Una presentación rara de una enfermedad poco común en México *Rev Gastroenterol Mex*, 2009; 74: 110-114
3. Prasad-Shanbhogue AK, Prasad SR, Jagirdar J, Takahashi N, Sandrasegaran K, Fazio R, et al. Comprehensive Update on Select Immune-Mediated Gastroenterocolitis Syndromes: Implications for Diagnosis and Management *RadioGraphics* 2010; 30:1465-1487.
4. Nolan DJ. Radiology of Crohn's disease of the small intestine: review. *J R Soc Med* 1981; 74:294-300
5. Ros-Mendoza LH, Giménez-Cepero FJ, Sanchez-Ballestín M, Arnal-Monreal M, Ros PR. Diagnóstico diferencial de la patología del intestino delgado: un enfoque práctico. Parte 2: Enfermedad focal. *RAR* 2009; 73:177-186
6. Romero-Sánchez T, Díaz-Zamudio M, Yamamoto-Furusho JK, Romero-Trejo C, Téliz-Meneses MA, Vázquez-Lamadrid J, y cols. Enfermedad de Crohn: evaluación con enterorresonancia magnética *Anales de Radiología México* 2014; 13:59-72
7. Geffen N, Darnborough A, De Dombal FT, Watkinson, Goligher JC. Radiological signs of ulcerative colitis: assessment of their reliability by means of observer variation studies *Gut*, 1968; 9:150-156.
8. Saibení S, Rondonotti E, Iozzelli A, Spina L, Tontini GE, Cavallaro F, et al.,. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: A review of old and new techniques, *World J Gastroenterol* 2007; 13(24): 3279-3287
9. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria 2011. Crohn's Disease. Available from: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Appropriateness-Criteria>.
10. Panes J, et al, Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence based consensus guidelines, *J Crohn's Colitis* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.020>
11. Laufer I, Mullens JE, Hamilton J. Correlation of Endoscopy and Double-Contrast Radiography in the Early Stages of Ulcerative and granulomatous Colitis. *Radiology* 1976; 118:1-5
12. Cermenati-B T, Cortés-A C. Signo de la cuerda en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Chil Radiol* 2012; 18:137-139.
13. Kelvin FM, Oddson TA, Rice RP, Garbutt JT, Bradenham BP. Double Contrast Barium Enema in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis *Am J Roentgenol* 1978; 131:207-213
14. Friedland GW: Part I: Radiological differential diagnosis between ulcerative and granulomatous (Crohn's) colitis, In *Symposium on inflammatory bowel disease*. Calif Med 119:14-21, Nov 1973
15. Laufer I, Costopoulos L. Early Lesions of Crohn's Disease. *Am J Roentgenol*, 1978; 130:307-311.
16. Chatu S, et al., Diagnostic accuracy of small intestine ultrasonography using an oral contrast agent in Crohn's disease: Comparative study from the UK, *Clinical Radiology* (2012), doi:10.1016/j.crad.2011.11.005
17. Fishman EK, Wolf EJ, Jones B, Bayless T, Siegelman S. CT Evaluation of Crohn's disease: Effect on Patient Management. *AJR* 1987; 148:537-540.
18. Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Heigh RI, Fleischer DE, Imaging of Small Bowel Disease: Comparison of Capsule Endoscopy, Standard Endoscopy, Barium Examination, and CT. *RadioGraphics* 2005; 25:697-718
19. Elsayes KM, Al-Hawary MM, Jagdish J, Ganesh HS, Platt JF. CT Enterography: Principles, Trends, and Interpretation of Findings. *RadioGraphics* 2010; 30:1955-1974
20. Ahualli J. The Target Sign: Bowel Wall. *Radiology* 2005; 234:549-550
21. Madureira, AJ. The Comb Sign. *Radiology* 2004; 230:783-784.
22. Towbin AJ, Sullivan J, Denson LA, Wallihan DB, Podberesky DJ. CT and MR Enterography in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *RadioGraphics* 2013; 33:1843-1860
23. Hendrick RE, Dodd III GD, Fullerton GD, Hendee WR, Borgstede JP, Larke F. The University of Colorado Radiology Adult Dose-Risk Smartcard. DOI 10.1016/j.jacr.2011.12.034
24. Fidler JL, Guimaraes L, Einstein DM. MR Imaging of the Small Bowel. *RadioGraphics* 2009; 29:1811-1825
25. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, Kjeldsen J. Diagnostic Accuracy of Capsule Endoscopy for Small Bowel Crohn's Disease is Superior to that of MR Enterography or CT Enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:124-129
26. Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic Resonance Imaging for Evaluation of Crohn's Disease: Validation of Parameters of Severity and Quantitative Index of Activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:1759-1768.
27. Froehlich JM, Waldherr Ch, Stoupis CH, Erturk SM, Patak MA. MR motility imaging in Crohn's disease improves lesion detection compared with standar MR imaging. *Eur Radiol* 2010; 20:1945-1951.

NUEVAS TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dra. Norma Edith Mar Villegas

Los pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tienen un riesgo elevado para desarrollar Cáncer colorrectal (CCR); su incidencia ha sido principalmente estudiada en relación a la Colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) que a enfermedad de Crohn (EC). El riesgo de CCR asociado a CUCI se incrementa con la duración y extensión de la enfermedad. De acuerdo a un metanálisis el riesgo de CCR es de 2% a 10 años, 8% a 20 años y 18% a los 30 años de evolución de la enfermedad. La pancolitis tiene mayor riesgo que la colitis izquierda. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria también tienen mayor riesgo de CCR. Existe evidencia que el CCR que se detecta a tiempo tiene mejor pronóstico que el que se detecta en etapas tardías¹. La endoscopía juega un papel importante en el diagnóstico y tratamiento de la EII, evalúa la extensión y actividad de la enfermedad, las implicaciones terapéuticas y el seguimiento de displasia o cáncer en pacientes con EII de larga evolución.

La colonoscopia convencional con ileoscopía es en el estándar de oro para la evaluación de la EII. Sin embargo el reciente desarrollo de la nueva tecnología ha mejorado el diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad y sus complicaciones². El patrón de crecimiento de las lesiones displásicas a menudo son multifocales sobre mucosa plana por lo que el consenso general recomendó la toma de biopsias de 2-4 cada 10 cm en colon y recto con un promedio de 20-50 muestras, sin embargo esto conlleva un estudio muy laborioso y tardado con alto costos por el tiempo utilizado³. Las principales sociedades gastrointestinales como la AGA, American college of Gastroenterology, American society for Gastrointestinal Endoscopy, British Society of Gastroenterology han emitido guías para el seguimiento de los pacientes con EII con tiempos de inicio intervalos de seguimiento. Debido a que el riesgo de CCR es probablemente similar en el CUCI y en el Crohn el seguimiento es el mismo para ambos.

En pacientes con pancolitis de 8 años de evolución, el seguimiento debe iniciarse con intervalos de 1-2 años. Para la colitis izquierda la recomendación es a partir de los 15 años del diagnóstico de la enfermedad con intervalos de 1-2 años. Si el paciente con EII tiene diagnóstico colangitis esclerosante primaria el seguimiento para la detección oportuna de CCR debe iniciarse

desde el momento que se diagnóstica esta enfermedad con intervalos de 1 año ya que el CCR en este grupo de población es más alta 33% a 20 años y 40% a 30 años⁴.

La cromoendoscopía vital es una técnica que consiste en la aplicación tópica de sustancias directamente a la mucosa gastrointestinal cuyo objetivo es caracterizar y realzar a detalle la mucosa y así mejorar el diagnóstico de los cambios epiteliales que existen en la misma. En EII existen 2 tipos de sustancias que pueden utilizarse de acuerdo a su mecanismo de acción. La tinción de contraste: Índigo Carmín 0.1% su función es realzar los relieves de la mucosa y la otra es la Tinción de Absorción con: Azul de Metileno 0.1% cuya función es absorberse en la mucosa intestinal de características normales, por lo que la mucosa inflamada o con displasia no captara dicha tinción. La combinación de la cromoendoscopía con la nueva generación de colonoscopios de magnificación incrementa con detalle el análisis de la mucosa (patrón de criptas). Los cambios neoplásicos son caracterizados por un patrón de criptas irregular, tubular o velloso y los cambios no neoplásicos se clasifican como un patrón de criptas redondo o estrellado.

La pancromoendoscopía y la endoscopía de magnificación tienen una sensibilidad y especificidad para diferenciar entre lesiones neoplásicas y no neoplásicas en un 93%, la sensibilidad para predecir neoplasia es de un 97% con una especificidad de 93%. ($p < .001$). Una de las limitaciones de usar el azul de metileno es el cuestionable daño oxidativo al DNA aunque no existe estudios a largo plazo que lo corroboren. En el caso de la endoscopía de magnificación si existe inflamación puede dar cambios mínimos que sugieren neoplasia por lo que se interpreta como un falso positivo⁵.

La imagen de banda ancha (NBI) es una innovadora tecnología óptica que permite visualizar la estructura microvascular o capilar de la mucosa. El NBI ilumina la superficie del tejido usando filtros especiales de banda ancha rojo-verde-azul que incrementa el tejido microvascular principalmente como resultado de la absorción óptica diferente de la luz de la hemoglobina que pasa por el tejido que ha iniciado o progresado a la displasia o neoplasia intraepitelial de bajo y alto grado. El NBI y la cromoendoscopía demuestran una sensibilidad mayor del 100% pero con una especificidad de 75% para diferenciar entre lesiones neoplásicas y no neoplásicas. Ambas técnicas son superiores a la endoscopía convencional (sensibilidad 83% y especificidad 44%). El NBI es mejor para visualizar la microvasculatura, sin embargo la cromoendoscopía es más precisa para caracterizar el patrón de criptas superficial^[2,5].

La tomografía óptica coherente es un análogo óptico del ultrasonido que proporciona una resolución de 10-um con imágenes en tiempo real de la mucosa gastrointestinal. Las imágenes son formadas por la detección de la luz que es reflejada de la superficie de la mucosa, penetra 2mm de profundidad del tejido y ofrece la posibilidad de predecir infiltración maligna dentro de la submucosa^[2,5].

Endomicroscopía confocal: Recientemente se ha integrado un microscopio confocal miniatura en el extremo distal del endoscopio convencional que permite el análisis de la superficie de la mucosa con un examen histológico en tiempo real permitiendo diagnosticar 4.75 veces más neoplasias ($p = .005$) que la colonoscopía convencional. Las imágenes confocal puede ser graduados de acuerdo a los cambios celulares y vasculares. Los cambios neoplásicos pueden ser predecidos con una sensibilidad de 97.4% y especificidad de 99.4%. ($p = .007$)^[2, 5, 6].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kunjam Modha, Udayakumar Navaneethan. Advanced therapeutic endoscopic and inflammatory bowel disease: Dawn of a new role. *World J Gastroenterol* 2014 April; 20(13):3485-3494.
2. Jae Hee cheon and Won Ho Kim. Recent Advances of Endoscopy in inflammatory Bowel Diseases. *Gut and liver* 2007; 1:118-125.
3. Rubin DT, Roche JA, Hetzel JT, Cohen RD, Hanauer SB. Are dysplasia and Colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis. *Gastrointestinal Endosc* 2007; 65:9998-1004.
4. Matthew J. Hamilton. The value Role of Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* 2012.
5. Ralf Kiesslich, Markus F. Neurath. Chromoendoscopy and other novel imaging techniques. *Gastroenterology clinics*. 2006; 35.3
6. Julia Liu, Aldona Dlugos and Helmut Neumann. Beyond White light endoscopy: The role of optical biopsy in inflammatory bowel disease.

TRATAMIENTO DE LA EII: ANTIINFLAMATORIOS, ESTEROIDES E INMUNOMODULADORES

Dr. Jesús Gerardo López Gómez

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), las cuales se caracterizan por ser padecimientos inflamatorios crónicos con remisiones y exacerbaciones, con un origen multifactorial que incluye factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Actualmente el tratamiento convencional de la EII incluye el uso de 5-aminosalicilatos (5-ASA), corticoesteroides e inmunomoduladores. La meta en el manejo de estos pacientes es inducir y mantener la remisión clínica y, en lo posible, lograr una remisión endoscópica de la enfermedad. La extensión y la gravedad de la enfermedad son los factores más importantes para definir el manejo y evaluar la respuesta al tratamiento¹.

5-AMINOSALICILATOS

En la actualidad, los aminosalicilatos son los agentes de primera línea en los casos de actividad leve a moderada en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).

El ácido 5-aminoalacálico (5-ASA) por sí solo administrado por vía oral es inactivo, ya que es afectado por el pH ácido del estómago y su disponibilidad a nivel intestinal es baja. La Sulfasalazina fue introducida para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal en 1930. Está constituida por dos moléculas, la sulfapiridina y el ácido 5-aminoalacálico (5-ASA), al administrarse por vía oral es absorbido en el intestino delgado alrededor de un 10% y el resto llega al colon.

La administración de Sulfasalazina ocasiona efectos adversos con frecuencia en un 40% de los pacientes, debiéndose suspender la medicación en un 20% de los casos aproximadamente. Los efectos adversos más frecuentes incluyen intolerancia gástrica, reacciones alérgicas cutáneas, anemia por deficiencia de ácido fólico, oligospermia y diarrea.

Las nuevas presentaciones desarrolladas con mesalazina logran que se desintegre solamente a un pH superior a 6 y libera el 5-ASA desde el ileón distal. Las alternativas farmacológicas existentes se han logrado al unir 2 moléculas de 5-ASA para obtener un dímero (Olsalazina). Este dímero es estable dentro del tracto gastrointestinal, pero es desdoblado por una enzima azorreductasa

producida por bacterias colónicas, que liberan dos moléculas de 5-ASA en el colon. También se obtiene al ligar la mesalazina a una molécula transportadora inerte como el 4-aminobenzoilalanina (Balsalazida), otros compuestos de este tipo incluyen los unidos a la 4-aminobenzoilglicina (Ipsalazida) y al ácido para-amino benzoico (Bensalazina).

Los aminosalicilatos tienen un efecto directo en el proceso inmunorregulador: Inhiben la síntesis de prostaglandina y reducen la liberación de PGE2 en la membrana mucosa de manera dosis-dependiente. Inhiben la síntesis de interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) en la mucosa intestinal. A concentraciones altas, inhiben ciertas funciones de células neutrófilas, como la migración, degranulación, fagocitosis y la síntesis de radicales libres de oxígeno.

En los pacientes con CUCI activa la tasa de inducción a la remisión con los 5-aminosalicilatos se logra en 40% a 80% de los casos.

El estudio ASCEND II incluyó 386 pacientes con colitis ulcerativa leve y moderada activa y comparó dosis de 4.8 gramos al día con 2.4 gramos al día, por 6 semanas; se encontró respuesta clínica en 72% Vs. 59% respectivamente, lo cual fue significativo. No hubo diferencia significativa en cuanto a efectos adversos².

De acuerdo a un metaanálisis las dosis de 5-ASA ≥ 2.0 gr/día son más efectivas que ≤ 2.0 g/día para inducir la remisión (RR=0.91; 95% CI 0.85–0.98)⁶.

Por otra parte, se realizó un estudio con mesalazina oral combinada con enemas de mesalazina en pacientes con colitis ulcerativa extensa con actividad leve y moderada, incluyendo a 127 pacientes que recibieron 4 gr al día de mesalazina por 8 semanas, y durante las primeras 4 semanas un grupo recibió 1 gr de mesalazina por enema rectal en la noche y el otro grupo placebo. Se logró la remisión clínica a las 8 semanas de seguimiento en 64% Vs. 43%, y mejoría clínica en 86% Vs. 68% respectivamente, siendo estadísticamente significativo³.

La tasa de mantenimiento de la remisión a largo plazo con 5-ASA se alcanza entre el 54%-80% de los casos. Un estudio comparó dosis de mesalazina de 2.4 gr al día Vs. 1.2 gr al día, en 157 pacientes con remisión clínica. Al año de seguimiento, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento en cuanto al número de pacientes que permanecían en remisión clínica; sin embargo, los pacientes que recibían dosis de 2.4 g al día, duraron más tiempo en remisión, 175 Vs. 129 días, respectivamente⁴.

Una revisión sistemática inicial de 9 estudios placebo controlado de 5-ASA oral para colitis ulcerativa, incluyó a 626 pacientes y mostraron tasas de remisión después de 8 semanas de terapia de hasta 40% con evidencia de cicatrización de la mucosa en un 32%.

Estudios disponibles no sugieren una diferencia en eficacia entre cualquiera de las preparaciones de 5-ASA para CUCI. En un estudio doble ciego de 3 gr/día con gránulos de mesalazina suministrados una vez al día o dividido en 3 dosis/día, la remisión clínica en la semana 8 en el grupo de una dosis diaria fue mayor comparado con el grupo de dosis dividida (86% vs 73%)⁵.

Recientemente se ha establecido una relación entre el uso de 5-ASA y la disminución del riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria. El mecanismo de quimioprevisión atribuido a la 5-ASA no es muy conocido, pero se cree que disminuye el recambio epitelial, promueve la apoptosis e inactiva los radicales libres, lo cual disminuye el estrés oxidativo sobre el ADN.

La utilidad de la mesalazina en Enfermedad de Crohn ha sido muy controversial. Una reciente revisión sistemática sobre el uso de 5-ASA en el mantenimiento de la remisión clínica en la enfermedad de Crohn, no demostró diferencias significativas cuando se comparaban con el placebo⁷.

CORTICOESTEROIDES

Los corticoesteroides son los medicamentos de elección en el manejo de los pacientes con CUCI con actividad moderada o severa. Diversos estudios con prednisona en dosis de 0.5 a 1 mg /Kg./día, han demostrado una tasa de remisión clínica de 60% a 85% de los casos.

Los pacientes con colitis ulcerativa activa que no responden a los esteroides orales, o que tienen actividad importante, requieren hospitalización y deben ser manejados con esteroides intravenosos a dosis de 300 a 400 mg al día de hidrocortisona o 40 mg al día de metilprednisolona, con lo cual se logran tasas de remisión hasta de 80% de los casos⁸.

La corticoresistencia se presenta en 16 % a 40 %, se define por un brote de actividad que no responde tras 3-5 días de tratamiento endovenoso con corticoides a dosis plena, en estos casos la utilidad de inmunomoduladores del tipo de la ciclosporina, la terapia biológica o cirugía han sido demostrado y deben ser utilizados de acuerdo a la disponibilidad de los mismos.

La imposibilidad de reducir la dosis o retirar los esteroides sistémicos por recidiva clínica o 2 brotes de actividad en 6 meses o más de 2 en un año que requieran tratamiento con esteroides sistémicos a dosis plena, se considera corticodependencia e indica la necesidad del uso de inmunomoduladores, como la azatioprina o 6-mercaptopurina, ya que diversos estudios han encontrado una eficacia limitada de los esteroides en el mantenimiento de la remisión, además de la presencia de los efectos colaterales.

Las reacciones adversas causadas por el uso crónico de esteroides, superior a las 24 semanas de duración incluyen lesiones cosméticas, osteoporosis, miopatías y susceptibilidad a infecciones.

Desde hace varios años los corticoesteroides han demostrado su efectividad para controlar la actividad en la enfermedad de Crohn, logrando tasas de remisión entre 60 y 78%, siendo superiores a los 5-aminosalicilatos. En un metaanálisis de pacientes con enfermedad de Crohn activa, se encontró que la prednisona a dosis de 40 mg al día fue superior a la budesonida, aunque esta última presentó menos efectos colaterales y demostró ser superior a 5-ASA⁹.

La budesonida es la terapia de elección para inducir remisión en enfermedad de Chron ileocecal, debido a que es superior al placebo y 5-ASA. Este medicamento es preferible a la prednisolona para actividad leve porque está asociada con menores efectos colaterales. Sin embargo es significativamente menos efectiva que los esteroides convencionales. En los estudios realizados, la budesonida a dosis de 9 mg/día, logra una remisión en un 56 a 60% en un lapso de 8 a 10 semanas.

En el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn, ni la prednisona, ni la budesonida han logrado demostrar disminución del número de recaídas, además de los efectos adversos que se presentan con el uso de esteroides a largo plazo.

INMUNOMODULADORES

Azatioprina y 6-mercaptopurina.

La inmunosupresión con tiopurinas como AZA y 6-MP se ha convertido en la terapia de mantenimiento estándar en la EII.

La azatioprina es metabolizada a 6-mercaptopurina, que es el metabolito activo, que a su vez es metabolizada a 6-tioinosina 5-monofosfato (6-TIMP) por la enzima hipoxantina fosforibosil transferasa; posteriormente, la 6-TIMP es metabolizada al nucleótido 6-tioguanina (6-TGN), el cual se intercambia por guanina en el ADN, conduciendo a apoptosis de los linfocitos T, tanto citotóxicos como natural killer. Otros dos metabolitos de la 6-mercaptopurina son la 6-metilmmercaptopurina por la enzima tiopurina-metiltransferasa (TPMT) y el ácido 6-tiourico por la enzima xantina oxidasa.

La actividad de la enzima TPMT parece ser el factor más importante en la regulación de las concentraciones de la 6-TGN. En los pacientes con baja actividad de la TPMT se observan altas concentraciones de estos metabolitos, mientras en los que presenta alta actividad enzimática las concentraciones de los 6-TGN son bajas. Diversos estudios han evidenciado una correlación entre la actividad de la TPMT y el riesgo de mielotoxicidad¹⁰.

Un estudio prospectivo que incluyó 72 pacientes con colitis ulcerativa activa dependiente de esteroides, los cuales fueron asignados al azar a recibir azatioprina 2 mg/kg al día o mesalazina 3.2 gr al día, por 6 meses, demostró que 58% de los pacientes con azatioprina lograron la remisión clínica y endoscópica, y lograron suspender los esteroides, comparados con sólo

21% de los que recibieron mesalazina¹¹. La eficacia de la azatioprina en el mantenimiento de la remisión en CUCI ha sido demostrada, un estudio de 80 pacientes con colitis ulcerativa activa recibió 2.5 mg/kg/día de Azatioprina o placebo durante un año, durante el cual el 40% de los enfermos tratados con Azatioprina mantuvo la remisión, mientras que esto sólo ocurrió en el 22% de los que recibieron placebo, siendo estadísticamente significativo.

Hawthorne y colaboradores realizaron un estudio doble ciego en un grupo de pacientes con CUCI que habían recibido Azatioprina durante al menos 6 meses y que estaban en remisión clínica y fueron aleatorizados a seguir con dicho tratamiento o a cambiar a placebo. La tasa de recidiva anual en el grupo que recibió Azatioprina fue del 36%, mientras que esta cifra ascendió al 59% cuando se administró placebo.

En estudios clínicos controlados se ha logrado demostrar la eficacia de la azatioprina en dosis de 2 a 2.5 mg/kg/día y de 6-mercaptopurina en dosis de 1 a 1.5 mg/kg/día, para mantener la remisión en pacientes con Enfermedad de Crohn.

Se ha documentado un cierto riesgo de linfoma no Hodking en pacientes que reciben azatioprina. Un reciente metaanálisis con 6 estudios demostró un riesgo cuatro veces mayor de padecer linfoma en comparación con la población general (RR=4,18)¹².

Los efectos adversos más frecuentes de la Azatioprina y 6-MP incluyen leucopenia, hepatitis, pancreatitis, fiebre, exantema y náuseas. No existe consenso sobre la frecuencia ideal para detectar los efectos adversos, fundamentalmente hematológicos, algunos autores sugieren realizar un control semanal durante el primer mes, cada 2 semanas durante el segundo mes, y posteriormente con una periodicidad mensual o bimensual.

Ciclosporina

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina, que conduce a una inhibición selectiva de la interleucina 2 (IL-2) producida por los linfocitos T. Este medicamento es utilizado como terapia de rescate para inducir remisión en pacientes con colitis ulcerativa severa que son resistentes al uso de esteroides. La dosis utilizada es de 4 mg/kg al día por vía intravenosa, hasta lograr niveles séricos terapéuticos entre 200 y 400 ng/ml a las 48 hrs de iniciarse la infusión. Debe tenerse en cuenta los niveles de electrolitos séricos, en particular del magnesio, y los valores de creatinina y colesterol sérico, niveles inferiores a 120 mg/dl, pueden favorecer la aparición de convulsiones con la infusión del medicamento. Después de 7 días de la infusión y en caso de obtenerse respuesta clínica, los pacientes se deben pasar a ciclosporina oral⁸. Se recomienda monitorear la tensión arterial y hacer una biometría hemática, pruebas de funcionamiento renal y concentración sérica a las 0,1 y 2 semanas, y posteriormente cada mes.

La tasa de inducción a la remisión es del 80%, pero entre 30-50% de los pacientes son sometidos a colectomía en los primeros seis meses debido a la reactivación de la enfermedad o a la intolerancia a la ciclosporina.

Un estudio realizado en 73 pacientes con colitis ulcerativa severa y utilizando la ciclosporina como terapia de rescate, comparó las dosis de 4 Vs. 2 mg/kg al día; encontró una respuesta clínica similar de 84.2% Vs. 85.7%, con una tasa de colectomía de 13.1% Vs. 8.6%, respectivamente. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos, pero sí se detectaron más efectos adversos, como hipertensión arterial (23.7 Vs. 8.6%), con la dosis más alta¹³.

Metotrexate.

El metotrexatoe es un antagonista del ácido fólico que conduce a la inhibición de la síntesis de purina, con inhibición de la formación de ácidos nucléicos y de la fase S del ciclo celular. Dentro de la célula es convertido al metabolito activo, poliglutamato de metotrexate, por la enzima folato poliglutamasa sintetasa. Se ha demostrado su utilidad para inducir y mantener remisión en pacientes con Enfermedad de Crohn en dosis de 15 a 25 mg semanales. Tiene como efectos secundarios hepatotoxicidad y mielosupresión, por lo cual requiere vigilancia con citología hemática y perfil hepático cada 1 a 3 meses.

En dos estudios multicéntricos, aleatorios, controlados con placebo y doble ciego, se logró demostrar que el metotrexate en dosis semanal de 25 mg intramuscular es eficaz para inducir la remisión de la Enfermedad de Crohn, cuando se comparó con el placebo (39.4% Vs. 19.1%), con una reducción significativa en el uso de esteroides, en 16 semanas de seguimiento. Por otro lado, se encontró que las dosis semanales de 15 mg intramusculares fueron útiles para mantener la remisión de la enfermedad, en comparación con el placebo (65% Vs. 39%), con menor necesidad de utilizar prednisona en caso de recaída (28 Vs. 58%), con seguimiento a 40 semanas, y sin presentar efectos adversos serios¹⁴.

CONCLUSIÓN

El tratamiento convencional para inducir remisión y mantenimiento de la EII se basa primordialmente en los 5-aminosalicilatos, esteroides e inmunomoduladores.

Los 5-aminosalicilatos representan el tratamiento de primera línea para inducción a la remisión y mantenimiento en los casos de CUCI con actividad leve a moderada. La utilidad de la mesalazina para inducir y mantener la remisión clínica en Enfermedad de Crohn es controversial.

Los esteroides son útiles para inducir remisión en pacientes con EII que presentan actividad moderada a grave, pero no son recomendables para mantener la remisión a largo plazo, debido sus efectos adversos.

Los inmunomoduladores, como la azatioprina y 6-mercaptopurina, son agentes efectivos para mantener la remisión en pacientes dependientes de este-

roides. La ciclosporina es útil como terapia de rescate para inducir remisión en pacientes con actividad severa y resistencia al uso de esteroides. El desarrollo de nuevas terapias, como los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa, han demostrado una alta efectividad en pacientes con EII refractarios al tratamiento convencional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sandborn WJ, Sartor RB. Medical Therapy or Crohn's disease. *Kirsner's Inflammatory bowel Disease* 2004;34:531-54.
2. Hanauer SB, Sandborn WJ, Ajayi F, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2478-85.
3. Marteau P, Probert CS, Lindaren S, et al. Combined oral and enema treatment with pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960-5.
4. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica P, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1111 - 1119.
5. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009;58:233-40.
6. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-16.
7. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease (Review). *Cochrane database of systematic reviews* 2005; (1), CD 003715.
8. Hanauer SB. Medical Therapy for Ulcerative colitis. *Kirsner's Inflammatory Bowel Disease* 2004;33:503-30.
9. Tremaine W, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;16(8):1509-17
10. Aberra FN, Lichtenstein GR. Review article: monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:307-19.
11. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Bianchi G, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
12. Kaniel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.
13. Van Assche G, D'Haens G, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.
14. Feagan BG, Fedorak RN, Hanauer SB, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1627-32.

NUEVAS TERAPIAS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

INTRODUCCIÓN

La era de la terapia biológica se inició en 1998 cuando se aprobó por la Food Drug Administration (FDA), el uso del primer agente biológico (Infliximab), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y posteriormente para la Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática (CUCI) en el 2006. A la fecha, se han aprobado otros dos agentes dirigidos en contra del TNF como son el adalimumab y el certolizumab pegol; y otro dirigido contra las moléculas de adhesión celular como el natalizumab para pacientes con EC y vedolizumab para CUCI y EC. La mayoría de la evidencia clínica de la utilidad de los agentes biológicos se enfoca a aquéllos dirigidos contra el TNF y recientemente en contra de las moléculas de adhesión celular. Las metas de la terapia biológica incluyen: Inducción y mantenimiento de la remisión clínica; inducción y mantenimiento en el cierre de fistulas; cicatrización de la mucosa y como ahorrador de esteroides.

La fisiopatología de la EII es compleja, esto se refleja ante la gran diversidad de mediadores que son liberados, tales como: moléculas de adhesión y reclutamiento celular (integrinas, selectinas, ICAM); factores citoprotectores (Factor de crecimiento transformante y, factor de crecimiento epidérmico y hormona del crecimiento); así como aumento en la producción citocinas pro-inflamatorias (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18) y disminución de citocinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, IL-11 e IL-13). Gracias a los avances en la fisiopatología se han desarrollado nuevos agentes biológicos. A continuación se detallan las diferentes terapias de acuerdo a su mecanismo de acción:

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

Natalizumab (Tyzabri). Anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 en contra de la 4 integrina. Inhibe la adhesión leucocitaria y su migración al tejido inflamado. Es el único agente en su tipo que fue aprobado por la Food Drug Administration en el año del 2007 para su uso en pacientes con enfermedad de Crohn refractario a tratamiento convencional así como terapia biológica anti-TNF. En el primer estudio clínico-controlado (ENACT-1) que evaluó la

eficacia y seguridad del natalizumab para la inducción y mantenimiento de la enfermedad en pacientes con EC activa. Se incluyeron 905 pacientes, aleatorizados para recibir infusión de 300mg natalizumab o placebo a las 0, 4 y 8 semanas. Las tasas de respuesta (56% vs 49%) y remisión (37% vs 30%) fueron similares en el grupo de natalizumab y placebo respectivamente. En 339 pacientes que presentaron respuesta tras la administración de las 3 primeras infusiones fueron reasignados en otro estudio (ENACT-2) para recibir la misma dosis de natalizumab o placebo, cada 4 semanas hasta la semana 56. A la semana 36 de tratamiento se observaron tasas de respuesta de 61% y 28% y de remisión 44% vs 26% en el grupo de natalizumab y placebo respectivamente. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, hay que considerar el riesgo de desarrollo de leuкоencefalopatía multifocal progresiva.

En otro estudio, 248 pacientes con EC activa fueron aleatorizados para recibir natalizumab (infusiones de 3mg/kg, 6mg/kg) o placebo. Los pacientes que recibieron infusiones de 3 y 6mg/kg tuvieron tasas de remisión y de respuesta de manera significativa en las 4, 6, 8 y 12 semanas comparados con los que recibieron placebo. El natalizumab fue bien tolerado y los anticuerpos anti-natalizumab se encontraron en el 7%. En 10 pacientes con CUCI activo que recibieron una infusión de natalizumab 3mg/kg, se observó respuesta clínica del 50% a la semana 2.

Vedolizumab. Es un anticuerpo recombinante humanizado IgG1 en contra de la 4,7 integrina. En 185 pacientes con EC activa, aleatorizados para recibir 2 diferentes infusiones intravenosas de 0.5mg/kg, 2 mg/kg MLN-02 o placebo, durante 4 semanas. Las tasas de remisión fueron significativamente altas de 36.9% en el grupo de 2mg/kg MLN-02 comparado con el 20.7% del placebo. En un estudio fase II de 29 pacientes con CUCI activo se demostró mejoría en la actividad evaluada por colonoscopía en el 60% de los casos que recibieron tratamiento intravenoso de MLN-02 a dosis de 0.5mg/kg comparado con el 25% del grupo placebo. En otro estudio de 181 pacientes aleatorizados para recibir MLN-02 a dosis de 0.5 ó 2 mg/kg o placebo, se encontró que presentaron tasas de remisión del 34% en los grupos con MLN-02 comparado con el 15% del placebo, y respuesta clínica del 66% y 33% respectivamente.

GEMINI 1 es un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo control diseñado en fases separadas de inducción y mantenimiento conducido en 211 hospitales en 34 países. En el estudio de inducción, 374 pacientes (cohorte 1) recibieron vedolizumab 300mg o placebo vía intravenosa en las semanas 0 y 2. 521 pacientes (cohorte 2) recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 con evaluación de la enfermedad en la semana 6.

En el estudio de mantenimiento se seleccionaron a los pacientes de ambas cohortes que obtuvieron respuesta con vedolizumab a la semana 6, donde posteriormente se designaron aleatoriamente para recibir vedolizumab cada 4 u 8 semanas o cambio por placebo durante 52 semanas. Se definió

respuesta a la disminución del puntaje Mayo (Clínica Mayo, rango del 0 al 12) de al menos 3 puntos. Las tasas de respuesta a la semana 6 fueron de 47.1% y 25.5% en los pacientes en el grupo de vedolizumab y placebo, respectivamente. A la semana 52, 41.8% de los pacientes que continuaron recibiendo vedolizumab cada 8 semanas y 44.8% de los pacientes que recibieron vedolizumab cada 4 semanas se encontraron en remisión clínica (Mayo ≤2, no subpuntaje >1), comparado con 15.9% de los pacientes quienes cambiaron a placebo. La frecuencia de eventos adversos fue similar en el grupo de vedolizumab y el grupo placebo. El estudio GEMINI I demostró la efectividad de vedolizumab para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI moderada a grave refractaria al tratamiento convencional y terapia anti-TNF. El estudio GEMINI 2, busca demostrar la eficacia de vedolizumab en pacientes con EC ya que su función y efectividad en esta enfermedad es desconocida.

Los resultados con vedolizumab en pacientes con EC activa demuestran que los pacientes que recibieron vedolizumab presentaron una tasa de remisión del 15% comparado al 7% ($P=0.02$) observado en vedolizumab a dosis de 300mg comparado con placebo durante la inducción (6 semanas). La fase de mantenimiento (300mg cada 4 u 8 semanas) en pacientes que respondieron a la inducción presentaron remisión de la enfermedad a la semana 52 en un 36% ($P=0.004$) y 39% ($P<0.001$) respectivamente comparado con el 22% que recibieron placebo durante esta fase.

Anti-integrina 4 oral (AJM300) en CUCI: Es una molécula pequeña oral que inhibe la integrina 4 y que fue evaluada en un estudio multicéntrico en Japón, clínico controlado y aleatorizado con placebo que incluyó a 102 pacientes con CUCI moderada. Los resultados mostraron que se observó una respuesta clínica del 62.7% vs 25.5% en el grupo con AJM300 comparado con placebo respectivamente (RM: 5.35; 95% IC: 2.23 a 12.82; $P=0.0002$). La remisión clínica en la semana 8 fue del 23.5% vs 3.9% (RM: 7.81; 95% IC: 1.64 a 37.24; $P=0.0099$) y la cicatrización de la mucosa a la semana 8 fue del 58.8% vs 29.4% (RM: 4.65; 95% IC: 1.81 a 11.90; $P=0.0014$) en el grupo AJM300 comparado con placebo respectivamente.

ISIS 2302 (Alicaforsen). La interacción de linfocitos asociados con L2 integrina o antígeno de función leucocitaria (LFA-1) y su ligando ICAM-1 es importante para el reclutamiento de leucocitos en los sitios inflamatorios. El ISIS 2302 es un oligonucléotido antisentido de 20 pares de bases, cuya función es la hibridación de la región 3' no traducida del ARN mensajero del ICAM-1. Existen 2 estudios aleatorizados, uno con 75 y otro con 299 pacientes con EC tratados con dosis de 0.5mg/kg y 2mg/kg por vía intravenosa con duración de 2 a 4 semanas, observándose 33% de remisión comparado con el 0% del grupo placebo en la semana 14. El análisis farmacocinético mostró una relación significativa entre la exposición de la droga y la respuesta, lo que sugiere que podría ser efectivo en dosis adecuadas. Estudios con dosis superiores se están llevando a cabo.

El ISIS 2302 se evaluó en 12 pacientes con CUCI y pouchitis crónica a quienes se les administró 240mg de esta droga por vía intrarectal en forma de enemas, observándose reducción significativa del índice de actividad después de 6 semanas de tratamiento, solamente en tres casos no hubo respuesta.

CITOCINAS RECOMBINANTES

Anti-interleucina 12 (IL-12): La IL-12 es clave para la diferenciación a Th1 en linfocitos T ayudadores.

Un estudio clínico controlado incluyó 79 pacientes con EC activa quienes fueron aleatorizados para recibir tratamiento subcutáneo con anti-IL12 a dosis de 1 ó 3 mg/kg o placebo; las tasas de respuesta al final del tratamiento (9 semanas) fueron del 63% (1mg), 56% (3mg) y 38% (placebo) mientras que las tasas de remisión fueron 31, 44 y 38% respectivamente con diferencias estadísticamente significativas. El grupo de 3mg mantuvo tasas del 50% en remisión y respuesta al final de las 18 semanas de seguimiento. La frecuencia de reacciones adversas fue similar en el grupo de tratamiento y placebo.

Anti-receptor de Interleucina 6 (IL-6R) o Atlizumab: Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la IL-6, debido a que es una citocina proinflamatoria, hay correlación entre su elevación sérica y el grado de actividad e inflamación de la EC. Un estudio con 36 pacientes con EC activa refractaria al tratamiento convencional fueron aleatorizados para recibir infusiones intravenosas 2 veces por semana de IL-6R (8mg/kg) o placebo durante 12 semanas. La respuesta y tasa de remisión fue del 80% en el grupo con IL-6R versus 31% del placebo ($p=0.01$).

Anticuerpo anti-CD25 o anti-receptor de interleucina 2 (IL-2): La IL-2 es producida por los linfocitos Th1 e interacciona con receptores específicos en la membrana de linfocitos T induciendo expansión clonal de células efectoras T. La administración de ciclosporina intravenosa inhibe la producción de esta citocina. Se ha demostrado que uno de los efectos principales de la IL-2 es la inducción a la resistencia por esteroides en los linfocitos T. En la actualidad se han desarrollado dos tipos de anticuerpos: daclizumab y basiliximab.

Daclizumab: Es un anticuerpo monoclonal recombinante humano del tipo IgG1 que se une con alta afinidad al receptor de la IL-2. En un estudio piloto abierto se evaluó la administración de dos infusiones de 1mg/kg en 10 pacientes con CUCI refractario a tratamiento convencional incluyendo esteroides. Se observó respuesta clínica en 8 de 10 pacientes, y el 50% continuaba en remisión a las 8 semanas de seguimiento en el grupo de tratamiento con daclizumab.

Basiliximab: Un estudio piloto abierto, no controlado evaluó la administración intravenosa de basiliximab a dosis de 40mg y se encontró remisión clínica en 9 de 10 pacientes con CUCI activo refractario a esteroides a las 8

semanas. Siete pacientes mantuvieron remisión de la enfermedad a las 24 semanas de seguimiento.

Anticuerpo anti-CD3 o Visilizumab: Es un anticuerpo humanizado dirigido contra la cadena CD3 del receptor de linfocitos T y su mecanismo de acción se basa en la inducción selectiva de apoptosis en células T activadas. En un estudio piloto fase I que incluyó 7 pacientes con CUCI grave refractario a esteroides, recibieron dos infusiones de visilizumab a dosis de 15 µg/kg. Todos los pacientes alcanzaron remisión clínica y endoscópica por varios meses y en 3 casos se pudo suspender el uso de esteroides. Las reacciones adversas reportadas fueron linfopenia y no se reportaron eventos infecciosos.

Anti-Interferón gamma (IFN-) (fontolizumab): Es un anticuerpo anti-IFN humanizado. Esta citocina incrementa la respuesta inmune mediada por Th1 y suprime la respuesta Th2. Estudios fase I/II incluyeron 28 pacientes con actividad moderada a grave de EC aleatorizados para recibir anticuerpo monoclonal anti- IFN- a diferentes dosis (0.1, 1, 4mg/kg) y placebo. Se observó respuesta dosis-dependiente, las mayores tasas de remisión fueron con la dosis más alta de hasta un 71% versus 33% del grupo placebo.

Recientemente, un estudio evaluó la eficacia y seguridad de fontolizumab en 133 pacientes con actividad moderada a grave de EC. Se observó mejoría clínica en los grupos de tratamiento que recibieron 4 ó 10 mg/kg comparado con el placebo. Aproximadamente el 50% de los pacientes recibiendo ambas dosis presentaron remisión de la enfermedad al día 45 comparado con el 14% del placebo. La droga fue bien tolerada.

Abatacept (Orencia): Es una proteína de fusión soluble que consiste en el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4) unido a la porción fracción constante modificada (dominios de la bisagra, ch2 y ch3) de la inmunoglobulina IgG1 humana. Está aprobado por la FDA para pacientes con artritis reumatoidea. Actualmente se están llevando los estudios clínico-controlados fase 3 en pacientes con CUCI y Enfermedad de Crohn.

Ustekinumab (Stelara): Es un anticuerpo monoclonal designado a unirse a la subunidad p40 de la interleucina 12 y 23. Se evaluó ustekinumab en adultos con enfermedad de Crohn con actividad moderada a grave resistente al tratamiento con anti-TNF. Durante la fase de inducción, 526 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ustekinumab intravenoso a dosis de 1, 3 ó 6 mg/Kg, respectivamente, o placebo. El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta clínica a la semana 6 fueron 36.6%, 34.1% y 39.7% para las dosis de 1, 3 y 6mg/kg de ustekinumab, respectivamente, comparado al 23.5% de los pacientes que recibió placebo ($P=0.005$ en comparación con el grupo de 6mg/kg).

La terapia de mantenimiento con ustekinumab, comparada con placebo, demostró una tasa significativamente alta de remisión clínica (41.7% vs 27.4%,

$P=0.03$) y respuesta (69.4% vs 42.5%, $P<0.001$) a las 22 semanas. Por lo que el uso de ustekinumab en pacientes con EC con actividad moderada a grave resistentes al tratamiento con anti TNF, resulta ser efectiva a comparación con placebo.

Tofacitinib: Es el primer inhibidor selectivo de la familia Janus Cinasa (Janus Kinase, JAK) probado en humanos. Posee mayor especificidad por las tirosina cinasas JAK1 y JAK3, las cuales están involucradas en la transducción de señales de diversas interleucinas como: IL 2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL-21.

En un estudio doble ciego, placebo controlado, fase II, se evaluó la eficacia de tofacitinib en 194 adultos con actividad moderada a grave en pacientes con CUCI. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a dosis de 0.5mg, 3mg, 10mg ó 15mg o placebo dos veces al día durante 8 semanas. Se obtuvo una respuesta clínica del 32%, 48%, 61% y 78% a la semana 8 en pacientes con tofacitinib a dosis de 0.5mg ($P=0.39$), 3mg ($P=0.55$), 10mg ($P=0.10$) y 15mg ($P<0.001$), respectivamente, comparado con el 42% de los pacientes que recibieron placebo.

Se obtuvo remisión clínica (definido como un puntaje mayo ≤ 2) a la semana 8 en 13%, 33%, 48%, y 41% de los pacientes que recibieron tofacitinib a dosis de 0.5mg ($P=0.76$), 3mg ($P=0.01$), 10mg ($P<0.001$) y 15mg ($P<0.001$) respectivamente, comparado con el 10% de los pacientes que recibieron placebo. Este estudio demostró que los pacientes tratados con tofacitinib, con CUCI moderada a grave, presentaron remisión clínica comparada con los pacientes que recibieron placebo.

Tralokinumab: Es un anticuerpo humanizado tipo IgG4 que inhibe selectivamente la interleucina 13 (IL-13). En un estudio Europeo multicéntrico, clínico controlado fase 2 en el cual incluyeron 111 pacientes que fueron aleatorizados a recibir tralokinumab 300mg por vía subcutánea o placebo cada 15 días por un total de 12 semanas. Los resultados mostraron que existió respuesta clínica en el 38% en el grupo con tralokinumab comparado con el 33% del placebo ($P=0.41$); la remisión clínica fue del 18% vs 6% respectivamente ($P=0.03$) y la cicatrización de la mucosa del 32% vs 20% respectivamente ($P=0.10$).

Eldelumab en CUCI: Es un anticuerpo monoclonal dirigido en contra de la quimiocina 10 (anti-IP10). En un estudio clínico controlado fase IIB en donde se incluyeron 273 pacientes con CUCI refractarios a tratamiento convencional y fueron aleatorizados a recibir tratamiento a base de eldelumab a dosis de 15 y 25 mg/kg y evaluados a la semana 11. Los resultados mostraron que la respuesta y remisión clínica no fue significativa entre los pacientes que recibieron eldelumab comparado con placebo. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

Agonistas de los receptores de PPAR gamma

Rosiglitazona: Constituye un ligando para los receptores activados de peroxisomas en proliferación (PPAR gamma) cuya función es la disminución de la inflamación a través de la inhibición del factor nuclear kappa B así como la inducción de apoptosis. Quince pacientes con actividad de leve a moderada recibieron tratamiento con rosiglitazona a dosis de 4 mg cada 12 hrs por un período de 12 semanas. El 27% presentó remisión clínica y el 20% remisión endoscópica al completar las 12 semanas de tratamiento.

FACTORES ESTIMULADORES Y CRECIMIENTO

Factor estimulador de colonias.

Inicialmente se utilizó el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF, sargramostin) a dosis de 8 µg/kg al día por 8 semanas, vía subcutánea en 15 pacientes con EC, de los cuales 12 presentaron respuesta clínica con disminución en el índice de actividad >70 puntos y 8 presentaron remisión clínica. En un caso que presentó enfermedad fistulosa, ésta se cerró por completo después de tres semanas de tratamiento.

Recientemente, un estudio clínico-controlado incluyó 124 pacientes con EC actividad de moderada a grave que fueron aleatorizados a recibir 6µg/kg/día de sargramostin o placebo por vía subcutánea durante 56 días. La respuesta clínica no fue significativamente diferente entre los grupos tratado y placebo (54% vs 44% respectivamente) al final de tratamiento. Sin embargo, la respuesta clínica y la remisión fueron mayores de manera significativa en el grupo de sargramostin comparado con placebo a los 30 y 60 días después de haber terminado el tratamiento. Se observó mejoría en la calidad de vida y los efectos adversos más frecuentes fueron reacción y hematoma en el sitio de inyección así como dolor óseo.

Factor de crecimiento epidermoide (EGF): Es un péptido mitogénico producido por las glándulas salivales y Brunner del duodeno, el cual se ha utilizado en forma tópica para la cicatrización de heridas. Se estudiaron 24 pacientes con actividad de leve a moderada con afección distal (colitis izquierda o proctitis) de CUCI, aleatorizados para recibir enemas diarios de EGF (5µg en 100mL) o placebo por 14 días. A las 2 semanas, el 83% del grupo EGF tuvo remisión comparado con el 8% del grupo placebo ($p<0.001$), el 75% de los pacientes del grupo placebo requirió tratamiento con esteroides comparado con el 33% del grupo con EGF.

TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS.

Es un tratamiento alternativo de la modulación o supresión de la respuesta inmune. Un estudio piloto fase 1 que reclutó 12 pacientes con EC refractarios o intolerantes al tratamiento incluyendo infliximab fueron sometidos a transplante autólogo de células madre hematopoyéticas. En 11 pacientes se observó remisión de la enfermedad. A los 18 meses de seguimiento, sólo un paciente presentó recaída de la enfermedad. El procedimiento fue bien tolerado.

AFERESIS

Leucoféresis: Es un procedimiento que consiste en la eliminación de leucocitos en sangre, ya sea por centrifugación o un sistema de filtración. El tiempo aproximado es de 1 a 2 horas, se realiza una o dos veces por semana con un total de 5 a 10 sesiones.

En Japón y algunos países de Europa, se ha utilizado un filtro especial (Adacolumn) para la separación selectiva de granulocitos. En un estudio aleatorizado que incluyó 69 pacientes con CUCI activo dependiente a esteroides, se observó que el 83% de los pacientes sometidos a leucoféresis presentaron remisión comparado con el 65% de aquéllos pacientes tratados solo con esteroides. En otro estudio aleatorizado y controlado de 60 pacientes con CUCI activo, se observó que los pacientes sometidos al procedimiento de aféresis llegaron a suspender el tratamiento con esteroides en el 70% de los casos.

CONCLUSIONES

El uso de nuevos tratamientos en EII estará reservado aquéllos pacientes que han fallado a tratamientos con agentes anti-TNF.

Nuevos agentes biológicos se encuentran en desarrollo y evaluación para su uso en el futuro. El tratamiento de la EII en la era de la terapia biológica tendrá que ser personalizada de acuerdo al mecanismo fisiopatológico de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Korzenik JR, Podolsky DK. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Drug Discovery* 2006; 5: 1-13.
2. Yamamoto-Furusho JK. Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:1893-6.
3. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-25.
4. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 268-76.
5. Yacyshyn BR, Chey WY, Goff J, et al. Double blind, placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforseen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 30-6.
6. Kamm MA. Biological drugs in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 80-9.
7. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin 12 antibody for active Crohn's disease. *NEJM* 2004; 351: 2069.
8. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, et al. Effective treatment of active Crohn's disease with humanized monoclonal antibody MRA to interleukin-6 receptor: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: A25.
9. Travis SPL, Yap LM, Hawkey CJ, et al. RDP-58: Novel and effective therapy for ulcerative colitis: results of parallel, prospective, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: S239.
10. Hommes D, Mikhajlova T, Stoinov S, et al. Fontilizumab (Huzaf), a humanized anti-IFN-gamma antibody, has clinical activity and excellent tolerability in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 332.
11. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JK, et al. Sargramostin for active Crohn's disease. *NEJM* 2005; 352: 2193-2205.
12. Summers RW, Elliot DF, Urban JF, et al. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 87-96.
13. Summers RW, Elliot DF, Urban JF, et al. Trichuris suis therapy in active ulcerative colitis: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 825-32.
14. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 552-63.
15. Stokkers PCF, Hommes DW. New cytokine therapeutics for inflammatory bowel disease. *Cytokine* 2004; 28: 167-73.
16. Li MC, He SS. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *W J Gastroenterol* 2004; 10: 620-5.
17. Yacyshyn BR, Chey WY, Goff J, et al. Double blind, placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforseen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 30-6.
18. Danese S, Rudzinski JC, Brandt W et al. Tralokinumab (CAT-354), an Interleukin 13 Antibody, in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Phase 2A Randomized Placebo-Controlled Study. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 Mayo 3- 6 de mayo; Chicago, Illinois. 863.
19. Sands BE, Sandborn W, Rutgeerts PJ. Efficacy of Vedolizumab Induction Therapy in Patients With Crohn's Disease Who Have Experienced Tumor Necrosis Factor Antagonist Failure or Are Tumor Necrosis Factor Antagonist Naïve. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 Mayo 3- 6 de mayo; Chicago, Illinois. 864.
20. Sandborn W, Colombel JF, Ghosh S, et al. Phase IIIB, randomized, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of induction therapy with eldelumab (Anti-IP10 antibody) in patients with active ulcerative colitis. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 Mayo 3- 6 de mayo; Chicago, Illinois. 865.
21. Watanabe M, Yoshimura N, Motoya S et al. AJM300, an Oral a4 Integrin Antagonist, for Active Ulcerative Colitis: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2A Study. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 Mayo 3- 6 de mayo; Chicago, Illinois. 370.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dr. Tomás Castillo Aguilar

Dr. Jose Luis Rodríguez Díaz

Dr. Omar Vergara Fernández

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por una inflamación inespecífica que puede afectar diferentes porciones del tubo digestivo. Dentro del espectro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se encuentran la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI). Ambos fenotipos de la EII tienen características comunes y aspectos que las distinguen una de la otra. Entre estos aspectos comunes de la EII se encuentra la frecuente necesidad de cirugía. El objetivo de este capítulo es describir los principales escenarios quirúrgicos de la EII así como las principales consideraciones a tomar en cuenta cuando se plantea una cirugía.

Colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI)

A pesar de los avances y la aplicación de las nuevas terapias médicas, la tasa de pacientes con CUCI que requiere colectomía ha permanecido constante. Aproximadamente entre del 20 al 30% de ellos requerirán tratamiento quirúrgico durante el curso de la enfermedad; el riesgo de requerir cirugía está directamente relacionado con la extensión y gravedad de la enfermedad^(1,7). En los pacientes intervenidos quirúrgicamente, la proctocolectomía representa "la cura" de la enfermedad, con una resolución en la mayoría de los síntomas, la posibilidad de dejar de tomar medicamentos y la eliminación casi total del riesgo de desarrollar una neoplasia maligna. Sin embargo la cirugía puede condicionar morbilidad así como alteraciones en la calidad de vida del paciente, por lo que en general se reserva para indicaciones precisas donde la terapia médica ha sido ineficaz, no tolerada o con alta morbilidad².

Los dos principales escenarios de la cirugía en CUCI son el escenario electivo y la cirugía de urgencia¹.

CIRUGIA ELECTIVA

Indicaciones de cirugía electiva

La indicación más frecuente de cirugía electiva es la enfermedad intratable medicamente. Dentro de este grupo de pacientes se encuentran aquellos con enfermedad leve o moderada cuyos síntomas no se han podido controlar de forma adecuada con el tratamiento médico (enfermedad refractaria), o que a pesar de una buena respuesta clínica, el paciente requiere tratamiento crónico

con morbilidad asociada excesiva (enfermedad dependiente de esteroides). También se incluye a los pacientes que no toleran los efectos adversos de la terapia médica o que no tienen apego terapéutico^(1,8).

Otras indicaciones incluye la presencia de manifestaciones extraintestinales incapacitantes. Típicamente la episcleritis, el eritema nodoso, las úlceras aftosas y la artropatía de articulaciones mayores responden de forma adecuada a la colectomía⁸. En la población pediátrica el retardo de crecimiento refractario al máximo tratamiento médico y nutricional es otra indicación de cirugía^(1,8,11). Finalmente la presencia de una displasia asociada a una lesión o masa, la displasia de alto grado y la presencia de estenosis, son indicaciones de cirugía debido al riesgo aumentado de desarrollar un carcinoma^(1,12,18).

Opciones de tratamiento quirúrgico

Proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileo-anal (IPAA). Esta cirugía consiste en la resección de todo el colon y recto, realizando una "bolsa" o "reservorio" con los últimos 15-20 cms de intestino delgado, el cual se anastomosa con el ano. Es el procedimiento realizado más frecuentemente para pacientes con CUCI que requieren cirugía electiva⁸. Es un procedimiento seguro con una morbilidad asociada del 19 al 27% y una mortalidad que varía del 0.2 al 0.4%^{8, 19-25}. Varios estudios han demostrado resultados en calidad de vida comparables con la población general²⁴⁻²⁷, sin embargo otros autores han reportado resultados menos alentadores con el 60% de los pacientes presentando más de 8 evacuaciones al día, el 55% algunos episodios de incontinencia y un 50% manchado nocturno^(22,28,29). La selección de los pacientes es muy importante y se deben considerar factores como la continencia fecal, las comorbilidades, la edad y los deseos de fertilidad en mujeres de edad reproductiva⁸.

La edad per se no es una contraindicación para la realización de este procedimiento. Por un lado, se han reportado resultados funcionales inferiores en pacientes mayores de 65 años, así como una mayor tasa de complicaciones crónicas (pouchitis, estenosis de la anastomosis)⁽³⁰⁻³²⁾. Sin embargo, el procedimiento ha demostrado ser seguro y eficaz en este grupo etario, mejorando la calidad de vida^{33,34}. Por lo tanto la IPAA puede realizarse en pacientes mayores bien seleccionados (sin comorbilidades graves, motivados, con buena salud mental y sin incontinencia)^(8,35).

Otros aspectos a considerar de esta operación son los posibles efectos negativos en la función sexual y en la fertilidad⁸. Varios estudios han demostrado que las tasas de infertilidad oscilan del 38% al 64%^(27,36,41). Waljee y cols., en un meta-análisis demostraron un incremento de tres veces en la tasa de infertilidad en mujeres con CUCI tratadas con IPAA, comparado con controles sanas o con pacientes con CUCI sin cirugía⁴¹. La etiología de esta infertilidad parece deberse a una mayor formación de adherencias pélvicas que condicionan oclusión de las trompas de falopio. El componente más importante parece ser la proctectomía y no la construcción del reservorio, ya que las tasas de infertilidad después de una proctocolectomía con ileostomía terminal comparada

con una proctocolectomía restaurativa son las mismas; la colectomía total con anastomosis ileo-rectal no se ha asociado a un deterioro en la fertilidad^[42,43]. El uso de la laparoscopía ha demostrado disminuir la formación de adherencias pélvicas. Una posibilidad para disminuir las tasas de infertilidad es realizar esta cirugía por vía laparoscópica, ya que este abordaje se ha asociado con tasas de fecundidad hasta del 73%^[44,45]. Por otro lado, no se ha demostrado que la realización de IPAA se asocie a una mayor morbilidad materno-fetal, y además el parto vaginal no está contraindicado. Las alteraciones funcionales (mayor frecuencia fecal y uso de toallas sanitarias) habitualmente mejoran seis meses después del parto^[27, 46-51].

Los resultados de la IPAA en relación a la función sexual en ambos géneros han sido controvertidos, con algunos reportes de mejoría y otros de deterioro. Por todo lo anterior, los pacientes que se someten a una IPAA deben recibir una asesoría sobre un posible deterioro en la función sexual y en la fertilidad⁸. En cuanto a cuestiones quirúrgicas de la IPAA, algunos aspectos importantes a discutir son el uso de la laparoscopía, las configuraciones de los reservorios, la realización de la mucosectomía, así como el uso de una ileostomía de protección. La realización de una IPAA por vía laparoscópica es una operación técnicamente demandante y se ha asociado a un mayor tiempo quirúrgico.

Las ventajas de esta técnica son una mejor cosmesis (y vale la pena enfatizar que un grupo importante de estas pacientes son mujeres jóvenes), menor formación de adherencias (con una posible disminución en los cuadros de oclusión intestinal a corto y mediano plazo, así como las ventajas ya comentadas en la fertilidad) y un menor intervalo para el cierre de las ileostomías en asa. La morbilidad, estancia hospitalaria, readmisión hospitalaria, reoperaciones y mortalidad son similares entre el abordaje laparoscópico y la cirugía abierta. Algunos estudios también han observado una mejoría en los resultados funcionales, menor escurrimento nocturno y un menor uso de apósticos protectores después de este abordaje comparado con la cirugía abierta⁽⁵²⁻⁵⁵⁾.

La anastomosis ileo-anal del IPAA puede realizarse manual con mucosectomía o mecánica con técnica de doble engrapado. La técnica de doble engrapado tiene como ventajas mayor rapidez, menor tensión en la anastomosis, menor daño del esfínter, y mejor preservación de la zona de transición de la mucosa anal ampliamente inervada, lo cual podría relacionarse con mejores resultados funcionales. La realización de una mucosectomía se justifica porque con esta técnica se elimina todo el tejido enfermo, con una ventaja teórica en términos de curación de la enfermedad y del riesgo oncológico. Sin embargo ambas técnicas son aceptables y han demostrado ser comparables en términos de morbilidad y resultados funcionales. La técnica de doble engrapado es la más utilizada en los centros especializados⁽⁵⁶⁻⁶²⁾.

El reservorio ileal puede realizarse en forma de "J", "S", "H" o "W". En general se han comparado más las configuraciones en "J" y en "W" encontrando resultados similares en términos de la frecuencia en las evacuaciones, incontinencia fecal, urgencia, manchado o escurrimento, y uso de medica-

mentos antidiarréicos^(63,64). Cuando por tensión es difícil descender el reservorio hacia el ano al momento de hacer la anastomosis, la configuración en "S" proporciona una longitud adicional de 2 a 4 cm, sin embargo, este tipo de reservorio se ha asociado a síntomas de defecación obstruida cuando el asa eferente es muy larga⁶⁵. La mayoría de los centros de referencia realizan los reservorios en "J".

La mayoría de los centros especializados realizan esta cirugía en "dos tiempos", utilizando una ileostomía en asa derivativa de forma temporal, para proteger el nuevo reservorio y la anastomosis ileo-anal 8. Se ha demostrado que la cirugía en "dos tiempos" es más segura en términos de complicaciones sépticas (fugas de anastomosis, sepsis pélvica, reoperaciones)⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾; sin embargo algunos grupos proponen la cirugía en "un tiempo" en pacientes bien seleccionados (jóvenes, sin obesidad, sin comorbilidades, sin complicaciones durante la cirugía, dosis bajas de esteroides) argumentando la ventaja de un procedimiento quirúrgico menos, el cual no está exento de morbilidad⁽⁷⁰⁻⁷⁶⁾. La práctica en nuestro instituto es realizar esta cirugía en "dos tiempos".

A largo plazo la complicación más frecuente de la IPAA es un proceso inflamatorio inespecífico del reservorio que se conoce como "pouchitis", término derivado de la palabra en inglés para referirse al reservorio (pouch)⁸. La "pouchitis" se presenta hasta en un 50% de los casos¹. La etiología se desconoce, sin embargo se ha sugerido como posible causa una respuesta inmune hacia la flora bacteriana del reservorio así como un sobre crecimiento bacteriano⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾. La presencia de manifestaciones extraintestinales de CUCI, específicamente la colangitis esclerosante, se ha asociado a una mayor incidencia de "pouchitis" al igual que la inflamación del íleon de forma retrógrada ("back wash"). La "pouchitis" se caracteriza clínicamente por dolor abdominal tipo cólico de predominio en hipogastrio, fiebre, aumento de la frecuencia de las evacuaciones fecales. El diagnóstico idealmente debe corroborarse con una confirmación endoscópica y patológica (biopsia de la mucosa)^(81,82). El tratamiento se fundamenta en antibióticos sistémicos habitualmente administrados vía oral de forma ambulatoria como el metronidazol y el ciprofloxacino⁸. Los probióticos se han utilizado como una medida para mantener la remisión tras un tratamiento exitoso⁸³. En casos refractarios a antibióticos se puede utilizar enemas de budesonida. Casos muy graves y refractarios a otras medidas pueden requerir el desmantelamiento del reservorio^(84,85).

A pesar de un manejo adecuado las recurrencias son frecuentes, y alrededor del 5 al 20% de los casos se vuelven crónicos requiriendo un tratamiento continuo^(84,85). Para realizar esta operación el paciente debe de recibir la menor dosis de esteroide posible, aunque no se conoce exactamente el intervalo ideal sin esteroide antes de realizarla. Esté bien demostrado un aumento de complicaciones posoperatorias con el uso de dosis medias y altas de esteroides de forma preoperatoria⁽⁸⁶⁻⁹⁰⁾. Algunos estudios también han demostrado un aumento en el número de complicaciones posoperatorias en pacientes que recibieron infliximab antes de la cirugía⁽⁹¹⁻⁹⁵⁾.

Proctocolectomía con ileostomía terminal

Puede considerarse el procedimiento de elección para aquellos pacientes que no son candidatos a una IPAA, es decir, aquellos con incontinencia fecal previa, con comorbilidad importante, con la presencia de cáncer de recto e involucro del esfínter, o con una pobre reserva fisiológica^(1,8,96). Si la experiencia es adecuada, esta cirugía puede realizarse de forma laparoscópica⁹⁷. Las complicaciones más frecuentes son las asociadas a la ileostomía como la estenosis o el prollapso⁹⁸. Otras complicaciones incluyen oclusión intestinal, fistulas enterocutáneas, disfunción vesical, disfunción sexual e infertilidad^(99,100). Sin embargo, se ha demostrado que las complicaciones de esta cirugía son menores que la IPAA¹⁰¹.

Proctocolectomía con ileostomía continente

La ileostomía continente tipo "Koch" consiste en la construcción de un reservorio con íleon terminal, invaginando la porción más distal hacia el reservorio para formar una válvula. Este procedimiento es una alternativa para pacientes motivados, que no son candidatos a una IPAA, que tuvieron falla en la cirugía inicial o que no están satisfechos con la función de la ileostomía terminal^(1,8,102,103). Actualmente se realiza rara vez debido a que es un procedimiento con una alta tasa de complicaciones¹⁰⁴. Las complicaciones tempranas se presentan del 25 al 35% (fugas intestinales, necrosis del estoma, fistulas, oclusión intestinal)^(102,105,106).

Las complicaciones tardías se presentan hasta en un 60% y están relacionadas a la disfunción del mecanismo de válvula (incontinencia, obstrucción intestinal)¹⁰². Las tasas de pérdida del reservorio son menores si se construye la ileostomía continente desde la primera cirugía (23%)^(107,108). Sin embargo, la calidad de vida de los pacientes que logran preservar la ileostomía continente parece ser similar a aquellos con IPAA^(102,104,109).

Colectomía subtotal con anastomosis íleo-rectal

Es un procedimiento técnicamente más sencillo que la IPAA, sin embargo, no es curativo, presenta riesgo de exacerbaciones y la posibilidad de carcinoma^(8,35). Se requiere un recto sin actividad para garantizar una anastomosis segura⁸. La presencia de actividad rectal, una disminución en la distensibilidad rectal, la displasia o el carcinoma potencialmente curable son contraindicaciones para este procedimiento⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾. La tasa de "falla" con esta cirugía (necesidad de completar la proctectomía) se han reportado hasta del 53%, a pesar que el riesgo de carcinoma no es muy alto (0-8%)⁽¹¹⁴⁻¹²⁰⁾. Por lo anterior sólo pacientes muy seleccionados se benefician de este procedimiento como mujeres en edad fértil que desean evitar la IPAA, adultos mayores que no son candidatos a una IPAA, así como pacientes con carcinoma de colon metastásico que no desean un estoma definitivo⁸.

CIRUGÍA DE URGENCIA

Indicaciones de cirugía de urgencia

Las indicaciones de cirugía de urgencia en CUCI incluyen megacolon tóxico,

perforación colónica y colitis grave refractaria a esteroides¹. La presencia de perforación colónica ya sea libre o contenida es una indicación absoluta de cirugía de urgencia; ésta debe realizarse con la menor demora posible. La mortalidad reportada en este escenario oscila del 27 al 57%, tanto el retraso en el manejo quirúrgico como el desarrollo de fallas orgánicas aumenta la tasa de mortalidad hasta el 80%⁽¹²¹⁻¹²⁴⁾. La presencia de irritación peritoneal, la dilatación progresiva del colon, la neumatosis colónica, así como el deterioro general del paciente son signos sugestivos de una perforación colónica. Sin embargo, muchos de estos signos pueden estar disminuidos debido al manejo médico^(122,125,126). El megacolon tóxico se define como un colon transverso mayor de 6 cm con manifestaciones de toxicidad sistémica (fiebre, taquicardia y leucocitosis). Este escenario también es indicación de cirugía^(1,127). Cabe mencionar que se puede presentar un colon tóxico sin megacolon.

El escenario más controvertido para la realización de una cirugía de urgencia es la actividad grave que no mejora con el tratamiento médico. La actividad grave se define por la presencia de más de seis evacuaciones sanguinolentas al día, taquicardia (> 90 latidos por minuto), fiebre ($> 37.8^{\circ}\text{C}$), anemia (hemoglobina $< 10.5 \text{ g/dl}$ ó $< 75\%$ de la basal) y aumento en la velocidad de sedimentación globular ($> 30 \text{ mm/h}$)^{1,35}. Estos pacientes deben ser hospitalizados y una vez confirmado el diagnóstico, iniciar tratamiento con esteroides intravenosos (hidrocortisona, metilprednisolona)^(35,128,129). Los pacientes que en un periodo de 48 a 96 horas no mejoran deben de recibir un tratamiento de segunda línea, el cual incluyen un medicamento anti-TNF (factor de necrosis tumoral) o la ciclosporina⁸. No se ha podido establecer la superioridad de una terapia de "segunda línea" sobre la otra, y tanto los medicamentos anti-TNF (infliximab, adalimumab) como la ciclosporina son eficaces para lograr la remisión después de la falla a los esteroides.

Sin embargo, un gran porcentaje de estos pacientes termina en una colectomía, además estos medicamentos se han asociado a un aumento en las complicaciones infecciosas⁽¹³⁰⁻¹⁴²⁾. La decisión de qué terapia de segunda línea utilizar depende de la disponibilidad de la misma, los costos y la experiencia local, tomando en cuenta que el retraso en la cirugía se asocia a un aumento en la morbilidad^(143,144). Si se toma la decisión de una terapia médica de segunda línea, esta no debe exceder más de 5 a 7 días, y en caso de no haber una adecuada respuesta, se debe de proceder con la cirugía^(131,139,140).

OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Colectomía subtotal con ileostomía terminal

Los objetivos de la cirugía de urgencia son eliminar la mayoría del tejido enfermo y restablecer la salud general del paciente, conservando las opciones de reconstrucción y restablecimiento del tránsito gastrointestinal^(8,145). La colectomía subtotal que consiste en resecar todo el colon dejando únicamente el recto (con o sin el tercio distal del sigma) y realizando una ileostomía terminal, es la mejor opción en este escenario¹. Es un procedimiento seguro, eficaz y con baja mortalidad en ausencia de perforación colónica⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁹⁾. Esta cirugía

puede realizarse de forma laparoscópica en centros especializados donde se cuente con la experiencia suficiente y en pacientes sin fallas orgánicas¹⁵⁰⁻¹⁵². El muñón rectal puede manejarse con cierre primario (bolsa de Hartmann), ya sea intrabdominal o extrafacial (subcutáneo), o puede dejarse como una fistula mucosa. El manejo extrafacial del muñón disminuye la posibilidad de sepsis pélvica y facilita la disección del muñón al completar la proctectomía en la siguiente operación.

Alternativamente, un drenaje transanal del muñón con una sonda puede disminuir el riesgo de dehiscencia del muñón^{153,154}. Desde el punto de vista técnico hay que preservar los vasos ileocólicos, respetar los vasos mesentéricos inferiores, cortar el íleon terminal hasta su cercanía con la válvula ileocecal y no disecar el espacio presacro, todo lo anterior con el objetivo de facilitar la proctectomía y la construcción del reservorio en la cirugía subsecuente¹. La resección injustificada de íleon terminal u otro segmento del intestino delgado durante la primera cirugía, puede poner en riesgo la creación de un reservorio en el siguiente tiempo quirúrgico. Si bien es cierto que no se conoce el tiempo ideal para la realización de la siguiente cirugía, se sugiere esperar al menos seis¹⁵⁵.

ENFERMEDAD DE CROHN

A diferencia de la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn puede ocurrir en cualquier segmento del tracto gastrointestinal. En esta enfermedad, la cirugía no es curativa. Además el curso de la enfermedad se caracteriza por remisiones y recurrencias^{156,157}. Por lo anterior el papel de la cirugía se reserva para casos sintomáticos refractarios a tratamiento médico o en casos complicados como son el retardo del crecimiento en niños, perforación intestinal, hemorragia masiva, abscesos, fistulas, estenosis y carcinoma¹⁵⁸. Hasta el 90% de los pacientes llegan a requerir algún tipo de cirugía durante el curso de la enfermedad¹⁵⁹. La enfermedad de Crohn se puede clasificar según el sitio afectado como ileocecal (50%), ileal (30%), colónica (20%), perianal (30%), tracto gastrointestinal proximal; así como según el fenotipo en fistular, estenosante y no fistular/no estenosante (clasificación de Viena)¹⁶⁰⁻¹⁶². Para mejor entendimiento presentaremos el tratamiento quirúrgico según el sitio afectado del tracto gastrointestinal.

CROHN PERIANAL

Hasta el 90% de los pacientes presentan manifestaciones perianales durante el transcurso de su vida, aunque sólo de un 10 a un 15% las presentan de forma aislada, siendo más comunes en los pacientes con enfermedad colónica y rectal¹⁶³⁻¹⁶⁶. Las principales manifestaciones de la enfermedad de Crohn perianal incluyen los colgajos cutáneos, abscesos recurrentes, fistulas complejas, fisuras y estenosis^{157,167-169}. Existen dos tipos de colgajos cutáneos anales, ambos pueden dar sintomatología como prurito y dificultad en la higiene. El primer tipo se describe como grande, azulado e indurado, y que se vuelve doloroso durante las exacerbaciones de la enfermedad; estos no deben de ser

resecados debido a malos resultados como falta en la cicatrización y estenosis anal. El otro tipo de colgajo se conoce como "oreja de elefante", también es grande, pero plano y no doloroso; estos colgajos pueden resecarse si son muy sintomáticos^{167,168}.

Las fisuras anales en los pacientes con enfermedad de Crohn representan un escenario complejo. Las fisuras pueden ser típicas o atípicas (múltiples, profundas, fuera de la línea media)¹⁵⁷. Las fisuras atípicas están en relación con la actividad de la enfermedad y se resuelven hasta en un 80% con una terapia médica específica (anti-TNF, azatioprina)¹⁷⁰. Las fisuras típicas igualmente deben de tratarse de forma inicial médica al igual que en pacientes sin enfermedad inflamatoria¹⁵⁷. El tratamiento quirúrgico con una esfinterotomía lateral interna no está contraindicado en las fisuras típicas y se han reportado tasas de éxito del 67 al 88%; sin embargo los pacientes deben estar bien seleccionados con la menor "actividad" posible de la enfermedad^{157,171,172}. La longitud de la esfinterotomía debe ser muy limitada. Debido a la alta frecuencia de abscesos perianales, es muy importante tener un umbral bajo para una exploración anal bajo anestesia cuando el principal síntoma de la fisura es el dolor¹⁷³. Del 50 al 60% de los pacientes con Crohn perianal presentan abscesos anales al menos una vez durante el curso de la enfermedad¹⁷⁴. El tratamiento consiste en el drenaje, pero en el caso de asociarse a una fistula, muchas veces requiere la colocación de un setón dependiendo del involucro del esfínter anal. El objetivo fundamental es asegurar un adecuado control del proceso séptico anal¹⁵⁷. Hasta el 60 % de los pacientes llegan a presentar un nuevo absceso en el transcurso de 2 años¹⁷⁵.

Las fistulas anales representan uno de los escenarios de más difícil manejo. Debido a la naturaleza inflamatoria y recurrente de la enfermedad de Crohn, las fistulas suelen ser altas con múltiples trayectos, con un importante involucro de los esfínteres, con orificios primarios múltiples, por arriba de la línea dentada, y generalmente están asociadas a proctitis¹⁵⁷. El fundamento terapéutico es similar a los pacientes sin enfermedad de Crohn, siendo la relación con los esfínteres lo que dicta el manejo (fistulas simples o complejas). Hay que tomar en cuenta la posibilidad de una menor distensibilidad rectal, la presencia de proctitis y la coexistencia de diarrea, estos factores pueden afectar la cicatrización y favorecer el desarrollo de incontinencia fecal¹⁵⁷. Por lo anterior, en ausencia de proctitis, las fistulas simples pueden tratarse con fistulotomía¹⁷⁴. Para las fistulas complejas es recomendable una evaluación con resonancia magnética o ultrasonido endo-anal¹⁷⁶.

Dentro de las opciones quirúrgicas se encuentra el avance de colgajo endo-rectal, el cual ha demostrado tasas de éxito hasta del 70% con seguimientos de 1 a 2 años. Para lograr esta tasa de éxito es indispensable un adecuado control de la actividad de la enfermedad incluyendo la enfermedad a otros niveles del tracto gastrointestinal¹⁷⁷. También han sido evaluados el uso de tapones de fibrina (Surgisis®), así como la ligadura interesfintérica del trayecto fistuloso (LIFT) pero con menos reportes al respecto^{178,179}. Igualmente se sugiere el uso liberal de setones de drenaje ante la presencia de proctitis¹⁵⁶. El tratamien-

to médico con anti-TNF reporta tasas de éxito alrededor del 70%¹⁷⁰. A pesar de los tratamientos anteriores, sigue siendo necesaria en algunos casos la construcción de una estoma definitiva o una protectomía¹⁸⁰. Las fístulas recto-vaginales y ano-vaginales son también de una alta dificultad terapéutica en pacientes con enfermedad de Crohn. El primer paso es asegurar el control de la sepsis¹⁵⁷. El tratamiento médico debe instituirse con el objetivo de controlar la proctitis, sin embargo se ha reportado la resolución de la fístula con el uso de medicamentos anti-TNF con tasas de éxito menores del 45%⁽¹⁸¹⁻¹⁸³⁾. Una vez controlada la sepsis es posible intentar un procedimiento quirúrgico. El avance de colgajo endo-rectal, con o sin un estoma derivativo, es la opción de tratamiento más citada, con tasas de éxito hasta del 54%¹⁵⁷. De forma general, los resultados quirúrgicos son inferiores a los encontrados en pacientes sin enfermedad de Crohn, por lo que es muy importante una adecuada selección y valoración de los pacientes⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾.

Otra de las manifestaciones del Crohn son las estenosis ano-rectales. Debido a la naturaleza inflamatoria de esta enfermedad, las estenosis suelen ser muy sintomáticas. Las dos variables más importantes a considerar para la terapéutica son la localización de la estenosis y la presencia de proctitis¹⁵⁶. En ausencia de proctitis, las estenosis bajas (anales) pueden ser resueltas de forma adecuada con dilataciones bajo sedación¹⁸⁷. Las estenosis más proximales (rectales) también son susceptibles de dilatación, pero con mayor frecuencia requieren una resección anterior baja con colo-ano anastomosis, siempre y cuando no exista una proctitis activa^(187,188). Las estenosis asociadas a proctitis deben recibir tratamiento médico inicialmente. En el caso que no se resuelva la proctitis, se puede realizar una proctectomía con colostomía terminal^(187,189).

Aunque es poco frecuente, los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma o carcinoma epidermoide, ya sea en un trayecto fistuloso anal o en el muñón rectal desfuncionalizado⁽¹⁹⁰⁻¹⁹²⁾. Por lo anterior se recomienda tener un alto índice de sospecha ante cambios sutiles en la sintomatología y un umbral bajo para realizar una exploración anal bajo anestesia con biopsias. Igualmente se recomienda escrutinio con proctoscopía anual a partir de los 15 años del inicio de la enfermedad en pacientes con manifestaciones ano-rectales, colitis extensa, estenosis ano-rectal, un muñón rectal desfuncionalizado y colangitis esclerosante asociada¹⁹³. Se ha observado en diversos estudios que el control de la actividad de la enfermedad de Crohn en el colon, íleon o intestino delgado proximal, disminuye las manifestaciones ano-rectales¹⁹⁴. Por lo tanto es recomendable la búsqueda intencionada de actividad en otra parte del tubo digestivo¹⁵⁷.

ENFERMEDAD DE CROHN INTESTINAL Y COLÓNICO

Los siguientes fundamentos aplican a todos los procedimientos quirúrgicos que involucren el intestino en pacientes con enfermedad de Crohn:

1. La nutrición debe ser optimizada de manera preoperatoria^(195,196).
2. En el escenario electivo debe realizarse un abordaje completo del intestino que incluya panendoscopía, colonoscopía y enterografía por tomografía⁽¹⁹⁷⁻¹⁹⁹⁾.

3. Considerar el abordaje laparoscópico^(200,201).
4. Resecar sólo el intestino enfermo. En una fístula entérica interna, el intestino “no enfermo” involucrado debe repararse de forma primaria sin resección, con excepción del involucro del borde mesentérico donde es más probable que se requiera de resección para lograr una reparación segura²⁰².
5. Los márgenes de resección deben incluir 2 cm. de intestino macroscópicamente sano²⁰³.
6. El uso de esteroides (>10 mg de prednisona por 4 semanas) y la presencia de abscesos aumentan la tasa de fugas de anastomosis²⁰⁴. El papel de los anti-TNF sobre la tasa de fugas es controvertido⁽²⁰⁵⁻²⁰⁸⁾.

ENFERMEDAD DE CROHN FISTULAR

Esta puede manifestarse como una perforación libre, abscesos o fístulas entéricas (internas y externas)^(158,209). La perforación libre representa del 1 al 16% de las indicaciones de cirugía en enfermedad de Crohn⁽²¹⁰⁻²¹⁵⁾. El tratamiento debe consistir en una cirugía de urgencia con la resección del segmento involucrado, realizando un estoma terminal o una anastomosis, dependiendo de los hallazgos perioperatorios y las condiciones generales del paciente^(211,213-218). En algunas ocasiones la perforación intestinal logra contenerse en estructuras adyacentes y se presenta como un absceso. Estos abscesos pueden ser entero-parietales, inter-asa, intra-mesentéricos o retroperitoneales^(158,209). El mejor tratamiento consiste en el control de la sepsis con antibióticos sistémicos y el drenaje percutáneo, sobre todo en abscesos mayores de 5 cm.

Este abordaje se asocia a un menor desarrollo de fístulas entero-cutáneas y muchas veces no es necesaria una cirugía subsecuente⁽²¹⁹⁻²²⁵⁾. De no lograrse el control de la sepsis con antibióticos y el drenaje percutáneo, la siguiente opción es la cirugía. Sin embargo, durante la cirugía casi siempre se requiere la resección del segmento intestinal “enfermo”, así como otros segmentos no enfermos que también están involucrados, aumentando así el riesgo de intestino corto^(222,224,225).

Las fístulas internas asintomáticas no requieren tratamiento¹⁵⁶. En los casos asociados a manifestaciones sépticas, ya sea de forma local o sistémica, el tratamiento inicial es conservador con antibióticos de amplio espectro, reservando la resección para la sepsis refractaria²²⁶. Otra indicación de resección quirúrgica es la diarrea crónica causada por la fístula interna (entero-duodenales, entero-colónicas)^(156,158). Es importante tratar de resecar sólo el segmento involucrado y realizar el cierre primario en el segmento “no inflamado”, para poder preservar la mayor cantidad de intestino posible. Lo anterior aplica para fístulas entero-enterales, entero-colónicas, entero-duodenales, entero-vesicales y entero-ureterales¹⁵⁶. Las fístulas entero-cutáneas deben manejarse de forma inicial con el control adecuado de la sepsis, optimización del estado nutricional y el manejo local del orificio cutáneo²²⁷. El tratamiento de primera línea es médico ya sea con antibióticos, azatioprina, mercaptopurina o infliximab⁽²²⁸⁻²³¹⁾. La cirugía se reserva en los casos refractarios, siguiendo el mismo principio de preservar intestino sano¹⁵⁸.

Enfermedad de Crohn con estenosis

La incidencia de lesiones fibrosas y con estenosis aumenta con la duración de la enfermedad de Crohn, y se presenta más frecuentemente en pacientes con manifestaciones gastrointestinales altas^(232,233). La cirugía debe realizarse en aquellos pacientes con síntomas obstructivos que no responden al manejo médico inicial (esteroides sistémicos) y en aquellos pacientes con síntomas obstructivos con ausencia de signos de inflamación (PCR normal)^(158,209). Los estudios de imagen juegan un papel importante en establecer el sitio de la estenosis, el grado de inflamación presente, así como para descartar estrecheces distales que puedan poner en riesgo una anastomosis. Los estudios más utilizados son la enterografía con tomografía computada o con resonancia magnética. Esta última permite distinguir mejor el componente inflamatorio en el sitio de estenosis⁽²³⁴⁻²³⁷⁾.

La resección es el procedimiento de elección en los pacientes con enfermedad ileocecal aislada. Esta debe incluir únicamente el intestino macroscópicamente enfermo con márgenes sanos de 2 cm. Igualmente es el procedimiento de elección en las estenosis del colon y el recto²⁰⁹. Se ha demostrado que no existe un mayor riesgo de recurrencia si en los márgenes quirúrgicos hay evidencia microscópica de enfermedad²⁰³. No es prohibitivo realizar una anastomosis primaria en estos pacientes. Sin embargo se deben de tomar en cuenta otros factores como el uso crónico de esteroides, el estado nutricional, hipoalbuminemia, anemia, cirugía de urgencia e infecciones abdominales activas (abcesos, fístula) al momento de decidir la realización de una anastomosis¹⁵⁸. La mayoría de los centros prefieren realizar una anastomosis mecánicas del tipo latero-lateral (termino-terminal funcional) debido a que se ha demostrado una menor tasa de fugas en el escenario de la enfermedad de Crohn^(238,239). El papel de los inmunomoduladores (azatioprina) así como de los anti-TNF (infliximab) como factores de riesgo para fugas de anastomosis no se ha podido establecer de forma clara⁽²⁰⁵⁻²⁰⁸⁾. En la enfermedad de Crohn no se recomienda la realización de IPAA debido a las altas tasas de morbilidad y fallas del reservorio hasta del 50%⁽²⁴⁰⁻²⁴⁵⁾. Tampoco se recomienda la realización de ileostomías continentales²⁴⁶. La derivación gastrointestinal (bypass) ha caído en desuso excepto en los casos de estenosis duodenales, donde ofrece mejores resultados en términos de morbilidad, comparada con la resección¹⁵⁶.

La mayoría de los pacientes con Crohn del intestino delgado tiene afección ileal distal aislada. Sin embargo algunos presentan un fenotipo más complejo con afecciones yeyunales e ileales difusas, estos pacientes responden con menor frecuencia al tratamiento médico y se encuentran en mayor riesgo de intestino corto con el tratamiento quirúrgico. Estos pacientes son el grupo que más se beneficia de las técnicas de estenoplastía¹⁵⁶. Las estenoplastías están indicadas también en pacientes con resecciones previas múltiples o extensas, recurrencia temprana tras la resección (<1 año) y en las estenosis de anastomosis²³¹. Esta técnica se contraindica en perforación, enfermedad fistular, desnutrición, estenosis cercana a un segmento que va a ser resecado, múltiples estenosis en un segmento corto de intestino delgado y estenosis colónicas (por el riesgo de carcinoma)^(156,209).

Existen tres técnicas principales de estenoplastía que se eligen de acuerdo a la longitud de la estenosis¹⁵⁶. Para estenosis menores de 10 cm la técnica de Heineke-Mikulicz es la indicada. Esta técnica consiste en una enterotomía longitudinal sobre la estenosis en el borde anti-mesentérico, extendiendo la enterotomía 2 cm proximales y 2 cm distales; la enterotomía se repara con un cierre en sentido transverso aumentando así la luz intestinal¹⁵⁶. Para estenosis de 10 a 25 cm se indica la técnica de Finney. Esta técnica consiste en doblar el intestino en forma de "U" y realizar una enterotomía a lo largo de la estenosis en el borde anti-mesentérico, para luego realizar una anastomosis entre las caras anterior y posterior de la enterotomía¹⁵⁶. En estenosis mayores de 25 cm, esta técnica se complica de forma frecuente con un síndrome de asa ciega asociado a sobrecrecimiento bacteriano¹⁵⁶.

En estenosis mayores de 25 cm se indica la técnica de Michelassi que consiste en realizar una sección completa justo a la mitad de las estenosis para luego realizar una anastomosis latero-lateral de forma isoperistáltica entre los dos segmentos de intestino resultantes^(248,249). Las complicaciones sépticas en las estenoplastías (fugas, fístulas, abscesos) son de un 4% aproximadamente. Los principales factores de riesgo para estas complicaciones son similares a los descritos para las resecciones intestinales (hipoalbuminemia, cirugía de urgencia, infección, etc.)²⁵⁰. El riesgo de un adenocarcinoma es bajo (0.2%), sin embargo debe tenerse en cuenta ante hallazgos "sospechosos" como la presencia de masas o úlceras, debiendo realizarse en estos casos biopsias transoperatorias¹⁵⁶. En estenosis accesibles de forma endoscópica, con una longitud menor a 4 cm, debe considerarse la dilatación neumática como una alternativa. Este procedimiento ha demostrado una eficacia de hasta el 80% con una morbilidad del 2%⁽²⁵¹⁻²⁵³⁾. Es especialmente útil en anastomosis ileocolónicas previas²⁰⁹.

Otras indicaciones de cirugía en enfermedad de Crohn

Al igual que en la colitis ulcerativa, en la enfermedad de Crohn con manifestaciones únicamente inflamatorias (enteritis, enterocolitis), la cirugía está indicada de forma electiva cuando existe una pobre respuesta al tratamiento médico, cuando se presenta morbilidad asociada al mismo o cuando existe una falta de apego a éste¹⁵⁸. También está indicada la cirugía electiva en niños con retardo del crecimiento^(254,255).

La resección quirúrgica está indicada para controlar las manifestaciones extra-intestinales que se sabe, llevan un curso paralelo con las manifestaciones intestinales y que no responden al tratamiento médico. Estas manifestaciones extraintestinales incluyen el eritema nodoso, úlceras aftosas orales, episcleritis y artritis periférica^(256,257). La presencia de carcinoma, displasia asociada a lesiones o masas, y las displasias de alto grado en el colon o recto son indicaciones de resección quirúrgica, pero a diferencia de la colitis ulcerativa, la extensión de la resección es controversial pudiendo realizarse proctocolectomía con ileostomía terminal o resecciones segmentarias^(158,258). Así mismo las indicaciones de cirugía de urgencias son similares a la colitis ulcerativa consistiendo en colitis grave refractaria al tratamiento médico, megacolon tóxico y colitis complicada con perforación. En este escenario se indica una colectomía subtotal²⁵⁹.

Indicadores pronósticos y recurrencia en enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una entidad heterogénea en la que algunos pacientes siguen un curso muy favorable ante el tratamiento inicial y otros se manifiestan con una enfermedad más “agresiva”, sin respuesta al tratamiento o con remisiones breves²⁶⁰. Se han identificado algunos factores que se han demostrado como predictores de una enfermedad más agresiva o de peor pronóstico. Entre estos se encuentran la edad menor de 40 años al diagnóstico, la enfermedad perianal, la necesidad de tratamiento con esteroides de forma inicial y la presencia de úlceras profundas y extensas en la evaluación endoscópica^(261,262). También se han identificado factores que predicen la necesidad de cirugía. Entre estos se encuentran la presencia de enfermedad extracolónica, enfermedad fistulizante, tabaquismo, género masculino, tratamiento inicial con esteroides, úlceras profundas y extensas, y ciertas mutaciones genéticas (Nod2/CARD15)^(263,264). La precisión con la que estos parámetros clínicos predicen el comportamiento de la enfermedad es bastante limitada²⁰⁹. Diversos marcadores como la proteína C reactiva, la lactoferrina y calprotectina en heces fecales, así como algunos marcadores genéticos se han estudiado sin poderse precisar hasta el momento su valor pronóstico²⁶⁵.

La importancia del conocimiento de estos factores pronósticos se traduce en recomendaciones de guías clínicas, donde se sugiere un tratamiento más agresivo con un menor umbral para el uso de inmunomoduladores y/o terapia biológica en pacientes con dos o más factores de riesgo aún después de cirugía²⁰⁹. Cerca de una cuarta parte de los pacientes con enfermedad de Crohn que son operados desarrollan recurrencia clínica a los 12 meses. Un estudio multicéntrico de 139 pacientes demostró que no existe diferencias en la recurrencia de la enfermedad al comparar el tipo de anastomosis término-terminal (42.5%) o látero-lateral (37.9%) cuando se realizan resecciones ileocólicas por enfermedad de Crohn²⁶⁶. En el análisis multivariado se demostró que la historia de resecciones previas fue el indicador más importante de recurrencia. En un modelo de análisis de decisión se observó que la administración de antibióticos o azatioprina fueron más efectivos que no dar ningún tratamiento, y que el uso de infliximab fue la estrategia más efectiva pero la más costosa. En otra revisión se encontró que el factor más importante para predecir recurrencia es el tabaquismo, y que la mejor estrategia para valorarla es la ileo-colonoscopia. Tanto el uso de la mesalazina, los antibióticos, los análogos de las purinas y la terapia biológica previenen las recurrencias, siendo esta última la menos costo-efectiva^(267,268).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Metcalf AM. Elective and emergent operative management of ulcerative colitis. *Surg Clin North Am.* 2007;87:633–641
2. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era *World J Gastroenterol* 2012; 18(16): 1861-1870
3. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevold Ø, Schulz T, Vatn MH, Moum B. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 543-550
4. Cottone M, Scimeca D, Moccia F, Civitavecchia G, Perricone G, Orlando A. Clinical course of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2008; 40 Suppl 2: S247-S252
5. Hendriksen C, Kreiner S, Binder V. Long term prognosis in ulcerative colitis-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985; 26: 158-163
6. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 260-266.
7. Moore SE, McGrail KM, Peterson S, Raval MJ, Karimuddin AA, Phang PT, Bressler B, Brown CJ. Infliximab in ulcerative colitis: the impact of preoperative treatment on rates of colectomy and prescribing practices in the province of British Columbia, Canada. *Dis Colon Rectum.* 2014 Jan;57(1):83-90. doi: 10.1097/DCR.0000000000000003
8. Ross H1, Steele SR, Varma M, Dykes S, Cima R, Buie WD, Rafferty J; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2014 Jan;57(1):5-22.
9. Berger M, Gribetz D, Korelitz BI. Growth retardation in children with ulcerative colitis: the effect of medical and surgical therapy. *Pediatrics* 1975;55:459–67
10. Griffiths AM. Growth retardation in early-onset inflammatory bowel disease: should we monitor and treat these patients differently? *Dig Dis.* 2009;27:404–411.
11. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:839–84
12. Cohen JL, Strong SA, Hyman NH, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1997–2009.
13. Dixon MF, Brown LJ, Gilmour HM, et al. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988;13:385–97.
14. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71–4.
15. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic management of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295–300.
16. Odze RD, Farry FA, Hecht JL, et al. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:534–41.
17. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, et al. Low grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:615–20.
18. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992;33:938–41.
19. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg.* 1995;222:120–127.
20. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg.* 1998;85:800–818.
21. Selvaggi F, Sciaudone G, Limongelli P, et al. The effect of pelvic septic complications on function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis: a single center experience. *Am Surg.* 2010;76:428–435.
22. Martin A, Dinca M, Leone L, et al. Quality of life after proctocolectomy and ileo-anal anastomosis for severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:166–169.

23. Tiainen J, Matikainen M. Health-related quality of life after ileal J-pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: long-term results. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:601–605.
24. Carmon E, Keidar A, Ravid A, Goldman G, Rabau M. The correlation between quality of life and functional outcome in ulcerative colitis patients after proctocolectomy ileal pouch anal anastomosis. *Colorectal Dis*. 2003;5:228–232.
25. Scarpa M, Angriman I, Ruffolo C, et al. Health-related quality of life after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: long-term results. *World J Surg*. 2004;28:124–129.
26. Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:20–28.
27. Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1128–1138.
28. Fazio VW, O'Riordain MG, Lavery IC, Church JM, Lau P, Strong SA, Hull T. Long-term functional outcome and quality of life after stapled restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 1999; 230: 575-584; discussion 584-586
29. Weinryb RM, Gustavsson JP, Liljeqvist L, Poppen B, Rössel RJ. A prospective study of the quality of life after pelvic pouch operation. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 589-595
30. Chapman JR, Larson DW, Wolff BG, Dozois EJ, Cima RR, Pemberton JH, et al. Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg* 2005; 140:534–40.
31. Church JM. Functional outcome and quality of life in an elderly patient with an ileal pouch-anal anastomosis: a 10-year follow up. *Aust N Z J Surg* 2000; 70:906–7.
32. Delaney CP, Dadvand B, Remzi FH, Church JM, Fazio VW. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:890–4.
33. Pinto RA, Canedo J, Murad-Regadas S, Regadas SF, Weiss EG, Wexner SD. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis* 2011;13:177–83.
34. Kiran RP, El-Gazzaz G, Remzi FH, Church JM, Lavery IC, Hammel J, et al. Influence of age at ileoanal pouch creation on long-term changes in functional outcomes. *Colorectal Dis* 2011;13:184–90.
35. Axel Dignass , James O. Lindsay, Andreas Sturm, Alastair Windsor , et al Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) 6, 991–1030
36. Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology*. 2002;122:15–19.
37. Johnson P, Richard C, Ravid A, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1119–1126.
38. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery*. 2004;136:795–803
39. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg*. 1999;86:493–495.
40. Lepistö A, Sarna S, Tiiainen A, Järvinen HJ. Female fertility and childbirth after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2007;94:478–482.
41. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006; 55:1575–1580.
42. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30:594–597.
43. Nieuwenhuis MH, Douma KF, Bleeker EM, Bemelman WA, Aaronson NK, Veen HF. Female fertility after colorectal surgery for familial adenomatous polyposis: a nationwide crosssectional study. *Ann Surg*. 2010;252:341–344.
44. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg*. 2013;258:275–282.
45. Bartels SA, D Hoore A, Cuesta MA, Bensdorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg*. 2012;256:1045–1048.
46. Seligman NS, Sbar W, Berghella V. Pouch function and gastrointestinal complications during pregnancy after ileal pouch-anal anastomosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2001;24:525–530.
47. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and longterm consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1127–1135.
48. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1691–1699.
49. Gearhart SL, Hull TL, Schroeder T, Church J, Floruta C. Sphincter defects are not associated with long-term incontinence following ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1410–1415.
50. Kitayama T, Funayama Y, Fukushima K, et al. Anal function during pregnancy and postpartum after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Surg Today*. 2005;35:211–215.
51. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45: 1283–1288.
52. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ;(1):CD006267
53. Fajardo AD, Dharmarajan S, George V, et al. Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg*. 2010;211:377–383.
54. Hull TL, Joyce MR, Geisler DP, Coffey JC. Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis surgery for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2012;99: 270–275.
55. Indar AA, Efron JE, Young-Fadok TM. Laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis reduces abdominal and pelvic adhesions. *Surg Endosc*. 2009;23: 174–177.
56. Silvestri MT, Hurst RD, Rubin MA, Michelassi F, Fichera A. Chronic inflammatory changes in the anal transition zone after stapled ileal pouch-anal anastomosis: is mucosectomy a superior alternative? *Surgery*. 2008;144:533–537.
57. Gosselink MP, West RL, Kuipers EJ, Hansen BE, Schouten WR. Integrity of the anal sphincters after pouch-anal anastomosis: evaluation with three-dimensional endoanal ultrasonography. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1728–1735.

58. Seow-Choen A, Tsunoda A, Nicholls RJ. Prospective randomized trial comparing anal function after handsewn ileoanal anastomosis versus stapled ileoanal anastomosis without mucosectomy in restorative proctocolectomy. *Br J Surg.* 1991; 78:430–434.
59. Luukkonen P, Jarvinen H. Stapled versus hand sutured ileoanal anastomosis in restorative proctocolectomy: a prospective randomized trial. *Arch Surg.* 1993;128:437–440.
60. Reilly WT, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Randomized prospective trial comparing ileal pouch-anal anastomosis performed by excising the anal mucosa to ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg.* 1997; 225:666–676.
61. Bednarz W, Olewinski R, Wojczys R, Sutkowski K, Domoslawski P, Balcerzak W. Ileal-pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis. *Hepatogastroenterology.* 2005;52: 1101–1105.
62. Hasegawa S, Nomura A, Kawamura J, et al. Laparoscopic restorative total proctocolectomy with mucosal resection. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1152–1156.
63. Johnston D, Williamson ME, Lewis WG, Miller AS, Sagar PM, Holdsworth PJ. Prospective controlled trial of duplicated (J) versus quadruplicated (W) pelvic ileal reservoirs in restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut.* 1996;39:242–247.
64. Keighley MR, Yoshioka K, Kmiot W. Prospective randomized trial to compare the stapled double lumen pouch and the sutured quadruple pouch for restorative proctocolectomy. *Br J Surg.* 1988;75:1008–1011.
65. Smith L, Friend WG, Medwell SJ. The superior mesenteric artery: the critical factor in the pouch pull-through procedure. *Dis Colon Rectum.* 1984;27:741–744.
66. Tjandra JJ, Fazio VW, Milsom JW, Lavery IC, Oakley JR, Fabre JM. Omission of temporary diversion in restorative proctocolectomy— is it safe? *Dis Colon Rectum.* 1993;36:1007–1014..
67. Williamson ME, Lewis WG, Sagar PM, Holdsworth PJ, Johnston D. One-stage restorative proctocolectomy without temporary ileostomy for ulcerative colitis: a note of caution. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1019–1022.
68. Davies M, Hawley PR. Ten years experience of one-stage restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:1255–1260.
69. Farouk R, Dozois RR, Pemberton JH, Larson D. Incidence and subsequent impact of pelvic abscess after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:1239–1243.
70. Cohen Z, McLeod RS, Stephen W, Stern HS, O'Connor B, Reznick R. Continuing evolution of the pelvic pouch procedure. *Ann Surg.* 1992;216:506–511.
71. Galanduk S, Wolff BG, Dozois RR, Beart RW Jr. Ileal pouchanal anastomosis without ileostomy. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:870–873.
72. Gorfine SR, Gelernt IM, Bauer JJ, Harris MT, Kreel I. Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:188–194.
73. Joyce MR, Kiran RP, Remzi FH, Church J, Fazio VW. In a select group of patients meeting strict clinical criteria and undergoing ileal pouch-anal anastomosis, the omission of a diverting ileostomy offers cost savings to the hospital. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:905–910.
74. Sugerman HJ, Sugerman EL, Meador JG, Newsome HH Jr, Kellum JM Jr, DeMaria EJ. Ileal pouch anal anastomosis without ileal diversion. *Ann Surg.* 2000;232:530–541.
75. Lovegrove RE, Symeonides P, Tekkis PP, Goodfellow PB, Shorthouse AJ. A selective approach to restorative proctocolectomy without ileostomy: a single centre experience. *Colorectal Dis.* 2008;10:916–924.
76. Remzi FH, Fazio VW, Gorgun E, et al. The outcome after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:470–477.
77. Nasmyth DG, Godwin PG, Dixon MF, et al. Ileal ecology after pouch-anal anastomosis or ileostomy. A study of mucosal morphology, fecal bacteriology, fecal volatile fatty acids, and their interrelationship. *Gastroenterology* 1989;96:817–24.
78. Duffy M, O'Mahony L, Coffey JC, et al. Sulfate-reducing bacteria colonize pouches formed for ulcerative colitis but not for adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2002;45:384–8.
79. Campieri M, Gionchetti P. Probiotics in inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? *Gastroenterology.* 1999;116:1246–1249.
80. Mahadevan U, Sandborn WJ. Diagnosis and management of pouchitis. *Gastroenterology.* 2003;124:1636–1650.
81. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology.* 2001;121:261–267.
82. Fogt F, Deren JJ, Nusbaum M, Wellmann A, Ross HM. Pouchitis in ulcerative colitis: correlation between predictors from colectomy specimens and clinico-histological features. *Eur Surg Res.* 2006;38:407–413.
83. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 ;(6):CD001176.
84. Hurst RD, Chung TP, Rubin M, et al. The implications of acute pouchitis on the long-term functional results after restorative proctocolectomy. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:280–4.
85. Madiba TE, Bartolo DC. Pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: incidence and therapeutic outcome. *J R Coll Surg Edinb* 2001;46:334–7.
86. Lake JP, Firoozmand E, Kang JC, et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:547–551.
87. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1062–70.
88. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:320–7.
89. Mahadevan U, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Harmsen WS, Schleck CD, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:311–6.
90. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, et al. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2373–81.

91. Yang Z, Wu Q, Wu K, Fan D. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:486–92.
92. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, Dozois EJ, Harrington JR, Harmsen WS, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007;204: 956–62.
93. Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, Shen B, Hammel J, Remzi FH. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1202–1210.
94. Schluender SJ, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Does infliximab influence surgical morbidity of ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1747–1753.
95. Coquet-Reinier B, Berdah SV, Grimaud JC, et al. Preoperative infliximab treatment and postoperative complications after laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: a case-matched study. *Surg Endosc*. 2010;24:1866–1871.
96. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, et al. Quantification of risk for pouch failure after ileal pouch anal anastomosis surgery. *Ann Surg*. 2003;238:605–614.
97. Causey MW, Stoddard D, Johnson EK, et al. Laparoscopy impacts outcomes favorably following colectomy for ulcerative colitis: a critical analysis of the ACS-NSQIP database. *Surg Endosc*. 2013;27:603–609.
98. Carlstedt A, Fasth S, Hultén L, Nordgren S, Palselius I. Longterm ileostomy complications in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 1987;2:22–25.
99. Wiklund M, Jansson I, Asztély M, et al. Gynaecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. *Int J Colorectal Dis*. 1990;5:49–52.
100. Metcalf AM, Dozois RR, Kelly KA. Sexual function in women after proctocolectomy. *Ann Surg*. 1986;204:624–627.
101. Camilleri-Brennan J, Munro A, Steele RJ. Does an ileoanal pouch offer a better quality of life than a permanent ileostomy for patients with ulcerative colitis? *J Gastrointest Surg*. 2003;7:814–819.
102. Lian L, Fazio VW, Remzi FH, Shen B, Dietz D, Kiran RP. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1409–1414.
103. Hultén L, Fasth S, Hallgren T, Oresland T. The failing pelvic pouch conversion to continent ileostomy. *Int J Colorectal Dis*. 1992;7:119–121.
104. Lepisto AH, Jarvinen HJ. Durability of the Kock continent ileostomy. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:925–928.
105. Fazio VW, Church JM. Complications and function of the continent ileostomy at the Cleveland Clinic. *World J Surg*. 1988;12:148–154.
106. Vernava AM 3rd, Goldberg SM. Is the Kock pouch still a viable option? *Int J Colorectal Dis*. 1988;3:135–138.
107. Little VR, Barbour S, Schrock TR, Welton ML. The continent ileostomy: long-term durability and patient satisfaction. *J Gastrointest Surg*. 1999;3:625–632.
108. Wasmuth HH, Svinsås M, Tranø G, et al. Surgical load and long-term outcome for patients with Kock continent ileostomy. *Colorectal Dis*. 2007;9:713–717.
109. Ojerskog B, Hällström T, Kock NG, Myrvold HE. Quality of life in ileostomy patients before and after conversion to the continent ileostomy. *Int J Colorectal Dis*. 1988;3:166–170.
110. Parc R, Legrand M, Frileux P, Tret E, Ratelle R. Comparative clinical results of ileal-pouch anal anastomosis and ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology*. 1989;36:235–239.
111. Khubchandani IT, Kontostolis SB. Outcome of ileorectal anastomosis in an inflammatory bowel disease surgery experience of three decades. *Arch Surg*. 1994;129:866–869.
112. Pastore RL, Wolff BG, Hodge D. Total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 1977;40:1455–1464.
113. Saito Y, Sawada T, Tsuno N, et al. Total colectomy and ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 1995; 8:131–134.
114. Börjesson L, Lundstam U, Oresland T, Brevinge H, Hultén L. The place for colectomy and ileorectal anastomosis: a valid surgical option for ulcerative colitis? *Tech Coloproctol*. 2006;10:237–241.
115. Kvist N, Jacobsen O, Kvist HK, et al. Malignancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24:497–506.
116. Leijonmarck CE, Löfberg R, Ost A, Hellers G. Long-term results of ileorectal anastomosis in ulcerative colitis in Stockholm County. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:195–200.
117. da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2010;97:65–69.
118. Lofberg R, Leijonmarck CE, Brostrom O. Mucosal dysplasia and DNA content in ulcerative colitis patients with ileorectal anastomosis: follow-up study in a definite patient group. *Dis Colon Rectum*. 1991; 34:566–571.
119. Grüner OP, Flatmark A, Naas R, Fretheim B, Gjone E. Ileorectal anastomosis in ulcerative colitis: results in 57 patients. *Scand J Gastroenterol*. 1975;10:641–646.
120. Paoluzi OA , Di Paolo MC, Ricci F, Pasquali C, Iacucci M, Paoluzi P. Ileo-rectal anastomosis in ulcerative colitis: results of a longterm follow-up study. *Ital J Gastroenterol*. 1994;26:392–397.
121. Greenstein AJ, Barth JA, Sachar DB, Aufses AH Jr. Free colonic perforation without dilatation in ulcerative colitis. *Am J Surg*. 1986;152:272–275.
122. Heppell J, Farkouh E, Dubé S, Péloquin A, Morgan S, Bernard D. Toxic megacolon: an analysis of 70 cases. *Dis Colon Rectum*. 1986;29:789–792.
123. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1985;7:137–143.
124. Caprilli R, Latella G, Vernia P, Frieri G. Multiple organ dysfunction in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95: 1258–1262.
125. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 2002;184:45–51.
126. St Peter SD, Abbas MA, Kelly KA. The spectrum of pneumatosis intestinalis. *Arch Surg*. 2003;138:68–75.
127. Cohen JL, Strong SA, Hyman NH, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1997–2009.
128. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1356–63.
129. Torres J, Billioud V, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a sole mucosal disease: another misunderstanding? *Gut* 2012;61:633.
130. 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;128:1805–1811.

131. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:83–88.
132. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gut.* 2003;52:998–1002.
133. Aratari A, Papi C, Clemente V, et al. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis.* 2008;40:821–826.
134. Yamamoto-Furusho JK, Uzcanga LF. Infliximab as a rescue therapy for hospitalized patients with severe ulcerative colitis refractory to systemic corticosteroids. *Dig Surg.* 2008;25:383–386.
135. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo nor infliximab. *Gastroenterology.* 2009;137:1250–1260.
136. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:476–481.
137. Bressler B, Law JK, Al Nahdi Sheraisher N, et al. The use of infliximab for treatment of hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:937–940.
138. Sjöberg M, Magnusson A, Björk J, et al and the Swedish Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (SOIBD). 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.* 2013;38:377–387.
139. Lichtenstein S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 1994;330:1841–1845.
140. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120:1323–1329.
141. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004277.
142. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut.* 2011;60:130–133.
143. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2008;134:680–687.
144. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, Goldacre MJ. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ.* 2007;335:1033.
145. Hultén L. Proctocolectomy and ileostomy to pouch surgery for ulcerative colitis. *World J Surg.* 1998;22:335–341.
146. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:70–73.
147. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne-Slove A, Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg.* 2003;197:379–385.
148. Penna C, Daude F, Parc R, et al. Previous subtotal colectomy with ileostomy and sigmoidostomy improves the morbidity and early functional results after ileal pouch-anastomosis in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:343–348.
149. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38:905–10.
150. Ouässi M, Alves A, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Three-step ileal pouch-anal anastomosis under total laparoscopic approach for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease. *J Am Coll Surg.* 2006;202:637–642.
151. Marceau C, Alves A, Ouässi M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery.* 2007;141:640–644.
152. Dunker MS, Bemelman WA, Slors JF, van Hogezand RA, Ringers J, Gouma DJ. Laparoscopic-assisted vs open colectomy for severe acute colitis in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a retrospective study in 42 patients. *Surg Endosc.* 2000;14:911–914.
153. Carter FM, McLeod RS, Cohen Z. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: complications related to the rectal remnant. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:1005–1009.
154. Karch LA, Bauer JJ, Gorfine SR, Gelert IM. Subtotal colectomy with Hartmann's pouch for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:635–639.
155. Dinnewitzer AJ, Wexner SD, Baig MK, et al. Timing of restorative proctocolectomy following subtotal colectomy in patients with inflammatory bowel disease. *Colorectal Dis.* 2006;8: 278–82.
156. Kim C, Lu KC, Hunt SR. Surgical Management of Crohn's Disease. *Surg Clin North Am* 2013; 93 (1): 167–185.
157. Steele SR. Operative management of Crohn's disease of the colon including anorectal disease. *Surg Clin North Am* 2007;87(3):611–31.
158. Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, et al. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(11):1735–46.
159. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, et al. Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology* 1985;88(6):1826–33.
160. McClane SJ, Rombeau JL. Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001; 81(1):169–83, ix.
161. Eglinton TW, Roberts R, Pearson J, et al. Clinical and genetic risk factors for perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(4):589–96.
162. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6(1):8–15.
163. Solomon MJ. Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1996;11(5):222–6.
164. McKee RF, Keenan RA. Perianal Crohn's disease: is it all bad news? *Dis Colon Rectum* 1996;39(2):136–42.
165. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, et al. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology* 1998;114(6):1151–60.
166. Homan WP, Tang C, Thorgjarnarson B. Anal lesions complicating Crohn disease. *Arch Surg.* 1976;111(12):1333–5.
167. Lewis RT, Maron DJ. Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2010;90(1): 83–97.
168. Bouguen G, Siproudhis L, Bretagne JF, et al. Nonfistulizing perianal Crohn's disease: clinical features, epidemiology, and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(8):1431–42.

169. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125(5):1508–30.
170. Ouraghi A, Nieuviarts S, Mougenel JL, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease anoperineal lesions. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25(11):949–56.
171. Fleshner PR, Schoetz DJ Jr, Roberts PL, et al. Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management. *Dis Colon Rectum* 1995;38(11):1137–43.
172. Wolkomir AF, Luchtefeld MA. Surgery for symptomatic hemorrhoids and anal fissures in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1993;36(6):545–7.
173. Bernard D, Morgan S, Tasse D. Selective surgical management of Crohn's disease of the anus. *Can J Surg* 1986;29(5):318–21.
174. Sangwan YP, Schoetz DJ Jr, Murray JJ, et al. Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1996;39(5):529–35.
175. Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, et al. Perianal abscess in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1997;40(4):443–50.
176. Sun M, R.M. et al. Current Techniques in Imaging of Fistula In Ano: Three-Dimensional Endoanal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *Semin Ultrasound CT MRI* 29:454-471
177. Joo JS, Weiss EG, Nogueras JJ, et al. Endorectal advancement flap in perianal Crohn's disease. *Am Surg* 1998;64(2):147–50.
178. Steele SR, Kumar R, Feingold DL, et al. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2011;54(12): 1465–74.
179. O'Riordan JM, Datta I, Johnston C, et al. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2012;55(3):351–8.
180. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006;49(12):1837–41.
181. Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(10):912–20.
182. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, et al. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46(5):577–83.
183. Ardizzone S, Maconi G, Colombo E, et al. Perianal fistulae following infliximab treatment: clinical and endosonographic outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(2):91–6.
184. Hull TL, Fazio VW. Surgical approaches to low anovaginal fistula in Crohn's disease. *Am J Surg* 1997;173(2):95–8.
185. Jarrar A, Church J. Advancement flap repair: a good option for complex anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2011;54(12):1537–41.
186. Pinto RA, Peterson TV, Shawki S, et al. Are there predictors of outcome following rectovaginal fistula repair? *Dis Colon Rectum* 2010;53(9):1240–7.
187. Bouguen G, Siproudhis L, Bretagne JF, et al. Nonfistulizing perianal Crohn's disease: clinical features, epidemiology, and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(8):1431–42.
188. Lawal TA, Frischer JS, Falcone RA, et al. The transanal approach with laparoscopy or laparotomy for the treatment of rectal strictures in Crohn's disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010;20(9):791–5.
189. Michelassi F, Melis M, Rubin M, et al. Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease. *Surgery* 2000;128(4):597–603.
190. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, et al. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998;41(8):992–6.
191. Chaikhouni A, Regueyra FI, Stevens JR. Adenocarcinoma in perineal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981;24(8):639–43.
192. Nikias G, Eisner T, Katz S, et al. Crohn's disease and colorectal carcinoma: rectal cancer complicating longstanding active perianal disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90(2):216–9.
193. Sjodahl RI, Myrelid P, Soderholm JD. Anal and rectal cancer in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2003;5(5):490–5.
194. McKee RF, Keenan RA. Perianal Crohn's disease is it all bad news? *Dis Colon Rectum* 1996;39(2):136–42.
195. Efron JE, Young-Fadok TM. Preoperative optimization of Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2007;20(4):303–8.
196. Zerbib P, Koriche D, Truant S, et al. Pre-operative management is associated with low rate of post-operative morbidity in penetrating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(3):459–65.
197. Huprich JE, Rosen MP, Fidler JL, et al. ACR appropriateness criteria on Crohn's disease. *J Am Coll Radiol* 2010;7(2):94–102.
198. Jensen MD, Kjeldsen J, Rafaelsen SR, et al. Diagnostic accuracies of MR enterography and CT enterography in symptomatic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(12):1449–57.
199. Bruining DH, Siddiki HA, Fletcher JG, et al. Benefit of computed tomography enterography in Crohn's disease: effects on patient management and physician level of confidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(2):219–25.
200. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus open surgery for small bowel Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD006956.
201. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2006; 20(7):1036–44.
202. Melton GB, Stocchi L, Wick EC, et al. Contemporary surgical management for ileosigmoid fistulas in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2009;13(5): 839–45.
203. Fazio VW, Marchetti F, Church M, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996;224(4):563–71.
204. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, et al. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(5):558–62.
205. Canedo J, Lee SH, Pinto R, et al. Surgical resection in Crohn's disease: is immunosuppressive medication associated with higher postoperative infection rates? *Colorectal Dis* 2011;13(11):1294–8.
206. Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, et al. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2008;12(10): 1730–6 [discussion: 1736–7].
207. El-Hussuna A, Andersen J, Bisgaard T, et al. Biologic treatment or immunomodulation is not associated with postoperative anastomotic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(6): 662–8.
208. Ali T, Yun L, Rubin DT. Risk of post-operative complications associated with anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(3): 197–204.

209. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb; 4(1):28-62.
210. Bundred NJ, Dixon JM, Lumsden AB, Gilmour HM, Davies GC. Free perforation in Crohn's colitis. A tenyear review. *Dis Colon Rectum* 1985;28:35-7.
211. Greenstein AJ, Sachar DB, Mann D, Lachman P, Heimann T, Aufses AH Jr. Spontaneous free perforation and perforated abscess in 30 patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 1987;205:72-6.
212. Freeman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2002;16:23-7.
213. Ikeuchi H, Yamamura T. Free perforation in Crohn's disease: review of the Japanese literature. *J Gastroenterol* 2002;37:1020-7.
214. Veroux M, Angriman I, Ruffolo C, et al. A rare surgical complication of Crohn's diseases: free peritoneal perforation. *Minerva Chir* 2003;58:351-4.
215. Werbin N, Hadad R, Greenberg R, Karin E, Skornick Y. Free perforation in Crohn's disease. *IsrMed J* 2003;5:175-7.
216. Greenstein AJ, Mann D, Sachar DB, Aufses AH Jr. Free perforation in Crohn's disease: I. A survey of 99 cases. *Am J Gastroenterol* 1985;80:682-9.
217. Katz S, Schulman N, Levin L. Free perforation in Crohn's disease: a report of 33 cases and review of literature. *Am J Gastroenterol* 1986;81:38-43.
218. Tomaszczyk M, Zwemer DA. Spontaneous free perforation of the distal ileum in Crohn's disease: case study. *Int Surg* 2005;90(3 Suppl):S45-7.
219. Lambiase RE, Cronan JJ, Dorfman GS, Paolella LP, Haas RA. Percutaneous drainage of abscesses in patients with Crohn disease. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:1043-5.
220. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;222:645-51.
221. Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E, et al. CT-guided percutaneous pelvic abscess drainage in Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2006;10:99-105.
222. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2283-9.
223. Sahai A, Belair M, Gianfelice D, Cote S, Gratton J, Lahaie R. Percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: short and long-term outcome. *Am J Gastroenterol* 1997;92:275-8.
224. Jawhari A, Kamm MA, Ong C, Forbes A, Bartram CI, Hawley PR. Intra-abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: results of noninvasive and surgical management. *Br J Surg* 1998;85:367-71.
225. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:409-12.
226. Poritz LS, Gagliano GA, McLeod RS, MacRae H, Cohen Z. Surgical management of entero and colocolorectal fistulae in Crohn's disease: 17 year's experience. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:481-5.
227. Zerbib P, Koriche D, Truant S, et al. Pre-operative management is associated with low rate of post-operative morbidity in penetrating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(3):459-65.
228. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
229. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
230. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
231. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
232. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82.
233. Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:216-9.
234. Bernstein CN, Greenberg H, Boult I, Chubey S, Leblanc C, Ryner L. A prospective comparison study of MRI versus small bowel follow-through in recurrent Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2493-502.
235. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, et al. Crohn disease: mural attenuation and thickness at contrast enhanced CT enterography: correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology* 2006;238:505-16.
236. Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut* 2006;55:1561-7.
237. Booya F, Fletcher JG, Huprich JE, et al. Active Crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography. *Radiology* 2006;241: 787-95.
238. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG, et al. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD004320.
239. Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, et al. Side-to-side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2005;48(3):464-8.
240. Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996;39:893-8.
241. Hyman NH, Fazio VW, Tuckson WB, Lavery IC. Consequences of ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1991;34:653-7.
242. Mylonakis E, Allan RN, Keighley MR. How does pouch construction for a final diagnosis of Crohn's disease compare with ileoproctostomy for established Crohn's proctocolitis? *Dis Colon Rectum* 2001;44:1137-42 discussion 1142-3.
243. de Oca J, Sanchez-Santos R, Rague JM, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:171-5.
244. Prudhomme M, Dehni N, Dozois RR, Tiret E, Parc R. Causes and outcomes of pouch excision after restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2006;93(1):82-6.
245. Brown CJ, Maclean AR, Cohen Z, Macrae HM, O'Connor BI, McLeod RS. Crohn's disease and indeterminate colitis and the ileal pouch-anal anastomosis: outcomes and patterns of failure. *Dis Colon Rectum* 2005;48(8):1542-9.
246. Handelsman JC, Gottlieb LM, Hamilton SR. Crohn's disease as a contraindication to Kock pouch (continent ileostomy). *Dis Colon Rectum* 1993;36:840-3.
247. Roy P, Kumar D. Strictureplasty. *Br J Surg* 2004;91(11):1428-37.

248. Michelassi F. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty for multiple Crohn's strictures. *Dis Colon Rectum* 1996;39(3):345–9.
249. Michelassi F, Taschieri A, Tonelli F, et al. An international, multicenter, prospective, observational study of the side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(3):277–84.
250. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50(11):1968–86.
251. Breysem Y, Janssens JF, Coremans G, et al. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: longterm results. *Gastrointest Endosc* 1992;38:142–7.
252. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:485–8.
253. Hassan C, Zullo A, De F V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(11–12):1457–64.
254. Sentongo TA, Stettler N, Christian A, Han PD, Stallings VA, Baldassano RN. Growth after intestinal resection for Crohn's disease in children, adolescents, and young adults. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:265–9.
255. Dokucu AI, Sarnacki S, Michel JL, et al. Indications and results of surgery in patients with Crohn's disease with onset under 10 years of age: a series of 18 patients. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:180–5.
256. Van Bodegraven AA, Pena AS. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:201–12.
257. Juillerat P, Mottet C, Froehlich F, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2005;71: 31–6.
258. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:669–76.
259. Berg DF, Bahadusingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;184:45–51.
260. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430–8.
261. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947–53.
262. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:3504–10.
263. Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, Tassies D, Plaza S, Delgado S, et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005;242:693–700.
264. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus Jr EV. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970–2004). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1693–701.
265. Dubinsky MC. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:2604–8.
266. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M; Investigators of the CAST Trial. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(5):919-27.
267. Ananthakrishnan AN, Hur C, Juillerat P, Korzenik JR. Strategies for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: results of a decision analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):2009-17.
268. Yamamoto T, Watanabe T. Strategies for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2013; 15(12):1471-80.

TERAPIA ANTI-TNF EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Dra. Paulina Vidal Cevallos

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está comprendida por dos entidades patológicas: la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC). No existe cura para estas enfermedades, la meta en el tratamiento de la EII es inducir y mantener la remisión. Los tratamientos convencionales incluyen ácido 5-aminosalicílico, corticoesteroides y tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina). Aunque la enfermedad leve generalmente se puede controlar con 5-aminosalicilatos, los pacientes con actividad moderada a grave generalmente requieren del uso de corticoesteroides para controlar sus síntomas. Estos fármacos controlan de forma inadecuada la enfermedad en una gran proporción de pacientes y el uso crónico de corticoesteroides está asociado a efectos adversos bien conocidos.

Es por estas razones que existe una necesidad de utilizar nuevas terapias que comprendan un tratamiento a largo plazo que mantenga la remisión clínica y reduzca la exposición a corticoesteroides. Las terapias biológicas tienen como blanco las vías inmunológicas específicas que han sido probadas en pacientes con EII, ha sido estudiada especialmente la terapia anti-TNF en un intento para aumentar las opciones de tratamiento y mejorar los resultados clínicos.

EVIDENCIA DE LA EFICACIA DE LA TERAPIA ANTI-TNF EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal químérico IgG1 anti-TNF que se une a TNF con gran afinidad, neutralizando su actividad biológica.

ENFERMEDAD DE CROHN

ACCENT I1

En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad del infliximab en pacientes con EC, en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 573 pacientes con una puntuación >220 en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI), durante 54 semanas. Se aleato-

rizaron a los 335 pacientes que respondieron a la dosis de inducción en 3 grupos: grupo I con placebo; grupo II con 5 mg/kg de dosis de mantenimiento con infliximab y grupo III con 10 mg/kg de dosis de mantenimiento con infliximab. En la semana 30 y 54 la proporción de pacientes en remisión fue más alta en los grupos de infliximab, II (39%) y III (45%) comparada con el grupo I (21%), ($p=0.002$). No se encontró ninguna diferencia en las tasas de remisión entre los grupos que recibieron 5 mg/kg y 10 mg/kg de infliximab. En la semana 54, 29% de los pacientes estaban en remisión clínica en los grupos de infliximab y habían descontinuado su tratamiento con corticoesteroides comparados con 9% del grupo placebo ($p=0.004$).

En este ensayo se demostró que la administración de infliximab fue eficaz y segura en los pacientes con EC.

ACCENT I2

Este fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de dosis repetidas de infliximab para mantener la cicatrización de fistulas en pacientes que tuvieron una respuesta al régimen de tres dosis de inducción de infliximab con EC. De los 306 pacientes que iniciaron, 282 recibieron 5 mg/kg de infliximab en tres dosis de inducción, 195 tuvieron respuesta y fueron aleatorizados a la semana 14 para recibir dosis de mantenimiento con placebo o con infliximab y fueron seguidos hasta la semana 54.

Al final de la semana 54, 23% de los pacientes del grupo con placebo todavía tenían respuesta al tratamiento, comparado con el 46% en el grupo con infliximab ($p=0.001$); en relación al cierre completo de fistula el 19% de los pacientes con placebo tuvo una respuesta completa, comparada con 36% de los pacientes del grupo con infliximab ($p=0.009$). Los pacientes con EC que responden a la terapia con infliximab tuvieron una respuesta sostenida a la semana 54.

CUCI

ACT 1 y ACT 23

Estos fueron dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que evaluaron la eficacia del infliximab como terapia de inducción y mantenimiento en adultos con CUCI con actividad moderada a grave refractarios o intolerantes al tratamiento convencional. Se incluyeron un total de 364 pacientes que recibieron tratamiento con placebo o infliximab (5 o 10 mg/kg) en las semanas 0, 2, 6 y después cada 8 semanas, los pacientes fueron seguidos hasta la semana 54 en ACT1 y hasta la semana 30 en ACT2.

La respuesta clínica a la semana 54 en los pacientes de ACT1 fue de 19.8%, 45.4% y 44.3% ($p<0.001$) y en el estudio ACT2, la respuesta clínica a la semana 30 fue del 26%, 47.1% y 60%, ($p<0.001$) para los grupos de placebo, infliximab 5 mg/kg e infliximab 10 mg/kg, respectivamente. Las tasas de remisión clínica en la semana 54 para los pacientes de ACT1 fueron de 16.5%, 34.7% y 32%, en la semana 30 para los pacientes de ACT2 fueron 10.6%, 33.9% y

35.8% para los pacientes con placebo, infliximab 5 mg/kg e infliximab 10 mg/kg, respectivamente. No existió diferencia significativa entre ambas dosis de infliximab.

Estos estudios demostraron que el infliximab es efectivo en la respuesta y remisión clínica en pacientes con CUCI con actividad moderada a grave a pesar del tratamiento convencional.

Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une con gran afinidad y especificidad al TNF-soluble y transmembranal, inhibiendo su habilidad de unirse a sus receptores p55 y p75 en la superficie celular, modulando así las respuestas biológicas inducidas o reguladas por TNF-.

ENFERMEDAD DE CROHN

CLASSIC I4

El estudio CLASSIC I fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control de placebo y diferentes rangos de dosis de inducción, en el cual los pacientes con EC moderada a grave y vírgenes a la terapia anti-TNF, recibieron terapia de inducción en las semanas 0 y 2 con adalimumab 40/20 mg, 80/40 mg o 160/80 mg o placebo y se mantuvieron en seguimiento hasta la semana 4.

El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la terapia de inducción con adalimumab en pacientes con EC. Un total de 299 pacientes fueron aleatorizados en la semana 0, para recibir inducción con placebo, adalimumab 40mg/20 mg, adalimumab 80 mg/40 mg y adalimumab 160mg/ 80mg. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.004$) en las tasas de remisión entre los grupos de pacientes que recibieron adalimumab 80/40 mg (24%), adalimumab 160/80 mg (36%) y placebo (12%) en la semana 4.

En este estudio se demostró que la dosis de inducción 160/80 mg de adalimumab es superior a las otras dosis de adalimumab, así como al placebo en pacientes con actividad moderada a grave de EC.

CLASSIC II5

En el estudio CLASSIC II se incluyeron los pacientes que lograron la remisión clínica después de una inducción de cuatro semanas en el estudio CLASSIC I y además mantuvieron la remisión durante 4 semanas adicionales (semanas 0 y 4 de CLASSIC II) con dosis de adalimumab de 40 mg cada 2 semanas en fase abierta. Después de esto, se volvió a aleatorizar a los pacientes para recibir adalimumab o placebo por 56 semanas más en un ensayo doble ciego.

Del total de 256 pacientes, hubo una diferencia significativa en las tasas de remisión entre el grupo que recibió adalimumab 40 mg cada 2 semanas (79%), adalimumab 40 mg cada semana (83%) y el grupo de placebo (44%) ($p<0.05$). Los resultados de este estudio apoyan la eficacia del adalimumab para inducir

y mantener la remisión en pacientes vírgenes a terapia con infliximab con EC moderada a grave. La terapia con adalimumab tuvo como resultado un incremento en la remisión clínica del 46% de los pacientes en la semana 56.

CHARM6

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del adalimumab en el mantenimiento de la respuesta y en la remisión en pacientes con EC moderada a grave, fue un ensayo fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 56 semanas de duración. En la primera visita, todos los pacientes recibieron dosis abierta de 80 mg de adalimumab, seguido de una dosis de 40 mg a la semana 2. En esta semana se aleatorizaron a 778 pacientes en 3 grupos: adalimumab 40 mg cada 2 semanas, adalimumab 40 mg cada semana, o placebo y continuaron hasta la semana 56.

El porcentaje de pacientes que respondieron en la semana 4 y que se encontraban en remisión en la semana 56 fue: 36% adalimumab 40 mg cada 2 semanas, 41% adalimumab 40 mg a la semana y 12% placebo ($p<0.001$). La diferencia entre los grupos con adalimumab no fue estadísticamente significativa ($p=0.34$). Los resultados de este ensayo confirman que el adalimumab es más efectivo que el placebo en el mantenimiento de la remisión a largo plazo en pacientes con EC moderada a grave que respondieron de manera inicial al adalimumab.

ADHERE7

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto a largo plazo en un ensayo abierto la terapia a dos años con adalimumab, como extensión del ensayo CHARM, en el cual se incluyeron a 467 pacientes. A la semana 60 la remisión clínica fue del 37.6%, 41.9% y 49.8% en los pacientes que recibieron placebo, adalimumab 40 mg cada dos semanas y adalimumab 40 mg cada semana, respectivamente. El 84.1% de los pacientes que recibieron adalimumab en el ensayo CHARM mantuvieron la remisión hasta el final del ensayo ADHERE. Este estudio demostró que la terapia con adalimumab puede mantener una remisión a largo plazo y reducir el número de hospitalizaciones en pacientes con EC moderada a grave.

GAIN8

En este estudio el objetivo fue determinar la eficacia de adalimumab en pacientes con EC que no mejoraron o que perdieron respuesta a infliximab. Este fue un ensayo se incluyeron 325 pacientes con EC de moderada a grave que fueron aleatorizados para recibir dosis de inducción con adalimumab 160/80 mg en las semanas 0 y 2 o placebo durante 4 semanas. Al final de la semana 4, 21% en el grupo de adalimumab comparado con 7% de los pacientes en el grupo placebo lograron la remisión clínica ($p<0.001$). La terapia con adalimumab fue superior que el placebo para la inducción de la remisión y la respuesta en pacientes con EC moderada o grave que fueron intolerantes a infliximab o que perdieron la respuesta a infliximab.

CUCI

ULTRA 19

En este ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase 3 que incluyó 576 pacientes durante 8 semanas, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del adalimumab para la inducción de la remisión clínica en pacientes vírgenes a terapia anti-TNF en pacientes con CUCI moderada a grave. Se aleatorizaron a los pacientes para recibir tratamiento con adalimumab 160/80 mg, adalimumab 80/40 mg y placebo.

La remisión clínica a la semana 8 fue del 9.2%, 10%, 18.5% en el grupo placebo, ADA 80/40 mg y ADA 160/80 mg, respectivamente ($p=0.31$). El efecto del tratamiento fue más pronunciado en pacientes que no tenían colitis extensa, pacientes tratados con inmunomoduladores sin corticoesteroides al inicio del ensayo, y aquellos que no recibían aminosalicilatos al inicio del ensayo.

En este estudio, el adalimumab a dosis 160/80 mg fue efectivo para la inducción de la remisión en pacientes con CUCI moderado a grave que no respondieron o son intolerantes a las terapias convencionales.

ULTRA 210

Este fue un estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas de duración que evaluó la eficacia del adalimumab en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en 494 pacientes con CUCI moderado a grave que recibían terapia concomitante con corticoesteroides orales o inmunosupresores. Los pacientes fueron asignados a dos grupos: adalimumab 160 mg semana 0, 80 mg semana 2 y 40 mg cada dos semanas hasta la semana 52; o placebo.

En la semana 52, 17.3% y 8.5% de los pacientes lograron la remisión clínica en el grupo de adalimumab y placebo, respectivamente ($p=0.002$). La respuesta clínica se observó en el 30.2% contra 18.3% en la semana 52 para el grupo con adalimumab y el grupo con placebo, respectivamente ($p=0.002$). De los pacientes vírgenes a tratamiento con anti-TNF, 22% del grupo con adalimumab y 12% del grupo con placebo lograron la remisión clínica a la semana 52 ($p=0.029$). En el análisis del grupo de pacientes que previamente habían recibido terapia anti-TNF, los valores respectivos fueron de 10.2% y 3% ($p=0.039$). El tratamiento con adalimumab demostró que es eficaz para mantener la remisión clínica en pacientes con CUCI moderada a grave que no habían respondido a tratamiento convencional.

Certolizumab pegol

El certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal anti-TNF con gran afinidad por TNF-, al no contener la porción Fc del anticuerpo, no induce la activación del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la apoptosis in vitro.

ENFERMEDAD DE CROHN

PRECISE 111

Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración. Se incluyeron a 662 pacientes con EC en dos grupos: 1) certolizumab pegol 400 mg y 2) placebo. Entre los pacientes con niveles de PCR al inicio del ensayo de ≥ 10 mg/L, 22% en el grupo de certolizumab tuvieron por lo menos una disminución de 100 puntos en el CDAL en la semana 26, comparado con 12% en el grupo placebo ($p=0.05$). El tratamiento con certolizumab pegol se asoció con un beneficio modesto en los índices de respuesta, pero no hubo mejoría en los índices de remisión, comparado con el grupo de placebo en pacientes con EC moderada a grave.

PRECISE 212

En este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia del certolizumab pegol como terapia de mantenimiento en pacientes con EC de moderada a grave. Se les administró una dosis de inducción abierta de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4; los pacientes que tuvieron una respuesta a la terapia de inducción a la semana 6 fueron aleatorizados para recibir 400 mg de certolizumab pegol o placebo; se les dio seguimiento hasta la semana 26.

En total 213 pacientes tuvieron niveles de PCR basales ≥ 10 mg/L y de ellos, el 62% del grupo de certolizumab pegol tuvieron respuesta clínica comparado con el 34% del grupo placebo ($p<0.001$). La tasa de remisión clínica fue del 48% en el grupo de certolizumab pegol comparada con el 29% en el grupo placebo ($p<0.001$).

En este estudio se demostró que la administración continua de certolizumab pegol es superior a la administración de placebo en 64% de los pacientes con EC de moderada a grave.

Golimumab

El golimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-TNF humano que se une a TNF-para neutralizar su actividad biológica.

CUCI

PURSUIT-SC13

En este estudio se evaluó al golimumab como terapia de inducción en pacientes vírgenes a terapia anti-TNF con CUCI moderada a grave a pesar de tratamiento convencional. Fue un estudio integrado de fase 2 y fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. Cada fase tuvo 6 semanas de duración. En la fase 2, 169 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, golimumab 100/50 mg, golimumab 200/100 mg o golimumab 400/200 mg. Se seleccionó a las dosis 200/100 mg y 400/200 mg para continuar a la fase 3, donde se aleatorizaron a 774 pacientes para la fase 3 para recibir placebo y las dos dosis antes mencionadas.

En el estudio fase 3, el 51% y 54.9% de los pacientes que recibieron golimumab a dosis de 200/100 mg y 400/200 mg, respectivamente lograron una respuesta clínica comparados con el 30.3% de los que recibieron placebo en la semana 6 ($p<0.0001$).

Los resultados de la fase 3 demuestran que el golimumab es eficaz para inducir remisión clínica y cicatrización de la mucosa en pacientes con CUCI moderada a grave.

TRATAMIENTO COMBINADO

Enfermedad de Crohn

SONIC14

En este ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se evaluó la eficacia de la monoterapia con infliximab, la monoterapia con azatioprina y las combinación de ambas terapias en 508 pacientes con EC moderada a grave que fueran vírgenes a terapia inmunosupresora o biológica durante 30 semanas, con una extensión de 20 semanas. Se aleatorizó a los pacientes a tres grupos, 1) monoterapia con infliximab, 2) monoterapia con azatioprina y 3) terapia combinada de infliximab y azatioprina.

A la semana 26, 56.8% de los pacientes con terapia combinada, 44.4% de los pacientes con infliximab y 30% de los pacientes en monoterapia con azatioprina se encontraban en remisión clínica y suspendiendo la terapia con esteroides (IFX vs. AZA $p=0.006$, combinada vs. AZA $p<0.001$, combinada vs. IFX $p=0.02$). En cuanto a la cicatrización de la mucosa, 43.9% de los pacientes en terapia combinada, 30.1% de los pacientes en terapia con IFX, y 16.5% de los pacientes en terapia con AZA la habían logrado (IFX vs. AZA $p=0.02$, combinada vs. AZA $p<0.001$, combinada vs. IFX $P=0.06$).

La monoterapia con infliximab o la terapia combinada de infliximab y azatioprina fueron más eficaces que la monoterapia con azatioprina para inducir la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa suspendiendo la terapia con corticoesteroides en pacientes con EC, la mayor eficacia se observó con la terapia combinada.

Top-down15

El objetivo de este estudio fue determinar la efectividad de la terapia combinada con infliximab y azatioprina o 6-mercaptopurina en pacientes con reciente diagnóstico de EC que recibieron terapia de inducción con corticoesteroides. Se aleatorizaron a 133 pacientes a dos grupos: terapia inmunosupresora combinada o terapia convencional y se siguieron durante 104 semanas.

A la semana 52, 61.5% de los pacientes en terapia combinada se encontraba en remisión, comparados con el 42.2% de los pacientes asignados a terapia convencional ($p=0.0278$). En esta misma semana, 2% de los pacientes con terapia combinada estaba recibiendo budesonida, comparado con 7% del grupo

de terapia convencional. En la semana 104, no se observaron úlceras en las endoscopías del 73.1% de los pacientes en tratamiento combinado, comparado con el 30.4% de pacientes con tratamiento tradicional ($p=0.0028$).

CUCI

SUCCESS16

Este fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, doble simulación que evaluó la seguridad y la eficacia de monoterapia con infliximab (IFX), monoterapia con azatioprina (AZA) y terapia combinada de infliximab/azatioprina durante 16 semanas en 239 pacientes con CUCI moderada a grave.

A la semana 16, 39.7% de los pacientes con terapia IFX/AZA, comparados con 23.7% con monoterapia AZA ($p=0.032$) y 22.1% con monoterapia IFX ($p=0.017$) lograron la remisión sin terapia con corticoesteroides. Respecto a la cicatrización de la mucosa, 62.8% de los pacientes en el grupo de terapia combinada la lograron comparada con el 36.8% del grupo con monoterapia AZA ($p=0.001$). La diferencia entre el grupo IFX/AZA y el grupo IFX no fue estadísticamente significativa ($p=0.295$).

En este estudio se demostró que es más eficaz la terapia combinada que la monoterapia para lograr la remisión y suspender la terapia con corticoesteroides, aunque los resultados se deben interpretar con cuidado porque el tamaño de muestra no tenía el suficiente poder estadístico.

Niveles de anti-TNF y anticuerpos anti-TNF en el seguimiento y optimización del tratamiento17

El costo de los agentes anti-TNF y la preocupación por el riesgo de efectos adversos ha provocado que se considere la suspensión del tratamiento anti-TNF después de que se hayan logrado ciertas metas, o explorar la posibilidad de reducir paulatinamente la dosis convencional en cierto grupo de pacientes y en ciertos escenarios clínicos. Para lograr esto, se ha propuesto que la medición de los niveles del medicamento en sangre y de los anticuerpos anti-droga (ADA), que se desarrollan en un subgrupo de pacientes, ha surgido como una herramienta para dilucidar los mecanismos de la pérdida de la respuesta y guiar el tratamiento en cierta proporción de pacientes.

Los anticuerpos químéricos y totalmente humanizados pueden inducir la formación de ADA. Los ADA están dirigidos contra el fragmento Fab' de la molécula anti-TNF, esto interfiere con la unión de la molécula anti-TNF a su blanco, neutralizando directamente la actividad biológica del medicamento. La unión del ADA al anticuerpo anti-TNF puede generar complejos inmunes que después son degradados, acelerando así el proceso de eliminación. Se ha asociado la formación de ADA con la disminución de los niveles séricos de los anticuerpos monoclonales; en la mayoría de los estudios, los niveles altos de ADA también se relacionan con pérdida de la respuesta clínica.

No hay un consenso respecto a la definición de la no respuesta primaria, sin embargo, se considera que en la práctica clínica la no respuesta primaria se

debe evaluar después de las semanas 8-12. Los factores predisponentes asociados a la no respuesta primaria en la EC son tabaquismo, duración de la enfermedad > 2 años, extensión de la enfermedad, y falta de respuesta a otro agente anti-TNF; mientras que en CUCI se encontró que la edad avanzada, ANCA positivos y exposición previa a agentes anti-TNF son factores predisponentes.

El manejo de la no respuesta primaria debe empezar excluyendo causas relacionadas a la EII pero no relacionadas a la actividad inflamatoria; o síntomas no relacionados con la EII. Una vez que se ha establecido una no respuesta primaria verdadera, una opción de manejo es la intensificación de la dosis, una explicación que se da a esta maniobra terapéutica es el fracaso en la respuesta debido a la gran cantidad de TNF-en el tejido. Otro interrogante es si el fracaso en la respuesta significa que es un fenómeno de efecto de clase o si el cambio a otro agente anti-TNF podría ser todavía efectivo para la inducción de la respuesta. Una serie de casos de pequeña escala, demostró que del 50-65% de los pacientes con fracaso primario a infliximab, todavía podría responder a otro agente anti-TNF.

Se debe distinguir entre empeoramiento bajo tratamiento con anti-TNF (definido como un deterioro clínico cuya etiología no se ha definido aún) y pérdida de la respuesta, que es un término que debe de ser reservado a la reaparición de los síntomas debido a una reactivación de la actividad de la EII en un paciente cuya enfermedad había estado en remisión bajo tratamiento. La pérdida de la respuesta ocurre con mayor frecuencia dentro del primer año de terapia.

Llevar a cabo un tratamiento programado en lugar de un tratamiento episódico es muy importante para la prevención de la pérdida de la respuesta, ya que el tratamiento episódico aumenta la inmunogenicidad del infliximab y aumenta el riesgo de cirugía y de suspensión del tratamiento en pacientes tratados con infliximab y adalimumab. Respecto al beneficio que se ha visto en el ensayo SONIC y SUCCESS con la terapia combinada con inmunomoduladores, no se sabe si se debe a la adición de un mecanismo de acción diferente, a un sinergismo con los agentes anti-TNF o debido a la inhibición de la inmunogenicidad del biológico.

El abordaje inicial de un paciente que tiene una exacerbación mientras se encuentra en tratamiento con terapia anti-TNF incluye determinar los niveles del anti-TNF y de ADA en sangre, lo cual nos permitiría deducir el mecanismo del fracaso del medicamento desde el patrón de respuesta o determinar si la inflamación por la EII es la responsable de los síntomas. Para esto es imperativo complementar los índices de inflamación a través de técnicas endoscópicas y correlacionar con los niveles del biológico y los de ADA.

Una vez que se ha establecido una actividad inflamatoria relacionada con la EII a pesar del tratamiento con anti-TNF existen varias opciones terapéuticas: la más utilizada es la intensificación de la dosis, que puede restaurar la respuesta clínica en el 60-90% de los pacientes según diferentes ensayos clínicos.

Dos ensayos retrospectivos no pudieron demostrar la superioridad de acortar los períodos entre los intervalos de dosis de infliximab comparado con la intensificación de la dosis. Después de lograr recuperar la respuesta, se ha demostrado que es posible una disminución de la dosis en un 60-70% de los pacientes con EC que recibieron una dosis de intensificación con adalimumab o infliximab.

La alternativa al aumento de la dosis que más comúnmente se utiliza es el cambio a otro agente anti-TNF. Dado que la tasa de respuesta es muy similar cuando se compara el aumento de la dosis con el cambio de agente anti-TNF, varios estudios han examinado si la medición de los niveles de medicamento o ADA pueden guiar el tratamiento de los pacientes que han perdido la respuesta al tratamiento. Un estudio retrospectivo que se realizó antes de la intervención médica encontró que sólo el 18% de los pacientes con niveles de infliximab bajos y presencia de ATI (anticuerpos contra infliximab) respondieron a la dosis de intensificación, comparados con 86% de los pacientes con niveles bajos de infliximab y ATI negativos, indicando la ineffectividad de la intensificación de la dosis en presencia de ADA. Se encontró una correlación entre el título de ATI y el fracaso a la respuesta del aumento de la dosis, un nivel $>9.1 \mu\text{g/ml}$ predice más precisamente el fracaso a la dosis de intensificación, esto sugiere que puede existir un fenómeno tipo todo o nada.

Se debe considerar la suspensión de la terapia anti-TNF en pacientes en remisión clínica, bioquímica y cicatrización de la mucosa, ya que podría reducir potencialmente el riesgo de efectos adversos de los tratamientos con anti-TNF, aunque se debe de tener en cuenta la posibilidad de una exacerbación o complicaciones de la enfermedad. Otra posibilidad es continuar con la terapia anti-TNF y suspender el inmunomodulador en pacientes con terapia combinada. Otro aspecto que se debe tener en cuenta durante la remisión es el ajuste de las dosis, ya sea el aumento o la reducción de la misma. En un ensayo se encontró que la optimización de la dosis para obtener niveles de 3-7 $\mu\text{g/ml}$ en sangre mejoró el control clínico e inflamatorio de EC. Algunos pacientes recibieron una dosis de intensificación para lograr la concentración deseada del medicamento, mientras que a los pacientes que tenían niveles sanguíneos de $>7 \mu\text{g/ml}$ de infliximab se les redujo la dosis.

Ocasionalmente se encuentran pacientes que requieren una reintroducción a la terapia anti-TNF después de haberla suspendido por varias razones. En dos estudios que se han realizado el 60-75% de los pacientes que habían suspendido la terapia anteriormente debido a pérdida de la respuesta, lograron una respuesta a la reintroducción.

Suspensión de la terapia anti-TNF

Se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico denominado STORI18 en 115 pacientes con EC que hubieran recibido terapia con infliximab e inmunomodulador durante por lo menos un año y que hubieran estado en remisión clínica sin corticoesteroides por lo menos durante 6 meses. A estos pacientes se les suspendió la terapia con infliximab y fueron seguidos mínimo durante

un año, en caso de recaída, se reinició la terapia con infliximab a la misma dosis y frecuencia previas al ensayo.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la tasa de recaídas después de la suspensión de la terapia con infliximab e identificar los factores asociados con el menor riesgo de recaídas. En total se confirmaron 52 (44.8%) recaídas, 44 (84.6%) ocurrieron durante el primer año y 7 (13.4%) durante el segundo. A los 52 pacientes que tuvieron recaída se les re-indujo con infliximab, sólo 40 de estos pacientes pudieron ser evaluados adecuadamente a los 30 días, encontrándose los siguientes resultados: 98% tuvieron una respuesta clínica y 93% se encontraban en remisión.

El resto de los 12 pacientes que no pudieron ser evaluados al día 30, 1 se retiró del estudio y 11 fueron evaluados; el 81% logró respuesta y remisión clínica, 9% la respuesta clínica y 9% no logró la respuesta ni la remisión clínica. Igualmente, se hizo un análisis para encontrar los factores asociados con el tiempo de recaída, tal como se ilustra en la Tabla 2.

Se observó que volver a tratar a los pacientes con infliximab después de su suspensión fue efectivo y bien tolerado a corto plazo, sin embargo, la suspensión del tratamiento con infliximab no es una estrategia exitosa, aunque en la práctica clínica puede ser considerado dependiendo de las características del paciente y del escenario clínico de cada paciente.

Seguridad de los anti-TNF

Para examinar la potencial relación entre el riesgo de cáncer y el tratamiento con terapia anti-TNF se analizó la información del registro TREAT¹⁹. Este fue un ensayo prospectivo, observacional y multi-céntrico de cohorte a largo plazo en pacientes con EC, un total de 6273 pacientes fueron seguidos durante al menos 5 años. La proporción de pacientes que desarrollaron una neoplasia fue similar entre los pacientes que recibieron terapia con infliximab comparado con aquellos que recibieron otro tipo de terapia, con un riesgo relativo de 0.90 (IC=0.69 – 1.18, p=0.46). Las neoplasias que mostraron mayor variación entre las dos cohortes de tratamiento fueron el carcinoma de piel de células escamosas (0.05 para infliximab vs. 0.08/100 años-paciente para otras terapias), neoplasias del colon (0.07 vs. 0.02 /100 años-paciente), cáncer de pulmón (0.05 vs. 0.10 /100 años-paciente), y cáncer renal (0.01 vs. 0.04 /100 años-paciente).

Los resultados de este análisis indican que la edad al inicio (razón de riesgo (HR)= 1.59 por 10 años; p<0.001), la duración de la enfermedad (HR=1.64 x 10 años; p=0.012) y tabaquismo (HR= 1.38; p=0.045) aumentan el riesgo de desarrollar una neoplasia, pero la terapia inmunosupresora sola (HR=1.43; p=0.11), terapia con infliximab sola (HR=0.59; p=0.16) o la combinación de ambas (HR=1.22; p=0.34) se pudieron asociar independientemente a un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia maligna.

En este sub-análisis no se observó ningún aumento en la incidencia de cáncer con la exposición a infliximab. Específicamente, no se demostró aumento en

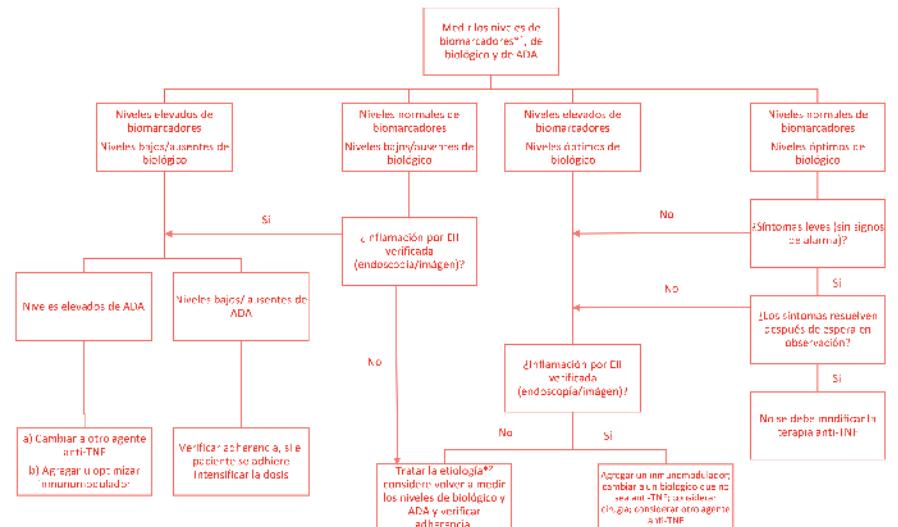
el riesgo de linfoma o cáncer de piel de tipo escamoso, que son cánceres que más se han relacionado a inmunosupresión.

CONCLUSIONES

La terapia anti-TNF a base de infliximab y adalimumab es efectiva y segura en el tratamiento de pacientes con EC y CUCI. El tratamiento sostenido con terapia anti-TNF mantiene la remisión clínica a largo plazo y reduce el número de hospitalizaciones y cirugías en pacientes con EII. El golimumab es una nueva alternativa terapéutica para bloquear el TNF- que ha demostrado eficacia y seguridad en pacientes con CUCI, el certolizumab pegol lo ha demostrado en pacientes con EC.

La terapia combinada en EII es superior a la monoterapia de infliximab o aza-tioprina, ya que existe menor producción de ADA. El protocolo top-down es eficaz en pacientes con EC con datos de mal pronóstico o enfermedad invalidante. La medición de niveles de biomarcador, así como la determinación de ADA son útiles en un sub-grupo de pacientes para la optimización del tratamiento. La duración de la terapia anti-TNF debe ser indefinida, sin embargo, existe un sub-grupo de pacientes con EC de bajo riesgo en los que se podría considerar la suspensión de dicha terapia. El registro TREAT no demostró un incremento en el riesgo de desarrollar neoplasias.

Figura 1. Algoritmo para la optimización de la terapia anti-TNF basado en niveles séricos de ADA y anti-TNF



* Los biomarcadores se refieren a cualquiera de los siguientes o a una combinación de ellos: PCP (proteína C reactiva), calprotectina, lactoferrina, o cualquier estudio bioquímico que indique inflamación activa.

** De entre los posibles etiologías se debe considerar: infección, síndrome de intestino irritable, subpoblación bacteriana, diarrea por malabsorción de sales biliares o cálera.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hanauer S., Feagan B., Lichtenstein G., et al. "Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial" *Lancet* 2002;359: 1541-1549.
2. Sands B., Anderson F., Bernstein C., et al. "Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease" *N Engl J Med* 2004;350: 876-885.
3. Rutgeerts P., Sandborn W., Feagan B., et al. "Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis" *N Engl J Med* 2005;353: 2462-2476.
4. Hanauer S., Sandborn W., Rutgeerts P., et al. "Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial" *Gastroenterology* 2006;130: 323-333.
5. Sandborn W., Hanauer S., Rutgeerts P., et al. "Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial" *Gut* 2007;56: 1232-1239.
6. Colombel J., Sandborn W., 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.
7. Panaccione R., Colombel J., Sandborn W., et al. "Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease" *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31: 1296-1309.
8. Sandborn W., Rutgeerts P., Enns R., et al. "Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab" *Ann Intern Med* 2007;146: 829-838.
9. Reinisch W., Sandborn W., Hommes D., et al. "Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial" *Gut* 2011;60: 780-787.
10. Sandborn W., van Assche G., Reinisch W., et al. "Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis" *Gastroenterology* 2012;142: 257-265.
11. Sandborn W., Feagan B., Stoinov S., et al. "Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease" *N Engl J Med* 2007;357: 228-238.
12. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrence I., et al. "Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease" *N Engl J Med* 2007; 357: 239-250.
13. Sandborn W., Feagan B., Marano C., et al. "Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis" *Gastroenterology* 2014;146: 85-95.
14. Colombel J., Sandborn W., Reinisch W., et al. "Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease" *N Engl J Med* 2010;362: 1383-1395.
15. D'Haens G., Baert F., van Assche G., "Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial" *Lancet* 2008;371: 660-667.
16. 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.
17. Ben-Horin S., Chowars Y., "Tailoring anti-TNF therapy in IBD: drug levels and disease activity" *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; advance online publication.
18. Louis E., Mary J., Vernier-Massouille G., et al. "Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped" *Gastroenterology* 2012;142: 63-70.

Tabla 1. Terapias anti-TNF para pacientes con EI

Anti-TNF	Composición	Enfermedad para la que está aprobado	Estudios
Infliximab	Anticuerpo monoclonal IgG1 químerico de humano y ratón compuesto de una región variable murina y de una región IgG1 constante humana.	Enfermedad de Crohn CUCI	ACCENT 1 ACCENT II ACT 1 ACT 2
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano.	Enfermedad de Crohn CUCI	CLASSIC I CLASSIC II CHARM ADHERE GAIN ULTRA 1 ULTRA 2
Certolizumab pegol	Fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal IgG1 que carece de la porción Fc, la región de la bisagra está unida covalentemente con dos cadenas de 20 kDa de polietilenglicol.	Enfermedad de Crohn	PRECISE 1 PRECISE 2
Golimumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano.	CUCI	PURSUIT-SC

Tabla 2. Factores asociados a recaídas en pacientes con enfermedad de Crohn posterior a la suspensión de infliximab

Factor	Valor P	Razón de riesgo (HR)
Tabaquismo	0.0358	1.78
Haber recibido corticoesteroides de 12 a 6 meses previos al inicio del estudio	0.0553	2.25
Hemoglobina 14.5 gr/dL	0.0391	2.39
Leucocitos > 6 (109/L)	0.0714	1.66
PCR ultrasensible 5 mg/L	0.0008	2.49
Calprotectina fecal 300 µg/g	0.0002	3.22
Índice endoscópico de gravedad en EC (CDEIS) > 0	0.0581	1.79

MANIFESTACIONES EXTRA INTESTINALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

Dr. Jonathan Paz Delgadillo

Dr. Francisco Bosques Padilla

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa son enfermedades inflamatorias crónicas que comúnmente afectan a órganos distintos al tracto gastrointestinal por lo que se consideran enfermedades sistémicas¹. De forma global hasta un tercio de los pacientes desarrollaran estas manifestaciones sistémicas que pueden relacionarse o no con la actividad de la enfermedad². Algunas manifestaciones son más discapacitantes incluso que la propia enfermedad de base, sin embargo, para la mayoría de ellas el blanco principal del tratamiento sigue siendo el tracto gastrointestinal. Virtualmente cualquier sistema puede ser afectado, siendo los principales el musculo-esquelético, ocular, muco-cutáneo, hepato-biliar y renal (Tabla 1)³. La prevalencia de las manifestaciones extraintestinales es variable, un estudio de la clínica Mayo reporto que 40% de los pacientes tenían al menos una manifestación extra intestinal y hasta un 25% de los pacientes tenían más de una⁴, sin embargo un estudio de un hospital de tercer nivel en Canadá reporto una prevalencia de 6%⁵.

Patogénesis.

Las manifestaciones extra intestinales que se relacionan con la actividad de la enfermedad se cree que tienen un mecanismo inmunopatogénico probablemente similar al de la enfermedad intestinal. Evidencia obtenida por muchos estudios en modelos animales genéticamente susceptibles sugiere un papel crucial de la flora entérica en la activación del sistema inmune en contra de los antígenos bacterianos y de forma contemporánea contra la mucosa colónica por mecanismo de reacción cruzada (mimetismo antigénico)⁶. El compartimiento de estos antígenos por órganos extraintestinales asociado con susceptibilidad genética llevara finalmente a un ataque inmune a esos órganos.

Uno de los mejores ejemplos es representado por la colangitis esclerosante primaria en pacientes con colitis ulcerativa: en un subgrupo de pacientes, se ha identificado la presencia de autoanticuerpos anti-mucosa colónica que tienen reacción cruzada con el epitelio biliar. Permanece desconocido porque los órganos gastrointestinales no son afectados al mismo tiempo y porque estos auto-anticuerpos están ausentes en enfermedad de Crohn colónica⁶. Una explicación parcial es que factores genéticos o de daño local (infección, trauma) coexistentes pudieran regular la presentación de antígenos crípticos y la susceptibilidad a ataques autoinmunes. De acuerdo a los mecanismos explicados

anteriormente, podemos identificar un sitio de inducción inmune, donde las células T son estimulados, representado por el colon, y sitios efectores que son los órganos extra intestinales. Las células inmunes infiltran los sitios efectores (donde proliferaran) con la ayuda de moléculas de adhesión (integrina 4-7, proteína de adhesión vascular 1) que tienen una sobre-expresión mediada por citocinas en sitios específicos⁽⁶⁻⁹⁾. Es interesante como los ataques inmunes pueden ocurrir años después de la remoción del colon.

En el caso de la colangitis esclerosante primaria, probablemente linfocitos de memoria que fueron estimulados en el intestino pueden recircular por muchos años aun después de la remoción del colon sin causar daño hasta que ocurre un estímulo en el hígado que activa la inflamación con sobre-expresión de moléculas de adhesión (MAdCAM y CCL 25) y consecuentemente un reclutamiento persistente de linfocitos⁽⁶⁻⁹⁾. La interferencia con moléculas de adhesión puede ser útil en el tratamiento de manifestaciones extraintestinales así como se ha utilizado para el tratamiento de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.

SISTEMA MUSCULO ESQUELÉTICO.

Se considera el sistema más afectado ya que hasta 9-53% de los pacientes presenta dolor musculo-esquelético en el transcurso de la enfermedad^(3,10). El diagnóstico diferencial es amplio e incluye afección articular, peri articular, muscular, ósea y en algunas ocasiones fibromialgia³. Cuando se presenta afección articular se define como artritis cuando se presenta con dolor, aumento de la temperatura y edema y que presenta características inflamatorias, es decir, aumenta con el reposo y mejora con el movimiento³. La artritis puede preceder, ser sincrónica o posterior al diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal hasta por 10 años y puede afectar la columna vertebral, articulación sacro-iliaca y articulaciones periféricas. La artritis enteropática es parte de un subgrupo de enfermedades conocidas como espondiloartropatías seronegativas (Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante idiopática y artritis reactiva)³. La afección es igual en ambos sexos y se presenta de forma más común en pacientes con afección colónica, es generalmente FR negativa, no deformante y no erosiva. Se divide en 2 tipos, la tipo 1 conocida como pauci-articular afecta <5 articulación, se relaciona con la actividad de la enfermedad, ataca generalmente articulaciones de gran tamaño siendo la rodilla la afectada más frecuentemente, los ataques duran 5-10 semanas y 90% se autolimita en 6 semanas^(11,12). La tipo 2 conocida como poliarticular afecta generalmente articulaciones pequeñas como las metacarpofalángicas y con ataques que duran meses a años, es independiente de la actividad de la enfermedad^(2, 11-12). (Figura 1).

La espondilitis ocurre entre 1-26% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal⁽¹³⁻¹⁶⁾ y se asocia a expresión del HLA-B*27 en 50-80% de los pacientes vs 94% de la idiopática⁽¹⁴⁾. Los hombres son más frecuentemente afectados que las mujeres. Se presenta con lumbalgia, dolor en glúteos, dolor lumbar que se irradia a columna cervical, es más intenso en la

mañana, aumenta durante el reposo y disminuye con el ejercicio⁽²⁻³⁾. A la exploración física se encuentra disminución en la flexión de la columna lumbar y disminución en la expansión de la caja torácica⁽³⁾. El involucro axial es independiente de la patología intestinal y se encuentran datos de sacroileitis por radiografía en pacientes asintomáticos hasta en 4-18% de ellos⁽¹⁶⁾ y hasta 52% en aquellos con estudios con tecncio^(14,16). El tratamiento efectivo de la EII ayuda a controlar la artritis periférica, sin embargo, el involucro espinal es mas problemático y no hay tratamientos que detengan la progresión radiológica. La mayoría de la información disponible es de pequeñas series de casos. Como la artritis periférica es no destructiva el tratamiento es sintomático⁽³⁾. En un estudio de 45 pacientes con EII y artralgias que fueron tratados con rofecoxib 71% mostraron mejoría (18% total y 53% parcial). Sin embargo hasta 20% de los pacientes suspendieron el tratamiento por síntomas gastrointestinales⁽¹⁷⁾. Si los AINES no controlan los síntomas se recomienda utilizar sulfasalazina. Un meta-análisis de 5 estudios controlados con placebo mostró que la sulfasalazina a dosis de 500 mg cada 12 hrs max. 1500 mg cada 8 hrs fue mejor que placebo en reducir la rigidez y mejorar la calidad de vida (se recomienda esperar hasta 12 semanas para el máximo beneficio)⁽¹⁸⁾. Algunos autores recomiendan metrotexate como inmunomodulador de elección, empezando a dosis de 7.5 mg cada semana con aumentos de 2.5-5mg por mes e inclusive se recomienda el uso de otros inmunomoduladores como azatioprina o 6-MP. Se recomienda usar glucocorticoides en pacientes que no responden. En pacientes refractarios a inmunomoduladores también se ha demostrado mejoría con el uso de biológicos. Un estudio aleatorizado en pacientes con enfermedad de Crohn el uso de infliximab 5mg/kg semana 0 (enf. no fistulizante) y semanas 0, 2 y 6 (fistulizante) demostró mejoría en artritis periférica en 61% de los pacientes y hasta 46% tuvieron resolución⁽²⁰⁾.

La tasa de fractura de cadera en pacientes con EII es hasta 60% mayor que controles pareados, por lo tanto cualquier paciente que tenga alguno de los siguientes criterios debe ser sometido a un estudio de densitometría: uso prolongado de esteroides (>3 meses de uso continuo o recurrente), fracturas con trauma leve o por fragilidad, mujeres postmenopausicas u hombres >50 años, hipogonadismo⁽³⁾. En aquellos con osteopenia además de las medidas preventivas básicas se recomienda considerar el uso de bifosfonatos sobre todo en aquellos que tienen uso prolongado de esteroides. Por último en pacientes con osteoporosis se recomienda el uso de bifosfonatos, buscar otras causas de densidad ósea baja e inclusive valoración por un especialista en hueso⁽³⁾.

MUCOCUTANÉAS

Estomatitis aftosa.

La lesión oral más común en EII es por mucho la estomatitis aftosa, en un estudio Suizo la prevalencia fue de 3.5% en colitis ulcerativa y 9.8% en enfermedad de Crohn, siendo mucho mayor en la enfermedad activa (17.1 vs 8.6% p=0.026)^(21,22). Consiste en ulceras redondas u ovales con membrana fibrinosa central y halo eritematoso que se localizan en paladar, base de la

lengua y mucosa labial, guarda relación con la actividad de la enfermedad y responde al manejo de la misma⁽³⁾. Debe diferenciarse de otras causas (herpes, coxsackie, Behcet), un dato clínico útil que permite diferenciarla de aquellas ulceras producidas por herpes es que no tiene fase vesicular. Generalmente duran de 10-14 días y curan sin dejar cicatriz. La triamcinolona y lidocaína tópicas mejoran los síntomas⁽²¹⁻²⁴⁾.

Eritema nudoso.

Es la manifestación cutánea más frecuente, ocurre en un 4% de los pacientes⁽²⁵⁾. Típicamente consiste en nódulos subcutáneos dolorosos, rojos o violáceos que se localizan en superficies extensoras (tibia) de entre 1-5 cm de diámetro^(2,3). La biopsia muestra paniculitis⁽³⁾. Generalmente sigue el curso de la enfermedad inflamatoria y el tratamiento se dirige a esta, en ocasiones precede los síntomas intestinales y se puede requerir prednisona a 40 mg/ día y destetar. Es importante mencionar que existen infecciones y otras enfermedades sistémicas que pueden producir lesiones similares al eritema nudoso por ejemplo tuberculosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomicosis, yersinia, Behcet y sarcoidosis^(2,3,25,26).

Pioderma gangrenoso.

La proporción de pacientes que la desarrollan parece ser muy pequeña. En una cohorte de 2402 pacientes con EII solo 0.75% de los pacientes la presentó^(2,3,25). Aparece como pápulas eritematosas simples o múltiples que se desarrollan en áreas de trauma (fenómeno de patergia), la necrosis subsecuente de la dermis lleva al desarrollo de ulceras profundas con material purulento^(2,3). Se asocia a actividad de la enfermedad en 50% de los casos⁽²⁷⁾. El tratamiento se dirige a la EII, sin embargo se pueden requerir dosis elevadas de esteroides, en enfermedad localizada esteroides tópicos y algunos pacientes requieren inmunosupresores como ciclosporina. La terapia con anti-TNF también ha demostrado ser efectiva⁽²⁸⁻³¹⁾. En un estudio multicéntrico aleatorizado placebo controlado incluyó 30 pacientes, 19 de ellos con EII. Dos semanas después de la infusión 46% de los pacientes respondieron vs 6% en el grupo placebo (p=0.025). A las 2 semanas a todos los pacientes se les ofreció infliximab de forma abierta. Cuatro semanas después 69% de los pacientes tenían respuesta significativa. En otro estudio con 13 pacientes refractarios a inmunomoduladores y esteroides con enfermedad entre 1 mes y 18 años de evolución recibieron entre 1 a 24 infusiones de infliximab a 5mg/kg, se reportó una tasa de respuesta del 100% con desaparición de las lesiones a los 86 días promedio⁽²⁸⁻³¹⁾.

Síndrome de Sweet.

También llamada dermatosis neutrofilica febril aguda. Es una manifestación casi exclusiva de mujeres y se caracteriza por fiebre, lesiones cutáneas eritematosas o violáceas, dolorosas (pápulas, nódulos y placas) en cara, cuello y extremidades superiores^(2,3). En la biopsia se encuentra infiltrado difuso por PMN's maduros.

MANIFESTACIONES OCULARES

Epiescleritis.

Es la manifestación ocular más común 2-5% de los pacientes. Se presenta como ojo rojo uni o bilateral, con sensación de irritación, sin defectos visuales. Guarda relación con la actividad de la enfermedad intestinal y responde a su tratamiento^(2,3, 32,33).

Escleritis.

Es una condición más seria. Puede resultar en disminución de la visión y desprendimiento de retina. Se presenta con ojo rojo, dolor ocular y sensibilidad a la palpación acompañada de defectos visuales. Se requiere el uso de esteroides e inmunosupresores sistémicos^(2,3, 32,33).

Uveitis.

Es menos común que la episcleritis de 0.5 a 3% de los pacientes con EII, más común en mujeres y no guarda relación con el curso de la EII⁽³⁴⁾. Generalmente es bilateral, posterior al lente. Se ha encontrado que 75% de los pacientes tienen artritis asociada (periférica o central). Se asocia con HLA-B*27, HLA-B*58 y HLA-DRB1*0103^(34, 35). Se manifiesta con dolor ocular, visión borrosa, fotofobia, cefalea. El examen con lámpara de hendidura revela inflamación en la cámara anterior^(2,3). El episodio agudo puede ser seguido de atrofia del iris, depósitos en lente y sinequias. Se requiere un diagnóstico y tratamiento temprano con esteroides tópicos o sistémicos para evitar complicaciones. La escopolamina ayuda a aliviar el espasmo. En pacientes refractarios el infliximab ha mostrado ser efectivo⁽³⁶⁾.

Manifestaciones hepato-biliares.

Elevaciones leves no específicas de transaminasas son comunes y generalmente son causadas por medicamentos o esteatosis hepática. Individuos con enfermedad de Crohn tienen riesgo de colelitiasis, pero esto no es común en colitis ulcerativa. Además tienen un riesgo aumentado de padecer hepatitis autoinmune⁽³⁷⁾.

Colangitis esclerosante primaria.

Es sin duda alguna la manifestación más seria, se presenta en un 2.2-7.5% de los pacientes con colitis ulcerativa y 3.4 % de los pacientes con enfermedad de Crohn^(2,3, 37). Es una enfermedad colestásica crónica que se manifiesta como inflamación y fibrosis del sistema biliar. En exámenes de laboratorio se observa un patrón colestásico. Clínicamente se manifiesta como prurito, ictericia, episodios de colangitis y finalmente cirrosis descompensada. Característicamente en estudios de imagen se observan estenosis multifocales y dilataciones segmentarias^(3, 37, 38). (Figura 2). En 10% de los pacientes tienen enfermedad de ductos pequeños con colangiografía normal, pero bioquímica e histología características. Su fisiopatología no está bien dilucidada, se cree que participan múltiples mecanismos como predisposición genética, mimetismo molecular, activación del sistema inmune innato, moléculas de adhesión, migración de linfocitos T y auto anticuerpos. 10 a 30% de los

pacientes con CSP desarrollaran colangiocarcinoma. También hay un riesgo incrementado de displasia y cáncer de colon⁽³⁾. Se recomienda colonoscopia anual en pacientes con CSP y CU. El ácido ursodesoxicólico de 13 a 15 mg/kg/día ha demostrado mejoría bioquímica y en inflamación, sin embargo no ha tenido impacto en la supervivencia y tasa de transplante⁽³⁾. En algunos estudios ha disminuido la incidencia de colangiocarcinoma y neoplasia colo-rectal. Un estudio más reciente utilizó dosis de 29-30 mg/kg/día y fue detenido por un aumento en el riesgo de transplante hepático y muerte en el grupo de tratamiento⁽³⁹⁾. Tampoco los inmunosupresores ni medicamentos como el etarnecept han mejorado la sobrevida, siendo el transplante hepático el único que lo ha hecho⁽³⁷⁾. En 10-20% de los pacientes transplantados la enfermedad recurrirá.

Otras manifestaciones.

Otras manifestaciones que se presentan en pacientes con EII son el retraso en el crecimiento y maduración sexual, litiasis de oxalato de calcio, riesgo incrementado de hasta 3 veces mayor que la población de eventos tromboembólicos, bronquiectasias y bronquitis crónica^(2,3).

Tabla 1

Sistemas	Manifestaciones
Musculo-esquelético	Artritis: espondilitis anquilosante, afección articular aislada. Osteoartropatía hipertrófica: acropaquias, periostitis. Manifestaciones misceláneas: osteoporosis, necrosis aséptica, polimiositis.
Oral y dermatológico	Lesiones reactivas: eritema nudoso, pioderma gangrenoso, ulceras aftosas, vasculitis necrotizante. Lesiones específicas: fisuras, fistulas, lesiones orales de Crohn, reacciones medicamentosas. Deficiencias nutricionales: acrodermatitis enteropática, purpura, glositis, perdida de cabello, uñas frágiles. Enfermedades asociadas: vitíligo, psoriasis, amiloidosis.
Sistema hepato-biliar	Colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma. Inflamación asociada: hepatitis autoinmune, pericolangitis, fibrosis portal, cirrosis, enfermedad granulomatosa. Manifestaciones metabólicas: hígado graso, litiasis biliar asociada a enfermedad de Crohn ileal.
Sistema ocular	Uveitis, iritis, episcleritis, escleromalacia, ulceras corneales, enfermedad vascular de retina.
Metabólico	Retraso en el crecimiento en niños y adolescentes, retraso en el desarrollo sexual.
Sistema renal	Litos de oxalato de calcio

Figura 1

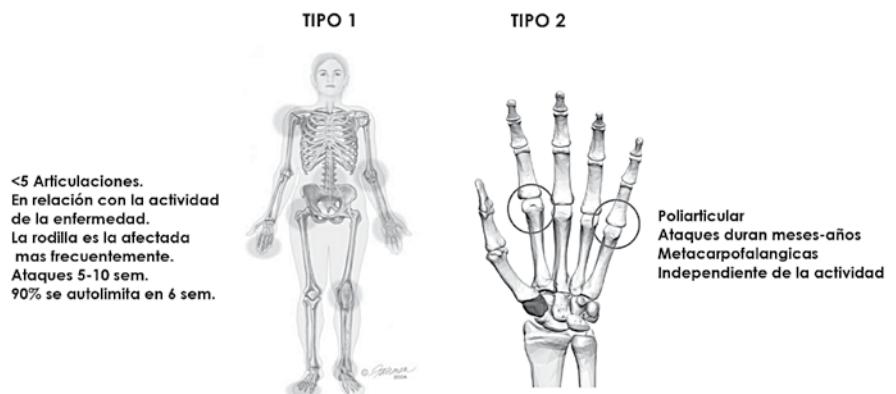
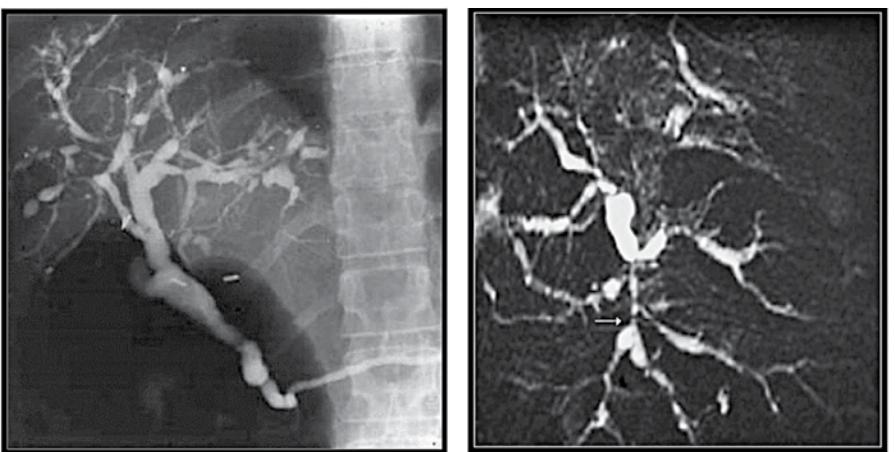


Figura 2



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rothfuss, K. S., Stange, E. F. & Herrlinger, K. R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World. J. Gastroenterol.* 12, 4819–4831 (2006).
- Ott, C. & Schölmerich. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *J. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* advance online publication 9 July 2013.
- Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology and Hepatology.* 7, 4, 235-241 (2011).
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1116.
- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:207.
- Danese S et al. Extraintestinal manifestations in IBD. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227-7236.
- Grant, A. J. et al. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 359, 150–157 (2002).
- Salmi M, Jalkanen S. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* 4, 149–156 (1998).
- Salmi, M. & Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J. Immunol.* 166, 4650–4657 (2001).
- Isaacs KL. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 (suppl 2):S198-S199.
- Orchard, T. R., Wordsworth, B. P., Jewell, D. P. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 42, 387–391 (1998).
- Bourikas, L. A., Papadakis, K. A. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 15, 1915–1924 (2009).
- Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:451.
- Weiner SR, Clarke J, Taggart N, Utsinger PD. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20:353.
- Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37:23.
- Gravallese EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:703.
- Biancone L, Tosti C, Geremia A, et al. Rofecoxib and early relapse of inflammatory bowel disease: an open-label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:755.
- Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1990;17:1482-1486.
- Peter H Schur, et. al. Arthritis associated with gastrointestinal disease. *UptoDate* marzo 2013.
- Herfarth H, Obermeier F, Andus T, et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2688-2690.
- Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol* 2013; 19(46): 85718579.

22. Trost L. B., McDonnell J. K. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad. Med. J.* 81, 580–585 (2005).
23. Liu C, Zhou Z, et. al. Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. *Am J Med* 2012; 125: 292-301.
24. Descroix V, et. al. Efficacy of topical 1% lidocaine in the symptomatic treatment of pain associated with oral mucosal trauma or minor oral aphthous ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-dose study. *J Orofac Pain* 2011; 25: 327-332.
25. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:281.
26. Timani, S., Mutasim, D. F. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin. Dermatol.* 26, 265-273 (2008).
27. Thornton JR, Teague RH, Low-Bear TS, Read AE. Pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21:247.
28. Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1424-1429.
29. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of Pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001; 137: 930-933.
30. Sapienza MS, Cohen S, Dimarino AJ. Treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1454-1457.
31. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505-509.
32. Bernstein CN. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3:477–483.
33. Felekitis T, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 2009.
34. Orchard, T. R. et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 123, 714–718 (2002).
35. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:61.
36. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:903.
37. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7327-7340.
38. Trikudanathan, G., Venkatesh, P. G., Navaneethan, U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs* 72, 2333–2349 (2012).
39. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50:808.

ANEXO

GASTRO TRILOGÍA II

**ENFERMEDADES POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO
Y TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS**

TRATAMIENTO DEL SII: ANTIESPASMÓDICOS, ANTIDEPRESIVOS, ANTIDIARREICOS Y MEDICINA COMPLEMENTARIA

Dr. Jorge González Altamirano

Dr. Francisco Cano Lozano

Dr. Francisco Bosques Padilla

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) afecta a un 10% al 20% de la población occidental, sin embargo, su etiología permanece incierta. La teoría acerca de su patogenia incluye la combinación de factores como son una motilidad gastrointestinal alterada, aunado a una sensibilidad visceral aumentada en el contexto de un estado de estrés crónico y de otros factores psicológicos. Es bien conocido que aproximadamente el 20 a 30% de los pacientes con SII tienen niveles altos de ansiedad y una proporción similar reporta depresión. Cada vez se reconoce más el papel de los factores estresantes en el ambiente y otros factores psicológicos como desencadenantes de estas anomalías físicas y psicológicas.

Una reciente expansión en nuestro entendimiento del SII nos lleva a importantes avances terapéuticos; el concepto tradicional de una motilidad anormal ha sido insuficiente para explicar los síntomas y la patogénesis del SII, así como de otros trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF). Actualmente conocemos que tanto una hipersensibilidad visceral (aumento en la percepción de señales periféricas), la existencia de infección o inflamación y los factores psicológicos que alteran la función del eje intestino-cerebro, actúan como operadores en la causa de estos trastornos. La hipersensibilidad visceral esta presente hasta en un 94% de pacientes con SII y se puede manifestar como una reducción en el umbral del dolor, una intensidad del dolor aumentada y los patrones de referencia viscerosomáticos aberrantes. Se ha observado frecuentemente que la distensión visceral en pacientes con SII, como por ejemplo, la realizada durante una sigmoidoscopía, puede desencadenar sus síntomas. La hipersensibilidad visceral puede aumentar eventos motores en el intestino como las contracciones fisiológicas colónicas para producir síntomas, frecuentemente es exacerbado por estrés. Modalidades como las imágenes cerebrales y las investigaciones en los neurotransmisores del eje intestino-cerebro, ambos demuestran una alteración de este eje a nivel periférico, espinal o supra espinal, los cuales en conjunto contribuyen en el desarrollo de SII y otros síntomas de los TGIF. Por ejemplo, neurotransmisores como serotonina (5 HT), norepinefrina (NE), factor liberador de corticotropina (FLC),

y opioides, entre otros, modifican tanto la motilidad así como la sensibilidad en el intestino. Esto ha hecho de los tratamientos con acción a nivel central (agentes psicotrópicos y tratamientos del estado de ánimo) una estrategia terapéutica particularmente atractiva debido a la modulación en las vías de 5-HT y NE, causando efectos globales en el eje cerebro-intestino, además de su uso para manejar alteraciones psicológicas comúnmente asociadas con estos trastornos gastrointestinales. El uso de los agentes psicotrópicos ha crecido significativamente en las últimas dos décadas, actualmente, al menos uno de cada 8 pacientes con SII se le ofrece un antidepresivo¹.

Los agentes psicotrópicos utilizados más ampliamente en SII y los TGIF son los antidepresivos, especialmente los antidepresivos tricíclicos (ATC). Los efectos de estos fármacos considerados como el sustento para su uso en el SII se mencionan en la tabla 1.

A pesar de la heterogeneidad significativa en el diseño de los estudios y de los criterios de valoración en el tratamiento, diversas revisiones y meta análisis han mostrado tanto una reducción del dolor como mejoría global en los beneficios potenciales de los antidepresivos tanto para SII como los TGIF. Más del 80% de los pacientes con SII parece tener beneficios médicos moderados a grandes en la práctica clínica, y se observa que la adherencia a los antidepresivos es mayor que para otros tratamientos. Los efectos periféricos de estos fármacos en el intestino pueden ser de importancia secundaria, considerando que la mayoría de los pacientes tratados con antidepresivos han fallado al tratamiento con agentes convencionales que actúan directamente sobre el intestino.

Existen cuatro clases de agentes psicotrópicos de interés e investigación en el SII, los ATC, Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS), Inhibidores de la Recaptura de Serotonina-Norepinefrina (IRSN) y antipsicóticos atípicos. Dentro de estos, los ATC y ISRS son los que se han estudiado más ampliamente.

Antidepresivos tricíclicos

Los ATC son probablemente los agentes psicotrópicos más ampliamente utilizados para el tratamiento de los síndromes dolorosos. Estudios estrictos han estudiado y demostrado consistentemente un buen efecto analgésico en síndromes dolorosos tanto de origen orgánico como funcional. Fueron descubiertos al inicio de la década de 1950 e introducidos a finales de esa misma década. Generan sus efectos analgésicos por un diverso número de mecanismos: el sistema serotoninérgico puede afectarse por la recaptura de serotonina y la alteración en la unión de serotonina a los receptores; el sistema noradrenérgico puede ser afectado por interacción con los adrenorreceptores 2; el sistema opioide puede afectarse al modificar la densidad de los receptores opioides en diversas estructuras cerebrales; los receptores GABAB pueden afectarse por un incremento en la función de los receptores; los receptores de glutamato pueden afectarse al unirse a receptores NMDA y/o AMPA; y los receptores de adenosina pueden afectarse por una inhibición periférica en la recaptura de adenosina, especial-

mente por la activación de los receptores A1. Otros receptores pueden afectarse por mecanismos como la inhibición de los receptores histaminérgicos, colinérgicos, muscarínicos y nicotínicos, bloqueando o activando canales de sodio dependientes de voltaje, potasio o calcio e inhibiendo la inflamación al disminuir la producción de prostaglandina E2 y el factor de necrosis tumoral².

Así mismo, pueden tener múltiples efectos adversos relacionados a sus efectos antihistamínicos y anticolinérgicos como son la constipación, sedación, boca seca, problemas para la micción, aumento de peso y efectos sobre el desempeño sexual. El hecho que los ATC disminuyan la motilidad colónica y produzcan constipación leve los hace adecuados para su uso en pacientes con SII en quienes el dolor abdominal se asocia con diarrea. Los ATC más investigados y utilizados comúnmente son la amitriptilina, nortriptilina y desipramina. Las dosis diarias investigadas fueron usualmente más bajas, de 25 a 50 mg, que aquellas prescritas para la depresión².

Existen diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas que evalúan la eficacia de los antidepresivos en el SII. Ford y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados controlados (EAC) de buena calidad donde se comparó el impacto de los antidepresivos sobre los síntomas del SII, estos demostraron un beneficio significativo de los antidepresivos comparado con placebo. El número necesario a tratar (NNT) para prevenir síntomas persistentes en los pacientes con SII se calculó de 4.

En este estudio, tanto los ATC como los ISRS fueron igual de efectivos, no se observaron diferencias significativas en el riesgo relativo para persistencia de los síntomas (0.66, 95% IC, 0.57 a 0.78) o en el NNT entre estos dos grupos de fármacos. Los eventos adversos fueron más comunes en pacientes asignados al grupo de antidepresivos que los asignados a placebo, pero no se detectaron diferencias estadísticamente significativas³.

En el metaanálisis de Rahimi y colaboradores concluyen que dosis bajas de ATC logran un control clínico y estadístico de una forma significativa sobre los síntomas del SII. Se incluyeron siete estudios aleatorizados controlados en este análisis, los ATC utilizados incluyeron amitriptilina, imipramina, desipramina, doxepina y trimipramina. El RR general para mejoría clínica con ATC fue de 1.93 (95% IC, 1.44 a 2.6, p=<0.0001)³.

El EAC más grande realizado hasta la fecha en donde se compara el ATC desipramina contra placebo, fue realizado por Drossman y colaboradores en donde demuestran el efecto benéfico de la desipramina cuando esta es consumida en forma adecuada. Inicialmente la desipramina no mostró beneficio significativo sobre el placebo en el análisis con intención a tratar (p=0.16; rango de respuesta del 60% para desipramina vs 47% para placebo, con un NNT de 8.1), pero si se demostró un beneficio significativo en el análisis per-protocolo (p= 0.01, rango de respuesta 73% vs 49% para placebo con un NNT de 5.2), especialmente cuando los participantes que tenían niveles de desipramina no detectables fueron excluidos (p=0.002). Además, se concluyó que es más

efectivo para síntomas moderados en lugar de síntomas severos, así como en aquellos con historia de abuso, sin depresión y síntomas predominantes de diarrea⁴.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Los ISRS son los fármacos más ampliamente utilizados para el tratamiento de la ansiedad y depresión. Fueron introducidos al mercado a finales de la década de 1980. Aumentan específicamente la concentración sináptica de serotonina, al inhibir selectivamente su recaptura desde el espacio sináptico. Tienen un menor efecto analgésico que los ATC, probablemente porque no tiene efecto sináptico en los niveles de NE. Los efectos adversos potenciales incluyen disminución del apetito, náusea, boca seca, tremor, fatiga o mareo, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial y problemas sexuales. Los ISRS más comúnmente utilizados para el tratamiento del dolor crónico son el citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Se ha reportado que la fluoxetina bloquea los canales de sodio. Las ventajas farmacológicas de los ISRS se deben a su alta selectividad por los receptores de serotonina y su poca a nula afinidad por otros tipos de receptores, como los adrenérgicos, muscarínicos, colinérgicos e histamínicos (2). Existen diversos estudios aleatorizados y controlados en donde se evalúa la eficacia de los ISRS en pacientes con TGIF con resultados contradictorios. Hay tres EAC en donde se comparó a la paroxetina contra placebo en pacientes con SII. En uno de ellos, en el análisis con intención a tratar, se demostró que en los pacientes con SII grave la paroxetina mejoraba la calidad de vida (5). Tabas y colaboradores encontraron que el bienestar general era mayor en el grupo de paroxetina/placebo que el encontrado en ensayos previos (6). Por otro lado, Masand y colaboradores no demostraron un beneficio significativo cuando compararon Paroxetina de liberación controlada contra placebo (7).

Existen dos estudios controlados aleatorizados que evaluaron el efecto de fluoxetina en el SII que muestran resultados contrastantes también. Vahedi y cols compararon fluoxetina contra placebo mostrando que este antidepresivo era significativamente más efectivo que placebo para disminuir el malestar abdominal, quitando la sensación de distensión, el aumento en el número de evacuaciones y al disminuir la consistencia de las evacuaciones, lo cual lo hace un fármaco efectivo en el tratamiento de SII con predominio de constipación (8). Sjoerd y cols trataron de demostrar un efecto analgésico visceral de fluoxetina, midieron la sensibilidad rectal con un balón al inicio y seis semanas después de dar tratamiento con fluoxetina 20 mg, fue un estudio aleatorizado comparado contra placebo. Los resultados no favorecieron del todo al antidepresivo, la fluoxetina no cambió de forma significativa el umbral para desencadenar dolor o malestar. Solo en aquellos pacientes con hipersensibilidad, la fluoxetina mostró disminuir de forma significativa la presencia de dolor abdominal (9).

El Citalopram fue comparado contra placebo en dos estudios controlados y los resultados son contradictorios; el primero realizado por J Tack y cols utilizó por tres semanas citalopram 20 mg al día seguido de 40 mg al día por otras tres semanas, mostrando desde las primeras tres semanas mejoría en el dolor,

distensión abdominal y bienestar general de forma significativa. Estos efectos terapéuticos se concluye que son independientes del efecto en la ansiedad, depresión y función sensitivo y motora sobre el colon (10). Por otro lado Lada-bum y cols valoraron el beneficio de citalopram y analizaron su relación entre los síntomas, calidad de vida y la sensibilidad rectal a la distensión en pacientes con SII sin depresión; utilizaron 20 mg/día por 4 semanas y después 40 mg/día por otras 4 semanas. Los pacientes que recibieron el ISRS no tuvieron un alivio de los síntomas superior al de los pacientes con placebo (44% vs 56% p= 0.59). Los cambios en los síntomas no correlacionaron de forma significativa con los cambios en la sensación rectal valorada¹¹.

Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina

Actualmente este grupo de fármacos (venlafaxina, duloxetina y desvenlafaxina) pueden ser tan efectivos como los ATC debido a su doble bloqueo en la recaptura de 5HT y NE. Estos agentes se han utilizado cada vez más para el uso de condiciones dolorosas como la fibromialgia. Duloxetina mostró ser eficaz para el alivio del dolor en el SII, sin embargo, sus efectos adversos limitan su uso (constipación)¹².

Con Venlafaxina se requieren altas dosis para lograr el alivio del dolor. Además de bloquear la recaptura de 5 HT y NE, es un inhibidor leve de la recaptura de dopamina. Tiene efectos sobre el estómago proximal, por lo que se postuló una probable utilidad en dispepsia funcional, pero no existen estudios de calidad que aprueben este uso. Se ha demostrado que disminuye la sensibilidad del colon a la distensión rectal. Desvenlafaxina se relaciona con venlafaxina y aún no ha sido estudiada en condiciones dolorosas gastrointestinales¹³.

ANTIESPASMÓDICOS

Los antiespasmódicos permanecen como el tratamiento principal del SII. Los antiespasmódicos engloban un grupo diverso de clases de fármacos incluyendo antimuscarínicos, relajantes de músculo liso, anticolinérgicos y agentes únicos como el pinaverio, el cual bloquea los canales de calcio y la trimebutina, un agonista opióaco periférico (Tabla 2). Los antiespasmódicos son el grupo de fármacos que se prescriben más frecuentemente para el SII y la evidencia clínica que apoya su utilización apoyan su efectividad tanto en la reducción del dolor o en síntomas globales generales. La evidencia disponible sugiere que los antiespasmódicos son más efectivos en pacientes con SII con dolor abdominal y diarrea. Los efectos anticolinérgicos de algunos de estos fármacos pueden asociarse con el desarrollo de algunos efectos adversos como boca seca, mareo, visión borrosa, confusión (particularmente en los ancianos), retención urinaria y constipación^{14,15,16,17}.

Martínez y cols recientemente publicaron un metaanálisis con el cual se evaluó la efectividad clínica de los agentes antiespasmódicos para el tratamiento del SII disponibles en México. Se analizó solo estudios aleatorizados controlados, un total de 2585 pacientes fueron incluidos en el análisis. La mejoría global fue de 1,55 (IC 95%: 1,33 a 1,83). Otilonio y alverina/simeticona tienen resultados que favorecen la mejoría global, la combinación de pinaverio/simeti-

cona mostró mejoría en el alivio de la distensión. Respecto a mejoría del dolor, se incluyeron 2.394 con un OR de 1,52 (IC 95%: 1,28 a 1,80) a favor de los antiespasmódicos en general. El número necesario a tratar para mejoría global fue de 7 para otilonio y 8 para alverina/simeticona y 8 y 11 para alivio del dolor, respectivamente¹⁸.

En otro metaanálisis también se mostró que los antiespasmódicos, junto con los antidepresivos son superiores al placebo para mejorar el dolor abdominal, así como diferentes escalas de puntuación y el bienestar general, con resultados similares a los descritos anteriormente. Se incluyeron EAC publicados en extenso, analizando a 2333 pacientes en el grupo que utilizó antiespasmódicos y 922 con antidepresivos, los que se muestran en la tabla 3¹⁹.

Medicina complementaria y alternativa

La medicina complementaria o alternativa se define como el tratamiento que no es considerado parte integral del tratamiento convencional alópata, definiendo como complementaria la que se utiliza además del tratamiento médico convencional y alternativa la que se usa en lugar de la terapia médica convencional²⁰.

A continuación se mostrará la evidencia y recomendaciones de los tratamientos alternativos y complementarios más comúnmente utilizados.

Fibra

En la práctica médica la ingesta de fibra es una de las primeras recomendaciones que se le da al paciente con esta frecuente enfermedad. La fibra se puede dividir como insoluble y fibra soluble, encontrándose evidencia diferente según el tipo de fibra en el alivio de los síntomas.

La fibra soluble generalmente es administrada en forma de Psyllium, una planta que deriva de la semilla del Plantago y sus diversas especies, la que también se encuentra de forma natural en vegetales, frutas y algunos granos, forma un gel con el agua que posteriormente es fermentada por las bacterias, creando metabolitos que disminuyen el tránsito intestinal y la presión colónica, la fibra insoluble en cambio se encuentra principalmente en el salvado de trigo, verduras y algunos granos integrales que aunque también generan cambios intra-colónicos, estos son menores.

Una revisión de Cochrane de 114 estudios aleatorizados, 11 con fibra insoluble y 4 con fibra soluble, no demostraron beneficio significativo en relación con la disminución de uno de los principales síntomas de esta enfermedad: el dolor. (RR 1.22, IC 95% 0.86 a 1.73)²¹. En otro estudio en el que se revisaron estudios aleatorizados en el que se separó a la fibra insoluble de la soluble, se demostró una mejoría significativa en síntomas globales, (RR 1.33, IC 95% 1.19 a 1.50), en especial en los síntomas relacionados con constipación, pero no demostró tampoco mejoría en el dolor abdominal, cuando se separó la fibra insoluble (en particular Plantago isphagula), los resultados fueron aún mejores, (RR 1.55, IC 95% 1.35 a 1.78)²².

Aunque los autores concluyen que estos resultados se ven limitados por varios factores: la gran mayoría de los estudios son de centros de referencia que difieren mucho del tipo de paciente que acude a la consulta de primer contacto, además que no se buscó de manera intencionada a los pacientes que pudieran ser portadores de enfermedad celiaca, sobre crecimiento bacteriano o intolerancia a la lactosa, para excluirlos, pudiendo ser esto una limitante importante en estos resultados, en especial para la fibra soluble (trigo), otra limitante fue la heterogeneidad de estos estudios.

En conclusión existe suficiente evidencia para recomendar el consumo de fibra insoluble para inducir la mejoría de los síntomas globales y de la constipación en el síndrome de intestino irritable, pero hay poca evidencia que soporte su efecto en el dolor abdominal.

Menta piperita

Este es un extracto de la planta Menta piperita Linnaeus y se ha utilizado desde hace tiempo para aliviar síntomas estomacales, el principal compuesto de este aceite es el mentol, un monoterpreno que parece tener su efecto al relajar las fibras musculares lisas del tubo digestivo, interfiriendo con los canales de calcio, pudiendo aliviar así algunos de los síntomas relacionados con esta enfermedad.

Estudios pequeños han demostrado que el uso diaria de 3 a 6 cápsulas recubiertas que contienen de 0.2 a 0.4 ml de Menta piperita mejoran los síntomas del síndrome de intestino irritable.

Estas observaciones han sido revisadas incluso en algunos metaanálisis, pero la heterogeneidad en los criterios de diagnóstico y de las escalas de los síntomas ha debilitado los resultados. El estudio más reciente con un mejor diseño incluyó a 110 pacientes en Taiwán, se trata de un estudio doble ciego, aleatorizado, se excluyó a los pacientes con sobre crecimiento bacteriano, enfermedad celiaca e intolerancia a la lactosa, fueron divididos en dos grupos, uno que recibió 4 capsulas diarias por cuatro semanas y otro grupo placebo, los resultados publicados mostraron mejoría de los síntomas en un 75% del grupo que recibió el producto activo, comparada contra un 38% para los que recibieron el placebo. ($p < 0.01$)²³.

La menta piperita parece ser bien tolerada, alivia los síntomas, incluyendo el dolor abdominal, con pocos efectos adversos, dentro de los que se menciona la relajación del esfínter esofágico inferior, ardor perianal, náusea y puede ser una herramienta útil para el médico.

Acupuntura

Esta técnica ancestral de la medicina tradicional China es cada vez más aceptada en el occidente, introducida en Estados Unidos desde 1970, se basa en la teoría de la energía y de la fuerza de la vida que corre a través del cuerpo por canales llamados meridianos y asume que la interrupción de este flujo puede ocasionar diversas enfermedades, los que pueden ser corregidos. Esta

técnica consiste en la penetración de la piel con agujas sólidas, muy delgadas. Ha sido utilizada para aliviar diversos síntomas digestivos tanto funcionales como orgánicos y se ha intentado demostrar su influencia en la actividad refleja visceral, vaciamiento gástrico y secreción acida, por esta razón y por las alteraciones demostradas en el eje cerebro-intestino, se piensa que es razonable considerar esta modalidad terapéutica en esta enfermedad.

En el 2006, una revisión sistemática Cochrane analizó 6 estudios clínicos aleatorizados y se concluyó que estos incluían muy pocos pacientes, con una pobre metodología, afirmando que la evidencia que soporta el uso de este método no era concluyente.

Schneider et al. Publicó sus resultados en un estudio que incluyó a 43 pacientes, los que comparó de manera aleatorizada contra una acupuntura simulada o "sham" (se utilizan puntos distintos a los utilizados por este método) y no logró demostrar diferencia significativa entre los dos grupos²⁰.

En fecha más reciente, un estudio aleatorizado publicado por Lembo en el Beth Israel Medical Center en Boston, Massachusetts, que incluyó 203 pacientes, que tenía como objetivo primario mostrar una mejoría en una escala para síntomas globales, no encontró diferencias al comparar la acupuntura contra acupuntura "sham", sin embargo, un análisis de un tercer grupo de enfermos que se dejaban en lista de espera, sin tratamiento, mostró al comparar con los grupos que recibieron terapia que hubo una diferencia significativa a favor de la terapia (37% vs 4%, $p = 0.001$)²¹.

La acupuntura puede ser beneficiosa para algunos pacientes pero no existe aún suficiente evidencia para recomendar su uso, además que el placebo utilizado en estos estudios no es el más adecuado y será necesario buscar un método estadístico que permita definir su utilidad.

Hipnoterapia

Recientemente se han encontrado algunos beneficios con esta técnica, la que consiste en inducir un estado de relajación profunda, lo que ha sido utilizado desde el siglo XIX. Los primeros estudios en los que se reportó su utilidad para el SII son estudios pequeños, en los que se demostró ser superior como complemento a la medicina tradicional comparado con la psicoterapia²⁰.

El estudio más grande incluyó a 81 pacientes, los que se dividieron para recibir una sesión por semana por 5 semanas con un audio de auto-hipnosis para usarlo diariamente y este se comparó contra ningún tratamiento. Los pacientes que recibieron la hipnoterapia tuvieron una mejoría de sus síntomas a los 3 meses (una mejoría de 13 puntos en una escala de síntomas de 100 puntos, contra 4.5 puntos en el grupo control), ($p = 0.008$)²⁴.

Los autores consideran que existe evidencia suficiente para recomendarla como complemento a la terapia médica, mencionando que algunos pacientes son menos susceptibles para recibirla, pudiendo ser esto una limitante.

Herbolaria

Aunque existen muchas preparaciones disponibles que incluyen una sola sustancia (herba) entre las que se incluyen al aloe vera, Cúrcuma, Fumara officinalis, Cynara scolymos, entre otras, en la actualidad es la combinación de distintas hierbas las que son más utilizadas y se ha vuelto una práctica cada vez más común en algunos sistemas tradicionales de salud, considerando a la mezcla superior, con el argumento de poder mejorar sus efectos terapéuticos y minimizar sus efectos adversos.

El TXYF (Tong xie yao fang) es una formula comúnmente utilizada en la medicina tradicional china. En un metaanálisis donde se evaluó esta fórmula, se incluyeron 12 estudio chinos y demostró que esta combinación es más efectiva con respecto al placebo (RR 1.35, 95% IC 1.21 a 1.50), pero los ensayos fueron criticados debido a su heterogeneidad y a la pobre calidad estadística. En otra revisión sistemática de 3 estudios donde se evaluaron diferentes productos que incluían la formula TXYF y demostraron su eficacia, aunque esto solo se observó en 2 de ellos²⁵.

Otra fórmula tibetana conocida como Padma Lax y que se utiliza como digestivo desde décadas atrás, ha sido manufacturada en Europa para el uso del SII. Un estudio reciente con 61 pacientes con predominio de constipación, en los que se evaluó y descartó enfermedad celiaca o intolerancia a la lactosa, reportó una mejoría global de un 76% comparado contra un 31% de los que recibieron placebo.

Hay al menos dos fórmulas herbales conocidas como STW 5 y STW 52 y que contienen un gran número de hierbas usadas comúnmente para padecimientos intestinales. En un estudio reciente que incluyó a 208 pacientes con SII a los que se les dio el STW 5, STW52, un extracto de planta por separado o placebo, demostró una mejoría en el dolor abdominal y en las escalas utilizadas para evaluar esta enfermedad ($p < 0.001$)²².

Antidiarréicos

Este grupo es probablemente de los fármacos más utilizados en pacientes con intestino irritable de predominio diarréico, ya que este síndrome se asocia con una aceleración del tránsito colónico proximal que responde a los opioides, aun así pocos estudios se han realizado para evaluar la efectividad de este grupo de medicamentos. La Loperamida es un agonista opioide que actúa directamente en las fibras circulares y longitudinales musculares del tracto digestivo, inhibe la peristalsis y prolonga el tránsito colónico, es el único fármaco de esta categoría que ha sido evaluado en estudios aleatorizados en pacientes con el SII, una revisión sistemática que incluyó a 3 estudios controlados contra placebo, demostró que este fármaco disminuye la frecuencia de las evacuaciones y mejora la consistencia, pero los resultados para mejorar los síntomas globales y distensión no fueron significativos, además se menciona que en estos estudios se incluyó un grupo pequeño de pacientes y la metodología no fue la más adecuada²⁶.

En otro estudio se demostró que reduce la intensidad del dolor, asociado con el aumento de la consistencia fecal y reducción de la frecuencia de las evacuaciones, sin embargo, los pacientes experimentaron un aumento del dolor abdominal nocturno²⁷.

Una ventaja de la loperamida es que su sitio de acción es a nivel periférico atravesan-

do muy poco la barrera hematoencefálica, teniendo por lo tanto pocos efectos a nivel del sistema nervioso central, sin embargo, se necesitan más estudios que aclaren la tolerancia y seguridad de la loperamida en su uso a largo plazo. Se recomienda el uso de loperamida 2 mg, 45 minutos antes de los alimentos, siempre y cuando se le explique al paciente la dosis máxima diaria y el evitarlo en casos de constipación, individualizando siempre al paciente al ajustar la dosis. (máxima de 16 mg/día), principalmente para síntomas de urgencia ante un estrés anticipado (ejercicio, eventos sociales)²⁷.

El difenoxilato-atropina no ha sido evaluado en pacientes con SII, ya que por contener atropina, este se asocia con efectos adversos conocidos como disfunción vesical, glaucoma y taquicardia.

La codeína no se recomienda por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y los efectos adversos ya conocidos.

Tabla 1. Beneficios potenciales para el uso de psicofármacos en TGIF

Efectos centrales

1. Altera la percepción del dolor a nivel central: analgesia o antihiperalgesia
2. Efectos terapéuticos en estado de ánimo: Para manejar ansiedad general, hipervigilia, síntomas relacionados con ansiedad, agorafobia y una respuesta al estrés incrementada
3. Tratamiento de trastornos psiquiátricos asociados: depresión, estrés postraumático, somatización
4. Tratamiento de alteraciones asociadas al sueño

Efectos periféricos

1. Efectos analgésicos periféricos: altera el señalamiento visceral aferente
2. Afecta en la fisiología gastrointestinal (motilidad y secreción) a través de las vías serotoninérgicas, colinérgicas y noradrenérgicas
3. Efecto en vísceras de músculo liso, vg relajación fundíca gástrica

Tabla 2. Clasificación de los antiespasmódicos

Relajantes directos del músculo liso

Derivados de la papaverina

Mebeverina

Trimebutina

Agentes anticolinérgicos y antimuscarínicos

Butiletíoscina

Diclidomina

Hiosciamina

Bromuro de cimetropium

Bromuro de otilonio

Bloqueadores de los canales de calcio

Bromuro de pinaverio

Citrato de alverina

Fenoverina

Rociverina

Tabla 3. Efectividad de antiespasmódicos y antidepresivos en el SII

Tratamiento	Desenlaces	Número de ensayos (n)	Tasa de eventos ponderados	IBR (95% IC)	NNT (IC)
Antiespasmódicos	Mejoría del dolor abdominal	13 (1392)	62% vs 46%	32% (12 a 55)	7 (4 a 17)
	Mejoría en la valoración global	22 (1983)	60% vs 39%	49% (25 a 77)	5 (4 a 8)
	Mejoría en la puntuación de síntomas	4 (585)	63% vs 30%	86% (26 a 176)	4 (2 a 25)
Antidepresivos	Mejoría del dolor abdominal	8 (571)	59% vs 37%	49% (5 a 112)	5 (3 a 17)
	Mejoría en la valoración global	11 (750)	61% vs 35%	57% (23 a 100)	4 (3 a 7)
	Mejoría en la puntuación de síntomas	3 (159)	53% vs 26%	99% (32 a 199)	4 (3 a 9)

IBR. Incremento en Beneficio Relativo. NNT Número Necesario a Tratar

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Grover M, Drossman DA. Centrally acting therapies for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011 Mar; 40(1):183-206.
- Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain – clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep.* 2013; 65(6):1611-21.
- Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58:367-378.
- Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003; 125:19-31.
- Creed F, Fernandes L, Guthrie E, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2003 Feb; 124(2):303-17.
- abas G, Beaves M, Wang J, et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2004 May; 99(5):914-20.
- Masand PS, Pae CU, Krulewicz S, et al, A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics.* 2009 Jan-Feb; 50(1):78-86.
- Vahedi H, Merat S, Rashidloo A, et al. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Sep 1;22(5):381-5.
- Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized,placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003 May; 1(3):219-28.
- Tack J, Broekaert D, Fischler B, et al. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel síndrome. *Gut* 2006; 55:1095-1103.
- Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR, et al. Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:42-48
- Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, et al. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol.* 2009 Jul; 24(5):423-8.
- Grover M, Drossman DA. Centrally acting therapies for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011 Mar; 40(1):183-206.
- Mayer EA. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17; 358(16):1692-9.
- Chey WD, Maneerattaporn M, Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut Liver.* 2011 Sep; 5(3):253-66.
- Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, et al. Pharmacological treatment of the irritable bowel syndrome: a technical review. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75(1):42-66.
- Tack J, Fried M, Houghton LA, et al. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome – a european perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jul 15; 24(2):183-205.
- Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012 Apr-Jun; 77(2):82-90.
- Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel síndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Aug 10 ;(8): CD003460.
- Magge S, Lembo A. Complementary and alternative Medicine for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011 Mar; 40(1):245-53.
- Wilkins T, Pepitone C, Alex B, Schade RR. Diagnosis and Management of IBS in Adults. *Am Fam Physician.* 2012 Sep 1; 86(5):419-26.
- Shen YH, Nahas R. Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel síndrome. *Can Fam Physician.* 2009 Feb; 55(2):143-8.
- Yoon SL, Grundmann O, Koepp L, Farrell L. Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS) in adults: Conventional and Complementary and Alternative Approaches. *Altern Med Rev.* 2011 Jun; 16(2):134-51.
- Chey WD, Maneerattaporn M, Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative Medicine Therapies for irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver.* 2011 Sep; 5(3):253-66.
- American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brand LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jan; 104 Suppl 1:S1-35.
- Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in the management of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1984 Mar; 29(3):239-47.
- Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1996 May; 31(5):463-8.



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, México, D.F., Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en agosto de 2014 en Litográfica Ingramex,
S.A. de C.V. Centeno 169-1 Col. Granjas Esmeralda C.P. 09810 México D.F.