



# Respuestas prácticas a problemas frecuentes y complejos en gastroenterología



Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta  
Dr. Genaro Vázquez Elizondo  
Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán  
Dr. Paulo César Gómez Castaños  
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco



# **RESPUESTAS PRÁCTICAS A PROBLEMAS FRECUENTES Y COMPLEJOS EN GASTROENTEROLOGÍA**

Curso Precongreso de  
Gastroenterología  
**Semana Nacional de Gastroenterología 2018**

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta  
Dr. Genaro Vázquez Elizondo  
Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán  
Dr. Paulo César Gómez Castaños  
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

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

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta  
Dr. Genaro Vázquez Elizondo  
Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán  
Dr. Paulo César Gómez Castaños  
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

*Respuestas prácticas a problemas frecuentes y complejos de Gastroenterología*  
es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.

La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación  
de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,  
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México. Tel. 5639 7052

Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.

Impreso en México. El tiro consta de 300 ejemplares.

1<sup>a</sup> edición

© 2018, Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN: 978-607-437-466-7

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



**DIRECCIÓN DEL PROYECTO**

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

**PRODUCCIÓN**  
Laura Mijares Castellá

**ARTE**

Armando Cervantes Moreno, Vanesa Alejandra Vázquez Fuentes,  
Paulina Cordero Mote, Laura Isabel Soler Navarro y Adriana Cárdenas Ocampo

**CORRECCIÓN DE ESTILO**  
Adriana Guerrero Tinoco

**PREPRESA**  
José Luis de la Rosa Meléndez

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





## PRÓLOGO

La práctica de la medicina es una condición retadora y que demanda grandes recursos de sus profesionales cuando es realizada cabalmente. Nuestros enfermos no solamente demandan nuestro afecto, compasión, empatía y capacidad, sino que además esperan que les brindemos soluciones basadas en la mejor evidencia científica disponible. Mientras la humanidad del médico atiende las necesidades esenciales de todo enfermo, nuestro raciocinio demanda que continuamente expandamos nuestros conocimientos conforme la medicina científica continúa escudriñando las respuestas que plantea cada enfermedad.

Esta obra tiene una finalidad dual en el cumplimiento del ideal académico de nuestra profesión: no solamente brindar un acervo útil para cada uno de sus lectores, sino también expandir las fronteras del conocimiento por medio del intercambio de ideas y experiencias que derivan del más importante de los elementos en la práctica médica: nuestros pacientes.

Los autores, los directores del curso y la mesa directiva de la Asociación Mexicana de Gastroenterología esperan que este esfuerzo sea de gran ayuda para cada uno de ustedes, mientras se cumple el ideal plasmado en la filosofía de uno de los fundadores de la Clínica Mayo: *"Es un gran logro el realizar descubrimientos científicos de valor, pero es de mayor valía el estar dispuesto a compartir esos descubrimientos y el alentar a otros colegas del mismo campo científico"*.

William James Mayo, 1934

Dr. Genaro Vázquez Elizondo  
Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

## **EDITORES**

**Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta**

**Dr. Genaro Vázquez Elizondo**

## **CO-EDITORES**

**Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán**

**Dr. Paulo César Gómez Castaños**

**Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco**

---

## **LISTA DE AUTORES**

**Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu**

Hospital Ángeles del Pedregal  
Ciudad de México, México

**Dr. Sami René Achem**

Professor of Medicine, Mayo College of Medicine. Mayo Clinic

**Dra. Alejandra Altamirano Barrera**

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

**Dr. José Ramón Arellano Cano**

Servicio de Psiquiatría y Psicología  
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí

**Dr. Francisco Daniel Briseño García**

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

**Dra. Luz María Castro Reyes**

Residente Endoscopia digestiva  
Hospital Universitari Vall d'Hebron

**Dr. Enrique Coss Adame**

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

**Dr. Louis Francois De Giau Triulzi**

Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva  
Hospital Español de México

**Dr. Ángel Ricardo Flores Rendón**

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Instituto de Seguridad y  
Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y Municipios de Baja California  
(ISSSTECAI), Hospital Mexicali

**Dra. Paulina Gálvez Castillejos**

Residente de Gastroenterología  
Hospital Español de México

**Dr. Paulo César Gómez Castaños**

Laboratorio de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal  
Hospital Civil de Culiacán CIDOC-SUAS  
Culiacán, Sinaloa

**Dr. Guido Grajales Figueroa**

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

**Dr. Francisco Huerta Iga**

Hospital Ángeles Torreón, Coahuila

**Dr. Alessandro Laviano**

Department of Clinical Medicine  
Department of Molecular and Clinical Medicine  
Sapienza University, Rome, Italy

**Dr. Nain Abraham Macías Huerta**

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

**Dra. Ana Luisa Mateos Viramontes**

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

**Dr. Heriberto Medina Franco<sup>FACS</sup>**

Cirujano Oncólogo. Investigador Nacional Nivel II.

Académico de la Academia Nacional de Medicina y Academia Mexicana de Cirugía.

Miembro de la Society of Surgical Oncology y Society for Surgery of the Alimentary Tract. Médico Especialista "B". Dirección de Cirugía. Sección Cirugía Oncológica.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

**Dr. Jorge Meléndez Andrade**

Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

**Dr. Miguel Ángel Mercado**

División de Cirugía

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

**Dra. Lydia Aurora Mercado Jáuregui**

Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

**Dra. Alejandra Noble Lugo**

Departamento de Enseñanza e Investigación

Hospital Español de México

Ciudad de México, México

**Dra. María Fernanda Noriega Iriondo**

Centro Universitario contra el Cáncer

Hospital Universitario, Monterrey, Nuevo León, México

**Dra. Laura Ofelia Olivares Gúzmán**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Hospital Civil de Culiacán CIDOCs - UAS

Culiacán, Sinaloa

**Dr. Eduardo Prado Orozco**

Presidente

Asociación Mexicana de Cirugía del Aparato Digestivo, A. C.

Jefe del Servicio de Endoscopia

Hospital General Dr. Eduardo Vazquez Navarro (Puebla Sur)

**Dra. Ruth del Carmen Rábago Escoto**

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

**Dra. Martha Gabriela Rojas Loureiro**

IMSS Hospital General de Zona 58  
León, Guanajuato

**Dr. Daniel Ruiz Romero**

Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal.  
Hospital Ángeles Acoyapa y Hospital HMG Coyoacán  
Ciudad de México, México

**Dra. Montserrat Sabanés Hernández**

Residente de Gastroenterología  
Fundación Clínica Médica Sur  
Ciudad de México, México

**Dr. Max Julio Schmulson Wasserman, MD, RFF**

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)-Unidad de Investigación en  
Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de  
México (UNAM). Hospital General de México. Ciudad de México, México.

**Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona**

Gastroenterólogo  
Centro de Enfermedades Digestivas  
Hospital del Valle  
San Pedro Sula, Honduras

**Dr Eduardo Rey Torres Cisneros**

División de Medicina Interna  
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí

**Dr. Luis Uscanga**

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

**Dr. Miguel A. Valdovinos Díaz**

Profesor Titular de Gastroenterología

Universidad Nacional Autónoma de México

Jefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

**Dr. Luis Raúl Valdovinos García**

Laboratorio de motilidad

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

**Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco**

Departamento de Gastroenterología. Jefe de la Clínica de Hígado. Profesor titular de la especialidad de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

**Dra. Alicia Sofía Villar Chávez**

Gastroenterología, Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal

Hospital Ángeles Acoyapa y Hospital HMG Coyoacán

Ciudad de México, México

**Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

Médico Especialista e Investigador.

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

**Dr. Luis Eduardo Zamora Nava**

Departamento de Endoscopia

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

**Dra. Mónica R. Zavala Solares**

Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

## ÍNDICE DE CONTENIDO

**19 El dilema de la dispepsia y la gastroparesia**

Dr. Ángel Ricardo Flores Rendón

Dra. Ana Luisa Mateos Viramontes

**41 Esofagitis eosinofílica**

Dr. Sami R. Achem

Dr. Genaro Vázquez Elizondo

**57 ¿Cómo tratar la ERGE de manera óptima?**

**Medicinas, dispositivos y cirugía**

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

**65 Motilidad de alta resolución esofágica.**

**Trastornos motores: conceptos prácticos**

Dr. Sami René Achem, MD, MACG, AGAF, ASGEF, FACP

Dr. Genaro Vázquez Elizondo

**77 POEM y G-POEM**

Dr. Guido Grajales Figueroa

**87 Esófago: ingesta de cáusticos, cuerpo extraños**

**e impactación**

Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona

**105 Obstrucción intestinal no mecánica**

Dra. Alicia Sofía Villar Chávez

Dr. Daniel Ruiz Romero

Dra. Montserrat Sabanés Hernández

**117 Disfunción del piso pélvico y estreñimiento**

Dr. Enrique Coss Adame

- 131 Diagnóstico del síndrome de intestino irritable  
¿Criterios basados en síntomas, biomarcadores o psicomarcadores?**  
Dr. Max Julio Schmulson Wasserman, MD, RFF
- 143 Tratamientos emergentes en síndrome de intestino irritable**  
Dra. Mónica R. Zavala Solares  
Dr. Jorge Meléndez Andrade
- 155 Uso de psicofármacos en las manifestaciones digestivas y extradigestivas de los trastornos funcionales digestivos**  
Dr. José Ramón Arellano Cano  
Dr. Eduardo Rey Torres Cisneros
- 163 Medicina alternativa y complementaria en gastroenterología: revisión crítica**  
Dr. Paulo César Gómez Castaños  
Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán  
Dra. Martha Gabriela Rojas Loureiro
- 179 Manejo multidisciplinario de la hemorragia de tubo digestivo proximal**  
Dr. Louis Francois De Giau Triulzi  
Dra. Luz María Castro Reyes  
Dra. Paulina Gálvez Castillejos
- 191 Hemorragia de tubo digestivo en el paciente con terapia antitrombótica: evaluación y manejo**  
Dra. Alejandra Noble Lugo
- 209 Hemorragia de intestino delgado**  
Dr. Francisco Daniel Briseño García  
Dr. Luis Eduardo Zamora Nava
- 219 Colitis ulcerosa crónica idiopática: Tratamiento paso a paso**  
Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

**231 Biocomparables en enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Un verdadero cambio en la terapia?**

Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán  
Dra. Ruth del Carmen Rábago Escoto  
Dr. Paulo César Gómez Castaños

**241 Colitis microscópica:  
Evaluación diagnóstica y tratamiento**

Dr. Francisco Huerta Iga

**251 Enfermedad diverticular**

Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona

**267 Manejo de los pólipos serrados**

Dr. Luis Raúl Valdovinos García  
Dra. Alejandra Altamirano Barrera

**279 Síndromes hereditarios de cáncer de colon**

Dra. María Fernanda Noriega Iriondo

**291 Cáncer gástrico: del tamizaje al manejo multidisciplinario**

Dr. Heriberto Medina Franco  
Dra. Lorelí Mejía Fernández

**303 Nutritional support in the patient with cancer  
of the digestive system**

Dr. Alessandro Laviano

**311 Manejo del paciente con colecistitis aguda y colangitis**

Dr. Miguel Ángel Mercado  
Dr. Nain Abraham Macías Huerta

**321 Pancreatitis aguda.  
Diagnóstico y tratamiento inicial**

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

**329 Enfermedad por hígado graso no alcohólico:  
una epidemia no infecciosa**

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco  
Dra. Lydia Aurora Mercado Jáuregui

**343 Tratamiento endoscópico de la obesidad**

Dr. Eduardo Prado Orozco

**355 Inhibidores de bomba de protones:**

**¿son tan malos como parece?**

Dr. Genaro Vázquez Elizondo

**367 Trasplante de microbiota fecal:**

**Indicaciones y recomendaciones técnicas**

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu





# EL DILEMA DE LA DISPEPSIA Y LA GASTROPARESIA

Dr. Ángel Ricardo Flores Rendón<sup>1</sup>

Dra. Ana Luisa Mateos Viramontes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y Municipios de Baja California (ISSSTECAli), "Hospital Mexicali"

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, "Campus Mexicali"

## GASTROPARESIA

La gastroparesia es una enfermedad crónica cuyas principales manifestaciones clínicas consisten en náusea, vómito, distensión, saciedad temprana, plenitud postprandial y dolor abdominal superior. Aunado a esto, se requiere de evidencia de retraso en el vaciamiento gástrico y exclusión de obstrucción mecánica (1). Los síntomas de náusea y vómito son dos de los síntomas más prevalentes en esta patología. El dolor abdominal se ha reportado en 90% de los casos (2) (3).

Estudios epidemiológicos realizados en el condado de Olmsted, Minnesota, reportan una incidencia de 2.5 varones y 9.8 mujeres por cada 100,000 habitantes. La prevalencia en hombres fue de 9.6 y en mujeres de 37.8 por cada 100,000 habitantes respectivamente. En este estudio también se encontró que pacientes con diagnóstico de gastroparesia presentaban mayor índice de mortalidad con respecto al resto de la población en esta localidad (4). La conclusión de este estudio fue que si bien la gastroparesia es una entidad poco común, los pacientes que la padecen tienen un aumento marcado en la morbimortalidad.

### *Etiología*

La mayoría de los casos de gastroparesia pueden ser clasificados dentro de tres principales categorías: gastroparesia idiopática (36%), gastroparesia diabética (29%) y gastroparesia postquirúrgica (13%). Los pacientes con diagnóstico de gastroparesia idiopática son aquellos en los cuales se presentan tanto manifestaciones clínicas como evidencia objetiva de gastroparesia sin una causa primaria identificada. Un dato importante en la gastroparesia clasificada como idiopática es el antecedente de una fase prodrómica viral. La presentación clásica es un paciente previamente sano con datos agudos de gastroparesia tales como náusea y vómito sin resolución de sus síntomas. Por lo general, estos pacientes mejoraran clínicamente a lo largo de un año (5). En contraste, la gastroparesia diabética es la causa identificada más común, la cual se presenta por lo general posterior a 10 años de evolución de la diabetes. La

gastroparesia postquirúrgica se está convirtiendo en una complicación reconocida en las cirugías bariátricas por bypass gástrico y funduplicatura tipo Nissen reportándose que 3 meses posterior a la cirugía, todos los pacientes presentan síntomas. Saciedad temprana (88%) y distensión (64%) fueron los síntomas más comunes, de igual forma, 94% de los pacientes tuvo una resolución de su sintomatología un año después de la cirugía.

Las causas menos frecuentes de gastroparesia incluyen enfermedad de Parkinson, amiloidosis, enfermedad paraneoplásica, esclerodermia e isquemia mesentérica.

Las guías de práctica clínica del Colegio Americano de Gastroenterología recomiendan que los pacientes deben ser sometidos a pruebas de detección de diabetes, patología tiroidea, enfermedades neurológicas, cirugía bariátrica y trastornos autoinmunes para poder encontrar alguna causa atribuible de la gastroparesia.

### *Diagnóstico*

El diagnóstico requiere de pruebas objetivas del retraso en el vaciamiento gástrico. Los tres métodos más utilizados para esto son la centellografía, cápsula inalámbrica y la prueba de aliento con dióxido de carbono, siendo la centellografía de fase sólida el método más ampliamente utilizado y validado para el diagnóstico. Para esta prueba, los pacientes diabéticos deben tener una glucemia en ayuno <275 mg. Aunado a esto, los agentes procinéticos, opiáceos y agentes anticolinérgicos deben ser suspendidos por lo menos 2 semanas previas a la prueba para evitar alteraciones (6). Los pacientes deben guardar ayuno la noche previa hasta realizarse la prueba la mañana siguiente y restringirse de fumar durante la prueba. Se deben ingerir los alimentos radiomarcados con TC-99m azufre coloidal (dos huevos, dos rebanadas de pan y jamón) con agua. Se deben tomar imágenes a las 0, 2 y 4 horas después de la ingesta, definiendo retraso en el vaciamiento gástrico cuando el contenido es >90% a la primera hora, >60% a las 2 horas, >10% a las a 4 horas.

Esta prueba es más específica a las 4 horas, sugiriendo la necesidad de prolongar el estudio a más de 2 horas. Se debe considerar vaciamiento gástrico rápido cuando existe una retención de <30% en la primera hora. El estudio, además, debe reportar glucemia en ayuno, cuánta cantidad se ingirió y en cuánto tiempo, si se presentó vómito o no, y qué medicamentos fueron ingeridos en las últimas 24 horas para poder definir si modifican o no los resultados de esta prueba.

Otro método propuesto es el uso de la cápsula inteligente o *Smart Pill*, la cual es capaz de medir el pH, temperatura y presión. Esta cápsula mide el tiempo de vaciamiento gástrico a través del inicio de la ingesta de alimento hasta la elevación abrupta del pH gástrico por arriba de sus valores bales (>3 pH), lo que representa el cambio de un ambiente ácido del antro gástrico por un ambiente alcalino en el

duodeno. Un estudio examinó 148 pacientes (87 paciente sanos, 61 con diagnóstico de gastroparesia) comparando resultados de las dos pruebas previamente descritas. Se encontró una correlación entre ambas de 0.73 a las 4 horas posterior al inicio de las pruebas.

Otra alternativa no invasiva es la prueba de aliento con octanoato marcado con carbono-13, que es un triglicérido de cadena media que se mezcla con alimento sólido. Este material marcado con carbono es ingerido y rápidamente absorbido en el intestino delgado (2), posteriormente, es transportado por la albúmina sérica hacia el hígado y oxidado a dióxido de carbono, el cual es eliminado a través de la exhalación. El análisis se realiza antes de la ingesta del octanoato y posteriormente cada 15 minutos durante 4 horas, siendo considerado un retraso en el vaciamiento gástrico si toma más de 120 minutos metabolizar y eliminar el material con marcaje.

Las mediciones se realizan a través de espectrometría de masa.

Las recomendaciones actuales son que hacen falta más estudios comparativos para poder equiparar la prueba de aliento con la centellografía, sin embargo, la primera muestra algunos beneficios como es la no exposición a la radiación.

La gastroparesia puede ser clasificada, además, por la intensidad de los síntomas (y no por el grado de retraso en el vaciamiento gástrico) en:

- a. *Gastroparesia leve*: donde los síntomas son fácilmente controlados y se es capaz de mantener un peso y nutrición adecuados.
- b. *Gastroparesia compensada*: síntomas moderados sólo con control parcial a través de medicación diaria y donde se necesita de suplementos alimenticios para mantener peso y nutrición adecuados.
- c. *Insuficiencia gástrica*: síntomas refractarios, intolerancia a la vía oral y constantes hospitalizaciones (7).

### *Patogénesis*

La fisiopatología de la gastroparesia es un tema complejo con múltiples variantes implicadas. Tanto las contracciones fúndicas y antrales sincronizadas con las relajaciones pilóricas son coordinadas por músculo liso, nervios autónomos y las células intersticiales de Cajal. Estas células se caracterizan por regular la contractibilidad del músculo liso a través de ondas de progresión lenta. Se piensa que estas células funcionan como marcapasos en el tubo digestivo. Estas ondas de progresión producidas en las células de Cajal provocan la despolarización de los canales de calcio tipo L, lo que genera una respuesta contráctil.

El estudio de los cambios histológicos en los pacientes con gastroparesia reporta que las células de Cajal se encuentran disminuidas. Este patrón se encuentra tanto en gastroparesia por diabetes como en el de tipo idiopático.

Las células de Cajal interactúan con las fibras entéricas que producen inhibición y excitación con las cuales se regula la contracción. Los estímulos que producen contracción como lo es acetilcolina y sustancia P son de importancia para la motilidad intestinal. También ha sido objeto de estudio del óxido nítrico como mediador en el vaciamiento gástrico. Estudios realizados en ratones *knock out* demostraron que la ausencia de la señalización mediada por el óxido nítrico se traduce en la inhibición de contracciones pilóricas y duodenales causando un retraso en el vaciamiento gástrico (8, 9).

En lo que respecta a la gastroparesia diabética, se ha intentado establecer el papel de la respuesta inflamatoria como mecanismo patogénico. Una serie de casos estudió a 143 pacientes con diabetes mellitus y síntomas de gastroparesia, donde se encontró que la proteína C reactiva, un marcador inflamatorio, estaba asociado con aumento de los síntomas (10). En otro estudio donde se buscaba un componente inflamatorio en el origen de la gastroparesia diabética, se tomaron 28 biopsias gástricas de espesor completo. Seis de 14 pacientes con gastroparesia diabética tuvieron evidencia de infiltrado linfocitario en el plexo mientérico, lo contrario al grupo control, en quienes no se encontró infiltrado linfocitario. De igual forma, se encontró disminución de las células de Cajal (11).

Un estudio piloto examinó el uso de inmunoterapia dirigida en 11 pacientes con gastroparesia refractaria a tratamiento convencional. Este estudio contó con tres brazos, al primero se le administró inmunoglobulina intravenosa, al segundo mofetil micofenolato y al tercero una combinación de metilprednisolona más mofetil micofenolato durante 8 a 12 semanas. Los síntomas fueron graduados y en este estudio se encontró que los pacientes respondieron bien a la inmunoglobulina intravenosa mostrando mejoría clínica principal con respecto al vómito (12).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la gastroparesia requiere un abordaje integral de los múltiples factores asociados a su patogénesis. La principal meta con estos pacientes debe ser la tolerancia a la vía oral, la corrección del déficit nutrimental, mejorar la sintomatología y encontrar el mecanismo por el cual se originó la gastroparesia con el fin de poder corregir la causa y detener la progresión de la enfermedad.

### *Diet*

Las modificaciones en la dieta son esenciales para la mejora de los síntomas y se debe poner énfasis en su importancia como parte del tratamiento. La dieta debe consistir en aumentar la frecuencia de la ingesta y disminuir la cantidad de grasas y fibra en el contenido de los alimentos. La frecuencia de la comida debe ser de por lo menos 4 a 6 veces por día. Los alimentos deben ser consumidos en bocados pequeños y deben masticarse lo mejor posible. De igual forma, se debe hacer un recor-datorio de los alimentos normalmente consumidos para identificar cuáles de éstos parecen agravar la gastroparesia y así poder evitarlos. Se debe evitar el consumo de alcohol, bebidas carbonatadas, tabaco, alimentos ricos en lípidos, ya que parecen enlentecer el vaciamiento gástrico (13, 14).

### *Nutrición enteral*

En los pacientes que muestran dificultad para la alimentación de la vía oral, las sondas de alimentación por yeyunostomía pueden ser la mejor alternativa. Aun así, prime-ramente, se debe intentar colocar una sonda nasoyeyunal y verificar la tolerancia a la alimentación por esta vía. Se deben evitar las sondas nasogástricas y las sondas de gastrostomía ya se ha demostrado que los síntomas persisten y aumenta el riesgo de neumonía por aspiración. La alimentación por sonda nasogástrica debe empezar con 25 a 50 ml por hora usando fórmulas de 1.5 calorías por ml e ir progresando a tolerancia hasta 25 ml por hora (15, 16, 17). La alimentación debe darse de forma continua. La nutrición parenteral se debe evitar y sólo debe plantearse su uso en caso de que haya compromiso de la integridad del intestino delgado, ya que puede causar complicaciones tales como infección y trombosis.

### *Control glicémico*

El control glucémico es de extrema relevancia para poder reducir los síntomas gas-troparésicos. Un mal control glucémico inhibe el vaciamiento gástrico, además de interferir con las pruebas diagnósticas. En el caso específico de la diabetes mellitus tipo 1, niveles de glucosa entre 288 y 360 mg/dl se relacionan con disminución de vaciamiento a alimentos sólidos y líquidos (18, 19). Aun en pacientes sanos y sin síntomas propios de la gastroparesia, niveles altos de glucemia inducen disminución de la actividad motora antral.

### *Procinéticos*

Los fármacos procinéticos han sido la piedra angular del tratamiento. Los antago-nistas de los receptores de dopamina funcionan al inhibir los efectos de la do-pamina en el vaciamiento gástrico, al igual que los antagonistas de la serotonina, disminuyendo la náusea.

La metoclopramida es el único fármaco agonista dopaminérgico aprobado por la FDA para el tratamiento de la gastroparesia. Los estudios que comparan la metoclopramida contra placebo concluyeron que la primera facilita el vaciamiento gástrico demostrado a través de centellografía (20, 21). Este fármaco se encuentra en presentación intravenosa, intramuscular, intranasal y oral; y algunos de sus efectos adversos más comunes son discinesia tardía, parkinsonismo, acatisia, galactorrea e irregularidades menstruales. Una de las medidas para disminuir estos efectos adversos consta en iniciar el esquema de tratamiento con dosis bajas de 5 mg tres veces al día antes de cada comida e ir aumentando la dosis conforme se vaya tolerando (1, 22) con una dosis máxima de 40 mg por día por no más de 12 semanas y al momento del retiro de igual forma se debe realizar de manera gradual.

La domperidona es también un antagonista de los receptores de dopamina con la misma eficacia, pero con menos síntomas extrapiramidales comparado con metoclopramida, ya que no cruza la barrera hematoencefálica; se inicia con 10 mg y se va aumentando la cantidad hasta 20 mg una vez al día antes de dormir. Se pueden requerir dosis máximas de 80 mg a 120 mg al día por lo menos por 1 mes para poder determinar la eficacia del tratamiento. Un estudio examinó el efecto de este fármaco en pacientes con enfermedad de Parkinson, encontrándose que éste reduce los síntomas gastrointestinales secundarios al tratamiento antiparkinsoniano (levodopa) y acelera el vaciamiento gástrico para alimentos sólidos. Uno de los efectos adversos más temidos de este fármaco es la prolongación del QT y debe evitarse en pacientes que muestren un QTc mayor a 470 ms en varones y 450 en mujeres, por lo que se debe realizar un electrocardiograma previo a la prescripción de este fármaco (1), (23, 24). Este medicamento no está aprobado por la FDA.

Con respecto a los macrólidos, por su mecanismo procinético sobre los receptores de motilina, en específico la eritromicina, ha mostrado superioridad con respecto a la metoclopramida (25). En pacientes hospitalizados, una dosis de 3 mg/kg cada 8 horas por vía intravenosa demostró ser de utilidad. En un estudio doble ciego, la administración intravenosa demostró normalizar el vaciamiento gástrico para sólidos y líquidos (26). Uno de los bemoles de este medicamento es el efecto de taquifilia, el cual puede presentarse a los pocos días del inicio de la administración. La interacción con el citocromo P450 puede limitar su uso y aumentar el riesgo de muerte súbita de origen cardiaco (20). La azitromicina es otro fármaco del grupo de los macrólidos que ha demostrado una efectividad equivalente a la eritromicina sin el riesgo cardiaco ni las interacciones medicamentosas. Los estudios con la azitromicina han demostrado el aumento de la contractibilidad antral y un tiempo de vida media más prolongado con respecto a la eritromicina (27).

## **Agonistas de los receptores 5HT4**

La cisaprida es una agonista de los receptores 5HT4 que produce la liberación de acetilcolina y la subsecuente contracción antral aumentando la tasa de vaciamiento gástrico (28, 29). Inicialmente, fue aprobado por la FDA, pero después fue retirado del mercado de EUA en el año 2000 debido a arritmias cardiacas secundarias a la prolongación del QT. El tegaserod es un agonista de los receptores 5HT4 y en la actualidad es utilizado en el tratamiento del síndrome de colon irritable variedad constipación, una ventaja de este fármaco es que no presenta prolongación del intervalo QT en comparación con la cisaprida. Se necesitan más estudios con mayor número de pacientes para determinar si el tegaserod pudiese tener un mayor impacto en pacientes con gastroparesia, de igual forma, no es muy accesible.

## **Antieméticos**

Los agentes antieméticos tienen una amplia variedad de mecanismo de acción y se recomiendan como tratamiento de segunda línea. Los fármacos mayormente utilizados son las fenotiazinas (proclorperazina), antihistamínicos (prometazina) y antagonistas de receptores 5HT3 (ondansetrón). Todos estos fármacos llevan a efectos adversos como la prolongación del intervalo QT. Estudios que evalúan la efectividad del ondansetrón han demostrado que éste no es superior a la metoclopramida o la prometazina en pacientes que llegan al servicio de urgencias y de igual forma de asociada a la prolongación del QT (6, 30). Se ha examinado también a los antidepresivos tricíclicos, que debido a sus efectos anticolinérgicos pueden empeorar la sintomatología y disminuir la tasa de vaciamiento gástrico. Estos agentes antieméticos sólo deben ser considerados después de una falla terapéutica con agentes procinéticos.

## **Estimulación eléctrica gástrica**

Este método ha sido aprobado por la FDA en casos refractarios al tratamiento farmacológico tanto de gastroparesia diabética como idiopática. El dispositivo es implantando directamente dentro del estómago y consiste en electrodos colocados en la pared anterior del estómago que a la vez se encuentran conectados a un generador de pulso. Un estudio en el año 2002 examinó a 38 pacientes con síntomas de gastroparesia y se encontró que 33 de ellos respondieron favorablemente a la estimulación, luego de un seguimiento de un año, 97% experimentó una reducción en los síntomas de náusea y vómito con una ganancia de peso promedio de 5.5% (31). El aspecto más importante es que se mostró una mejoría clínica al plazo de 10 años. Tanto las hospitalizaciones, medicamentos requeridos y síntomas disminuyeron ( $p < 0.05$ ). El estudio abarcó a pacientes con gastroparesia diabética, idiopática y post quirúrgica, y los tres grupos demostraron aumento de peso posterior a ser intervenidos.

## Procedimientos pilóricos

Basados en el concepto de que la gastroparesia está asociada al aumento de la resistencia pilórica, se han reportado procedimientos como dilataciones pilóricas por endoscopia, inyección intrapilórica de toxina botulínica y ploroplastía quirúrgica con resultados prometedores, pero sin haberlos comparado con procedimientos simulados o ficticios.

Recientemente, y posterior a la introducción de la miotomía endoscópica peroral (POEM) para la acalasia, aparece su variante gástrica (G-POEM), que en un grupo de 30 pacientes con gastroparesia refractaria demostró brindar respuesta clínica en 26, con resolución del vaciamiento gástrico en 17 pacientes.

## DISPEPSIA FUNCIONAL

El término de dispepsia proviene del griego *dys*, “malo”, y *pesis*, “digestión”, y es usado para definir el espectro de síntomas localizados en la región epigástrica del paciente. Estos síntomas incluyen epigastralgia y ardor en epigastrio (60-70%), sensación de distensión después de cada comida (80%), saciedad temprana (60-70%), náusea (60%) y vómito (40%). Estos síntomas se pueden presentar de forma aguda o crónica.

Al abordaje diagnóstico, 20 a 30% de los pacientes con dispepsia encuentran hallazgos que explican su sintomatología (32, 33). Para hablar de dispepsia funcional en los métodos diagnósticos de rutina, incluyendo la endoscopia, no se encuentra ninguna causa estructural o bioquímica (32, 34). Hallazgos como litiasis vesicular, hernia hiatal, erosiones gástricas o “gastritis” no necesariamente explican los síntomas.

Desde un punto de vista etiológico, los síntomas dispépticos pueden dividirse en dos categorías fundamentales: a) aquellos con una causa orgánica, sistémica o metabólica que se puede identificar mediante los procedimientos diagnósticos: cáncer, enfermedad pancreatobiliar, trastornos metabólicos; la dispepsia secundaria a la infección por *Helicobacter pylori* se considera un subtipo de dispepsia cuyos síntomas se tratan mediante la erradicación de la infección; b) aquellos en los que no existe una causa identificable mediante las pruebas diagnósticas tradicionales y que se agrupan bajo el término de dispepsia funcional (35, 34).

La dispepsia funcional se caracteriza por los mismos síntomas que la gastroparesia; además del retraso en el vaciamiento gástrico se agregan la falla en la acomodación gástrica e hipersensibilidad gástrica o duodenal a la distensión y a algunos nutrientes. En general, se piensa que los síntomas se originan de la región gastroduodenal.

La dispepsia funcional incluye dos subtipos diagnósticos: el síndrome de distrés postprandial y el síndrome de dolor epigástrico; con frecuencia, estos dos síndromes aparecen de forma concomitante.

Los criterios diagnósticos de dispepsia funcional son los siguientes: presencia de uno o más de los síntomas dispépticos que produzcan malestar (plenitud postprandial, saciedad temprana, epigastralgia o ardor epigástrico), y ausencia de lesiones (incluyendo la realización de una endoscopia de tubo digestivo alto). Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos tres meses y los síntomas tienen que haber comenzado como mínimo 6 meses antes del diagnóstico.

Los criterios diagnósticos para el síndrome de distrés postprandial incluyen la presencia de uno o más de los siguientes síntomas, al menos 3 días por semana: a) plenitud postprandial (en intensidad que impacta las actividades habituales); b) saciedad precoz (en intensidad que impide terminar una comida de cantidad normal). Otros aspectos que hay que recordar: c) también puede haber dolor o ardor epigástrico, hinchazón, eructos o náusea; d) la presencia de vómitos merece ser considerada como otro trastorno; e) la pirosis no es un síntoma dispéptico, pero a menudo coexiste; f) las molestias que se relacionan con la defecación o la expulsión de gases no deberían considerarse como parte de la dispepsia, y g) otros trastornos funcionales digestivos, como el síndrome de intestino irritable, pueden coexistir con el síndrome de distrés postprandial.

Los criterios diagnósticos para el síndrome de dolor epigástrico incluyen la presencia de uno o más de los siguientes síntomas, al menos 1 día por semana: a) dolor epigástrico (en intensidad que impacta las actividades habituales), y/o b) ardor epigástrico (en intensidad que impacta las actividades habituales). Otros aspectos que hay que recordar: c) el dolor puede inducirse por la ingesta, mejorar con la ingesta, aparecer en ayunas; d) pueden estar presentes distensión epigástrica, eructo, o d) pueden estar presentes distensión epigástrica, eructos o náusea postprandiales; e) los vómitos persistentes sugieren la existencia de otro trastorno; f) la pirosis no es un síntoma dispéptico, pero a menudo coexiste; g) el dolor no debe cumplir criterios que hagan suponer un origen biliar; h) las molestias que se relacionan con la defecación o la expulsión de gases no deberían considerarse como parte de la dispepsia, e i) otros trastornos funcionales digestivos pueden coexistir con el síndrome de distrés postprandial.

## EPIDEMIOLOGÍA

La dispepsia afecta a 25-40% de la población en alguna época de la vida y es el motivo de 3-5% de las consultas de primer contacto en Estados Unidos de Norteamérica (36). Sin embargo, 50-60% de los sujetos con dispepsia no tiene lesiones

estructurales que expliquen sus malestares. La prevalencia de dispepsia no investigada varía ampliamente de acuerdo con la población estudiada y la definición utilizada para establecer su presencia. Un metaanálisis que incluyó más de 300 estudios a nivel mundial estimó la prevalencia de la dispepsia no investigada en 21% de los casos (37). En México, la prevalencia de este trastorno se ha informado del 7 al 68% (38, 39, 40). El estudio poblacional más grande realizado hasta la fecha en nuestro país, que incluyó a más de 3,000 sujetos en población abierta de 8 diferentes regiones de México, informó que la prevalencia de dispepsia no investigada fue de 12% (41). Debido a que, por el momento, los criterios diagnósticos requieren la realización de endoscopia para establecer el diagnóstico de dispepsia funcional, no se cuenta con estudios que permitan conocer su prevalencia.

Esta enfermedad muestra un comportamiento periódico, con fases de remisión alterando con períodos de sintomatología intensa. Sólo en 20% de los pacientes con dispepsia funcional se muestra una remisión total de los síntomas en términos de largo plazo.

## PATOGENIA

La dispepsia funcional es una patología frecuente, pero subdiagnosticada por presentarse con manifestaciones clínicas inespecíficas conformadas por sintomatología subjetiva con gran similitud a otro tipo de trastornos gastrointestinales (42). A pesar de que la dispepsia funcional representa una de las causas más frecuentes de malestar gastrointestinal, la mayoría de los pacientes no tiene una causa estructural establecida e identificada por endoscopia (43). Previamente, se consideraba que la dispepsia funcional era un padecimiento producido por anomalías gástricas de tipo motoras y sensitivas, proponiéndose como factores etiológicos la hipersensibilidad gástrica y el retraso del vaciamiento gástrico, entre otros; sin embargo, estudios recientes presentan evidencia emergente que demuestra la presencia de un proceso inflamatorio de bajo grado y disfunción de la barrera de la mucosa duodenal en pacientes diagnosticados con este tipo de padecimiento (44). Dentro de las características del proceso inflamatorio que se ha relacionado con dispepsia funcional se ha encontrado que es un infiltrado de predominio linfocítico y eosinofílico (43). Con base en los datos mencionados previamente, se ha sugerido que la actividad inmunológica relacionada con linfocitos y eosinófilos a nivel duodenal representan la clave de la patogénesis en dispepsia y que las anomalías gástricas pueden provenir de una disfunción duodenal primaria (44, 45).

El duodeno es la región anatómica intermedia entre el estómago y el intestino delgado. Este segmento del tracto gastrointestinal se comporta como un sitio de transición entre tubo digestivo superior e inferior, presentando múltiples cambios nivel de la mucosa y la microbiota. En este proceso, la mucosa gástrica es de forma relativa

inmunológicamente inerte y carece de abundante microbiota con respecto al intestino delgado, el cual se encuentra plagado de ella.

Al existir evidencia de un proceso inflamatorio se han sugerido múltiples factores desencadenantes de este proceso inmunológico. Se ha identificado una serie de probables factores gatillo internos y externos. Dentro de los factores internos destacan la ansiedad y el estrés, así como agentes infecciosos y alérgenos como factores externos (46). La relación de la ansiedad y el estrés como efecto gatillo de dispepsia funcional es consecuencia de la actividad de los neurotransmisores acetilcolina, dopamina, serotonina y epinefrina (47).

El infiltrado inflamatorio que se ha asociado a este tipo de padecimiento es mixto, encontrándose un aumento en la densidad de eosinófilos a nivel duodenal en pacientes diagnosticados con ansiedad y dispepsia funcional en su variedad de síndrome de distrés postprandial. También se ha encontrado que las células cebadas parecen desempeñar un papel importante en la etiopatogenia de dispepsia, ya que se ha evidenciado un aumento en la densidad de mastocitos a nivel de antro gástrico en pacientes con trastorno de ansiedad, dispepsia funcional en su variedad síndrome de distrés postprandial y disfunción electromecánica.

La actividad de las células cebadas (que son las células que al presentar degranulación de su contenido genera un efecto de quimiotaxis hacia los eosinófilos) depende de factores genéticos, como lo es un fenotipo que favorezca un microambiente con expresión de moléculas de adhesión celular como la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , citosinas como IL-3, IL-4, IL-9, IL-10, IL-33, y CXCL12, así como factores de crecimiento, por ejemplo, el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (47, 46).

La dispepsia funcional corresponde a uno de los trastornos funcionales gastrointestinales más frecuentes, sin embargo, la situación actual sobre la etiología y patogenia de este padecimiento es un punto que no se ha establecido con claridad debido a sus manifestaciones clínicas inespecíficas y a la ausencia de hallazgos estructurales en el mayor porcentaje de los sujetos afectados. También se propone que la etiopatogenia es de carácter multifactorial implicando genes asociados, así como factores que pueden desencadenar o exacerbar la actividad de dicha enfermedad (46, 47). Estos factores se traducen en un desequilibrio del eje cerebro-intestino asociado a un proceso inflamatorio de bajo grado con respuesta inmunológica mediada por linfocitos colaboradores Th2 involucrando tipos celulares como mastocitos y eosinófilos.

El desequilibrio en el eje cerebro-intestino se manifiesta como hipersensibilidad visceral y disfunción autonómica a nivel de músculo liso visceral, lo que explica la sintomatología en dispepsia funcional (46). Entender la etiopatogenia de esta patología podría proporcionar un impacto positivo desde el punto de vista diagnóstico y tera-

péutico, puntos que actualmente se abordan según las características clínicas del paciente con base en síntomas subjetivos.

La confirmación de diagnóstico de dispesia funcional subyace en:

- Síntomas típicos e historia clínica del paciente.
- Exclusión de otras enfermedades del tubo digestivo superior con sintomatología similar.

Los síntomas acompañantes no propiamente digestivos son manifestaciones vegetativas como diaforesis, cefalea, trastornos del sueño, tensión muscular y vejiga irritable. Al interrogatorio, el paciente típicamente reporta una larga historia de molestias, dolor difuso de localización variable, pérdida inexplicable de peso y exacerbación de su sintomatología asociada a estrés emocional.

El único método diagnóstico que ha demostrado ser lo suficientemente acertado es la endoscopia junto con pruebas para descartar la presencia de *Helicobacter pylori*. Esto es aplicable en pacientes con una historia clínica y síntomas compatibles, además de estudios de laboratorio como biometría hemática completa, electrolitos séricos, y pruebas de función hepática y renal, así como velocidad de sedimentación globular y, de ser posible, pruebas de función tiroidea que se encuentren en rangos de normalidad.

En presencia de síntomas propios de reflujo gastroesofágico como lo es la pirosis, puede ser de utilidad la realización de una pHmetría con impedancia de 24 horas. Las pruebas de aliento con carbono 13 detectarían un trastorno en el vaciamiento gástrico subyacente o gastroparesia.

En el caso de presentar meteorismo y flatulencias severas, se realizan pruebas de aliento en búsqueda de intolerancia a carbohidratos o sobrecrecimiento bacteriano. Aque-llos pacientes que no respondan al tratamiento de primera línea deben ser estudiados para descartar la presencia de trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión.

## TRATAMIENTO

### *Medidas generales*

Una vez confirmado el diagnóstico, una de las primeras medidas terapéuticas es una explicación detallada al paciente de su padecimiento y las consecuencias que éste conlleva (48, 49). Para un tratamiento exitoso es crucial explicarlo de una forma simple, comprensible y clara, haciendo énfasis en que la dispesia funcional es un trastorno benigno, pero que pudiese ser la manifestación de algún otro trastorno subyacente. Al mismo tiempo, el paciente debe ser informado de las opciones tera-

péticas. Las siguientes medidas son actualmente recomendadas, sin embargo, no hay suficientes estudios que avalen su eficacia (50):

- Explicación clara del diagnóstico con interpretación de los hallazgos (enfatizar que no se trata de alguna patología de malignidad, como cáncer).
- Explicación de la naturaleza de esta patología y la causa de sus síntomas.
- Abordar el factor psicosocial que pudiese encontrarse.
- Pedir al paciente que tome responsabilidad en su tratamiento.
- Ejercicios de relajación.
- Terapia cognitiva conductual.

La dieta guarda un papel secundario en la dispepsia funcional, el paciente debe poner atención en cuáles son los alimentos que se asocian con la exacerbación de sus síntomas para evitar incluirlos en su dieta, para esto, puede resultar útil llevar un historial o una bitácora donde registre los alimentos consumidos y si éstos produjeron o no alguna molestia, por lo menos en la fase del diagnóstico. Otras medidas generales recomendadas son ingerir alimentos con horarios regulares, evitar comidas copiosas, una adecuada masticación y evitar comer de forma apresurada.

#### *Manejo médico*

En ausencia de causa aparente, el tratamiento debe darse por períodos limitados (p. ej., por períodos de 8 a 12 semanas), ya que la terapia con placebo ha demostrado tasas de éxito hasta en 60% de los casos.

En este contexto, es importante que el médico y el paciente lleguen a un acuerdo sobre metas reales del tratamiento, dejando en claro que la mejoría de los síntomas puede tomar varios esquemas de tratamiento.

Las siguientes categorías de medidas terapéuticas son las que han demostrado evidencia en su utilidad:

- Inhibidores de la bomba de protones y anti histamínergicos H2.
- Procinéticos.
- Erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Fitoterapia.
- Antidepresivos.
- Terapia cognitivo conductual.

## **Antisecretores de ácido**

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han demostrado superioridad de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) frente a placebo (51). Un metaanálisis mostró una efectividad superior de 10 a 20% de los IBP frente al placebo (RRR 10.3%; con CI de 95% (2.7-17.3)) con un número necesario a tratar (NNT) de 14.7 paciente (35). En el análisis por subgrupos tal eficacia está limitada al síndrome de dolor epigástrico (RRR 12.8% (1.8-34.3)) o síntomas dispépticos acompañados de reflujo (RRR 19.7% (1.8; 34.3)), mientras que los sujetos con síntomas de distrés postprandial predominante no respondieron a los IBP (RRR 5.1% (10.9; 18.7)), lo cual significa que estos dos síndromes necesitan ser tratados de formas diferentes.

## **Erradicación de *Helicobacter pylori* en dispepsia funcional**

El efecto de la terapia de erradicación de *H. pylori* en la dispepsia funcional ha sido objeto de numerosos ensayos control vs. placebo. Metaanálisis de todos estos estudios muestran diferencias significativas (OR 1.38 (1.18; 1.62); p <0.001) con un NNT de 15 (33, 37). Después de la erradicación en pacientes positivos a *H. pylori* más dispepsia funcional, alrededor de 10% de ellos permanece libre de síntomas por un largo periodo, mientras que en el resto de los pacientes los síntomas persisten o vuelven a pesar de la erradicación. Genera controversia el hecho de que los síntomas dispépticos asociados a la presencia de *H. pylori* sean otro subgrupo de dispepsia funcional, o sea, una entidad independiente. De igual manera, esta discusión pierde relevancia en la práctica clínica. En la ausencia de tratamiento etiológico para la dispepsia funcional, la erradicación de *H. pylori* es una importante opción terapéutica por su potencial benéfico.

## **Fitoterapia y manejo complementario**

La fitoterapia ha sido utilizada en la medicina a lo largo de mucho tiempo. Numerosos estudios de placebo vs. control han demostrado efectos significativamente positivos de la fitoterapia comparándola con fitoterapia para el tratamiento de dispepsia funcional (52). Se han utilizado preparaciones combinadas, la mayoría contiene una mezcla de menta y aceite de comino o una mezcla de *Iberis amara*, ajenjo, genciana y raíz de Angélica, usualmente en combinación con espasmolíticos y extractos de manzanilla, menta, comino y bálsamo de limón. La fitoterapia ejerce un efecto espasmolítico y/o efecto sedante en el tracto gastrointestinal y esto puede contribuir al alivio de los síntomas de la dispepsia funcional. Un metaanálisis de tres estudios placebo vs. control demostró una superioridad significativa de la fitoterapia vs. placebo durante cuatro semanas. (OR 0.22 (0.11; 0.47); p= 0.001) (53). Un estudio subsecuente con una población de estudio mayor que comparó grupo control vs. placebo por un periodo de 8 semanas confirma los efectos terapéuticos. En vista de los resultados

obtenidos en numerosos ensayos clínicos, la fitoterapia es considerada en las guías de manejo internacionales para su uso como tratamiento en la dispepsia funcional. La acupuntura ha obtenido resultados heterogéneos, por lo cual no se recomienda su uso en pacientes con dispepsia funcional. A la vez, no hay evidencia de la eficacia de la homeopatía o probióticos. Recientemente, un suplemento herbolario llamado Rikkunshito demostró ser mejor en el control global de los síntomas de la dispepsia en comparación con el placebo, siendo además un sub análisis que refiere también que tiene efecto sobre la ansiedad del paciente con dispepsia.

### ANTIDEPRESIVOS Y PSICOTERAPIA

Los antidepresivos se usan después de la falla terapéutica con los esquemas antes mencionados. En materia de dispepsia funcional, el grupo de antidepresivos con eficacia demostrada es el de los antidepresivos tricíclicos, contrario de lo que han demostrado los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. El estudio más grande hecho hasta la fecha en relación con antidepresivos en dispepsia funcional, comparó el efecto de la amitriptilina (25 mg por 2 semanas, posteriormente 50 mg por 10 semanas), escitalopram (10 mg por 12 semanas) y placebo en un total de 292 pacientes. Mientras que escitalproam no demostró ninguno efecto, la amitriptilina redujo significativamente la carga de la sintomatología predominante (dolor epigástrico) comparado con placebo (OR 3.1 (1.1-9.0)). El uso de tetracíclicos como la mirtazapina tiene un beneficio demostrado sobre el placebo, mejorando los síntomas de dolor y generando ganancia de peso; los resultados no se han correlacionado con la fisiología gástrica, lo que sugiere un efecto mediado centralmente.

### PROCINÉTICOS

Un metaanálisis de 14 estudios demostró que los procinéticos son más efectivos que placebo (54). Cisaprida y domperidona han sido las sustancias mayormente estudiadas. La cisaprida ha sido retirada del mercado mundial debido a sus efectos cardiotóxicos, mientras que los efectos secundarios de domperidona y metoclopramida (como la elevación de la prolactina y la discinesia tardía) restringen su uso, particularmente en tratamiento de largo plazo.

### ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN DISPEPSIA

Los médicos de primer contacto son quienes confrontan la dispepsia no investigada, que no debe ser confundida con dispepsia funcional. “Dispepsia no investigada” significa que no se ha realizado un abordaje diagnóstico para excluir causas orgánicas.

Las siguientes tres estrategias para el diagnóstico y tratamiento pueden ser llevadas a cabo:

- Observación.
- Tratamiento empírico.
- Abordaje diagnóstico con estudios de laboratorio, endoscopia seguida de tratamiento específico según los hallazgos.

La estrategia de mantener al paciente en observación sin algún manejo médico resulta poco práctica, ya que la mayoría de los pacientes desean ser tratados.

La corriente actual sugiere el manejo basado en síntomas, de tal manera que los pacientes con dolor epigástrico deberán recibir inicialmente antisecretores y para aquellos con síndrome de distrés postprandial procinéticos o que no respondan al tratamiento, se sugiere el uso de analgésicos viscerales, siempre y cuando se descarte patología estructural. Actualmente, el conocimiento de dispepsia está en aumento y sabemos el papel que la fisiopatología ejerce en el desarrollo de los síntomas, por lo que al parecer nuestros objetivos en el tratamiento hoy en día deben estar enfocados en el aspecto fisiopatológico para su manejo.

Ensayos clínicos aleatorizados en países angloparlantes han demostrado que realizar una endoscopia es superior al tratamiento empírico, ya que demuestra la ausencia de anomalías y logra tranquilizar al paciente, además de que muchos pacientes que inician con tratamiento empírico posteriormente deben realizarse endoscopia.

### ¿DISPEPSIA O GASTROPARESIA?

Históricamente, diferenciar la dispepsia funcional de la gastroparesia ha sido motivo de controversia; los estudios con gammagrafía de vaciamiento tienen resultados contrastantes en ambos grupos de pacientes, pero sobre todo, en los pacientes con dispepsia, donde la mayoría de los trabajos de investigación fallan para establecer una correlación entre el vaciamiento gástrico y los síntomas. Tack y colaboradores (55) sugieren que la dispepsia funcional en su subtipo distrés postprandial corresponde a una misma enfermedad, basados en que 91% de los pacientes con gastroparesia idiopática cumplen con criterios de Roma III, sin embargo, otros autores proponen que el diagnóstico de la gastroparesia debe basarse en los resultados de los estudios de vaciamiento gástrico.

Roma IV, en un esfuerzo por simplificar, sugiere que los pacientes con náusea y vómito como síntomas predominantes no deben considerarse con dispepsia funcional (56).

En fechas recientes se reporta la prevalencia de dispepsia funcional en Canadá, Reino Unido y Estados Unidos, con 8, 8 y 10%, de forma respectiva (57); aproximada-

mente 70% tiene sintomatología correspondiente a síndrome de distrés postprandial. Una carta al editor sobre este trabajo, resalta las características de los pacientes con distrés postprandial mencionando el papel de los eosinófilos duodenales sobre síntomas específicos como la saciedad temprana y sugiere a este subtipo como una enfermedad aparte de la dispepsia funcional (58).

Lo anterior nos lleva a considerar que los síntomas dispépticos que a la par cuentan con náusea y vómito como característica, deben ser considerados como probable gastroparesia, sobre todo cuando existen factores de riesgo, sin olvidar que la dispepsia es más prevalente.

## REFERENCIAS

1. Camilleri M. et al. Clinical guidelines: Management of gastroparesis *Am J Gastroenterol* 2013;108:18-37.
2. Cherian D et al. Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:217-222.
3. Cherian D et al. Abdominal pain is a frequent symptom of gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:676-681.
4. Jung HK et al. The incidence, prevalence and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009;136:1225-1233.
5. Bityutskiy L.P, Soykan I, McCallum RW. Viral gastroparesis: A subgroup of idiopathic gastroparesis, clinical characteristics and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1501-1504.
6. Abell TL et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: A joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol* 2008;36:44-54.
7. Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: Excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:113-133. <https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Parkman%2C+H+P>.
8. N. K. Takahashi T, "Impaired expression of nitric oxide synthase in the gastric myenteric plexus of spontaneously diabetic rats. *Gastroenterology* 1997;113:1535-1544.
9. Wrzos HF et al. Nitric oxide synthase expression in the myenteric plexus of streptozotocin-diabetic rats. *Dig Dis Sci* 1997;42:2106-2110.
10. Sarker S, Ahmad N, Keda A et al. Inflammatory and hematologic disorders are associated with GI symptoms in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2010;1:138.

11. Harberon J et al. Gastric neuromuscular pathology in gastroparesis: Analysis of full-thickness antral biopsies. *Dig Dis Sci* 2010;55:359-370.
12. Soota K et al. Immunomodulation for treatment of drug and device refractory gastroparesis. *Results Immunol* 2016;6:11-14.
13. Sanaka M et al. Effect of cigarette smoking on gastric emptying of solids in Japanese smokers: A crossover study using the <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test. *J Gastroenterol*. 2005;40:578-582.
14. Pfeiffer A et al. Effect of ethanol and commonly ingested alcoholic beverages on gastric emptying and gastrointestinal transit. *Clin Investig* 1992;70:487-491.
15. Maple JT, Petersen BT, Baron TH et al. Direct percutaneous endoscopic jejunostomy: Outcomes in 307 consecutive attempts. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2681-2688.
16. Fontana RJ et al. Jejunostomy tube placement in refractory diabetic gastroparesis: A retrospective review. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2174-2178.
17. Parkman HP et al. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004;127:1592-1622.
18. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF et al. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin- dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:675-680.
19. Bytzer P et al. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol* 2002;97:604-611.
20. McCallum RW et al A multicenter placebo-controlled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis," *Diabetes Care* 1983;6:463.
21. Ganzini L et al. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med* 1993;153:1469-1475.
22. Abell TL et al. Treatment of gastroparesis: A multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:263-283.
23. Soykan I et al. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12(6):952-957.
24. Patterson D, Abell T, Rothstein R et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1230-1234.
25. Patterson D et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis, *Am J Gastroenterol* 1999;94:1230-1234.
26. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993;88(3):203-207.
27. Larson JM et al. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:407.

28. Talley NJ et al. Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1653-1661.
29. Richards RD et al. Objective and subjective results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using cisapride to treat gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1993;38: 811-816.
30. Gralla RJ et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981;305:905-909.
31. Abell TL et al. Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis. *Digestion* 2002;66:204-212.
32. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL et al. Rome IV – Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1380-1392.
33. Ford AC, Marwaha A, Lim A et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(10):830-837.
34. Talley NJ et al. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32:467-473.
35. Mearin F et al. Trastornos funcionales y motores digestivos. *Gastroenterología y Hepatología* 2016;39:3-13.
36. Overland MK. Dyspepsia. *Med Clin North Am* 2014;98:549-564.
37. Ford AC et al. Global prevalence of, and risk factors for uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut* 20015;64:1049-1057.
38. Schmulson M et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis* 2006;24:342-347.
39. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: A population-based study. *Gastroenterology Research and Practice* 2012: Article ID 606174.
40. Schmulson MJ, López-Colombo A, Mendoza-Gómez A et al. El cuestionario de Roma III para adultos (R3AQ) en Español-Méjico, tiene baja sensibilidad para identificar síndrome de intestino irritable y mejor sensibilidad para dispepsia. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77 (Supl 3): 23.
41. Fock KM. Functional dyspepsia, H. pylori and post-infectious FD. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;3:39-41.
42. N. Talley. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy, *Gut and Liver* 2017;11(3) :349-357
43. Chaudhari A et al. Histomorphological Spectrum of Duodenal Pathology in Functional Dyspepsia Patients. *Journal of clinical and diagnostic research* 2017:6-11.

44. Chang X et al. Sini-san improves duodenal tight junction integrity in a rat model of functional dyspepsia. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2017;17:432.
45. Chaudhari A et al. Histomorphological Spectrum of Duodenal Pathology in Functional Dyspepsia Patient. *Journal of clinical and diagnostic research*,201:6-11.
46. Friesen CA, Schurman JV, Colombo JM et al. Eosinophils and mast cells as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* 2013;4(4):86-96.
47. Wouthers MM, Vicario M, Santos J. The roles of mast cells in functional GI disorders. *Gut* 2015;65(1):155-68.
48. Delaney B, Ford AC, Forman D et al. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19(4):CD001961.
49. Labenz J, Koop H. Gastro-oesophageal reflux disease – how to manage if PPI are not sufficiently effective, not tolerated, or not wished? *Dtsch Med Wochenschr* 2017;142:356-366.
50. Madisch A et al. Management of functional dyspepsia: Unsolved problems and new perspectives. *World J Gastroenterol* 2005;11:6577-6581.
51. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(2):178-185.
52. Madisch A, Andresen V, Erick P et al. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztbl Int* 2018;115:222-232.
53. R. Melzer J et al. Meta-analysis: Phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1279-1287.
54. Talley NJ et al. Functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2015;373:1853-1863.
55. Janssen P, van Oudenhove L, Bisschops R et al. Idiopathic Gastroparesis or Functional Dyspepsia With Delayed Gastric Emptying: Where is the Difference? *Gastroenterology* 2011;140(7):2145-2146.
56. Chang L, Di Lorenzo C, Farrugia G, et al. Functional Bowel Disorders: A Roadmap to Guide the Next Generation of Research. *Gastroenterology*. 2018; 154: 723-735.
57. Aziz I, Paisson OS, Törnblom H et al. Epidemiology, clinical characteristics and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada and the UK: A cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(4):52-62.
58. Potter M, Talley NJ. New insights into functional dyspepsia: Further evidence for postprandial distress syndrome as a distinct disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(4):217-218.
59. Nanlong Liu et al. Gastroparesis updates on Pathogenesis and Management. *Gut and Liver* 2017;11(5):579-589.
60. Mearin F et al. Trastornos funcionales y motores digestivos. *Gastroenterología y Hepatología* 2016 :3-13.

61. Talley NJ et al. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. Gut and liver 2017;11(3):349.
62. Wouters MN, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. Gut 2016;65:155-168.
63. Camilleri M. Appraisal of medium and long term treatment of gastroparesis and chronic intestinal dysmotility. Am J Gastroenterol 1994;89:1769-1774.
64. Janssen P et al. Idiopathic Gastroparesis or Functional Dyspepsia With Delayed Gastric Emptying: Where Is the Difference? Gastroenterology 2011;140(7):2145-2146.



# **ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA**

Dr. Sami R Achem<sup>1</sup>, Dr. Genaro Vázquez Elizondo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professor of Medicine, Mayo College of Medicine. Mayo Clinic

<sup>2</sup>Escuela Nacional de Medicina, Tec de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

## **INTRODUCCIÓN**

En 1978, Landres et al. describieron el primer caso de esofagitis eosinofílica (EoE) en un paciente con acalasia vigorosa (1). Posteriormente, en 1993 y 1994, respectivamente, investigadores en EUA y Suiza reportaron varios casos de infiltración eosinofílica esofágica no explicados por reflujo esofágico y clasificados como idiopáticos o esofagitis eosinofílica (2, 3). Dichos estudios (1-3) fueron los primeros en reconocer este nuevo padecimiento. En los años subsiguientes a estas descripciones, el padecimiento ha generado un interés notable, dando resultado a una explosión de publicaciones al respecto. El propósito de este artículo es revisar los aspectos más sobresalientes de la incidencia, prevalencia, factores de riesgo, diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

## **DEFINICIÓN**

La EoE es un padecimiento que se caracteriza por una reacción inmunológica crónica, asociado con síntomas de disfunción esofágica (disfagia, dolor torácico, pirosis/ regurgitación) e histológicamente por una inflamación eosinofílica predominante (4). La infiltración eosinofílica esofágica es definida como  $\geq 15$  eosinófilos por campo de alto poder (HPF; correspondiendo a 400x de magnificación en el microscopio) en ausencia de otras causas secundarias de infiltración eosinofílica esofágica.

## **INCIDENCIA Y PREVALENCIA**

La incidencia y prevalencia de la EoE se ha incrementado considerablemente durante la última década (5, 6). En un estudio de la Clínica Mayo llevado a cabo en el condado de Olmstead, Minnesota, USA, se observó que la incidencia aumentó de 0.35 casos/100,000 en 1990, a 9.5 casos/100,000 en un periodo de 15 años (7). De manera similar, un notable incremento en la incidencia ha sido observado en Europa (Suiza, Dinamarca, Holanda). Otros estudios confirman estas observaciones reportando una incidencia en el continente occidental de 4.4 – 7.4 por 100,000 (8).

La prevalencia en EUA se ha calculado entre 39/100,000 a 153/100,000, dependiendo de la definición utilizada (7-9). La prevalencia se estima que es mayor en los países occidentales, 0.4-1%, mientras que en países orientales como Japón se calcula en 0.01% (8).

Existen pocos datos de EoE en América Latina en relación con la prevalencia de la EoE (10-15). En México, Garcia-Compeán reportó una prevalencia de 4% entre pacientes con reflujo refractario (11), mientras que De la Cruz Patino describió una prevalencia de 1.7% en un estudio de mestizos (10). De igual forma, existen sólo reportes aislados de casos en Sudamérica como en Chile, Argentina, Uruguay y Perú. En Brasil, la prevalencia reportada fue de 1.7% (14).

#### *Factores de riesgo*

La patogenia de la enfermedad es multifactorial, pero probablemente el padecimiento ocurre a consecuencia de una respuesta alergénica precipitada por alimentos y antígenos ambientales en individuos genéticamente predisuestos o susceptibles (4, 5).

#### *Factores genéticos*

Estudios en gemelos monocigóticos muestran una concordancia de 41%, en comparación con 21% en gemelos dicigóticos, mientras que miembros del mismo núcleo familiar tienen 2.4% de posibilidad de ser afectados (16). En familias con la enfermedad, el riesgo de padecer EoE es 60 veces más alto en los hermanos de un sujeto con el padecimiento (16). Estudios recientes con Genome-wide array analysis (GWAS) sugieren que la EoE, enfermedad atópica y los trastornos autoinmunes comparten una misma etiología genética (17).

#### *Exposición a antibióticos*

Varios trabajos sugieren una asociación entre EoE y la exposición a antibióticos, tanto cuando son empleados en temprana edad como cuando se emplearon durante el parto por cesárea (18, 19).

#### *Helicobacter pylori (HP)*

La infección por HP parece otorgar un factor protector en relación con la EoE (como también parece ser protector contra el asma, la rinitis alérgica y enfermedad atópica) (20, 21). La causa exacta es desconocida, pero es posible que la bacteria desempeñe un papel sistémico inmunomodulador en enfermedades alérgicas. Sin embargo, una reciente publicación en España que incluyó un importante número de casos y controles en adultos y niños no encontró una relación entre el HP y la EoE (22).

### *Raza, género, edad*

El padecimiento afecta típicamente más varones que mujeres (3:1) y caucásicos más que ningún otro grupo étnico; adultos 43.4/100,000 más que niños 29.5/100,000 (23, 24). Otras razas son afectadas en menor grado. Por ejemplo, un estudio poblacional en el año 2016 en 7,000 pacientes en EUA encontró que, entre los afectados, 89.3% son caucásicos, 6.1% afroamericanos y 5.6% asiáticos (25). En las razas no caucásicas las manifestaciones clínicas parecen ser más atípicas. Por ejemplo, afroamericanos, hispanos y mujeres tienden a presentar más comúnmente EoE con pirosis que con disfagia (26, 27).

### *Distribución geográfica*

Estudios relacionados con la distribución geográfica sugieren que el padecimiento es más común en regiones urbanas, de climas más fríos, que en áreas del campo o climas más cálidos (28).

### *Padecimientos asociados*

La EoE se asocia con asma (39%), rinitis alérgica (62%) y dermatitis atópica (46%) (4, 29, 30). Asimismo, una variedad de padecimientos también ha sido observada en los pacientes con EoE como la enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (31) y atresia esofágica.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

### *Síntomas*

Los síntomas clínicos varían de acuerdo con la edad. En niños (que no pueden describir la disfagia) los síntomas más comunes son: irritabilidad, vómito, aversión al alimento, falla al desarrollo/crecimiento, dolor abdominal, regurgitación (4). En niños, la pirosis ocurre en 38% y la dispepsia en 31%. Estos síntomas sugieren la posibilidad de enfermedad por reflujo y causan demora en el diagnóstico temprano de la esofagitis eosinofílica.

En adolescentes y adultos el síntoma predominante es la disfagia a sólidos. Otros síntomas comunes son la pirosis, dolor retroesternal, así como la impacción de alimentos. La causa más probable que explica la diferencia en la presentación clínica entre niños y adultos es el hecho de que en los niños, las lesiones esofágicas iniciales consisten en signos inflamatorios (exudados, surcos), que conforme la edad avanza, eventualmente se convierten en fibróticas (anillos, estenosis) (32).

## **Reconocimiento clínico tardío**

Infortunadamente, el tiempo medio de reconocimiento diagnóstico después del inicio de síntomas es de 4 a 6 años (33). Esto en parte es debido al desconocimiento clínico de la enfermedad, la presentación de síntomas esofágicos no específicos (como síntomas de reflujo), así como la demora en practicar una endoscopia y biopsias diagnósticas.

## ***Historia longitudinal***

La historia longitudinal del padecimiento aún no es bien comprendida. Sin embargo, un estudio reciente sugiere que 81% de los niños con el padecimiento obtiene regresión o mejoría de sus síntomas como adultos (32). Se requieren más trabajos que nos permitan entender mejor el curso del padecimiento a largo plazo, así como determinar si existen factores de riesgo que conducen a una mayor recurrencia o estado refractario.

## ***Examen clínico***

El examen del paciente puede revelar en ocasiones estertores sibilantes (que sugieren la asociación con asma) y datos de eczema, así como rinitis alérgica (33, 34).

## **EVALUACIÓN**

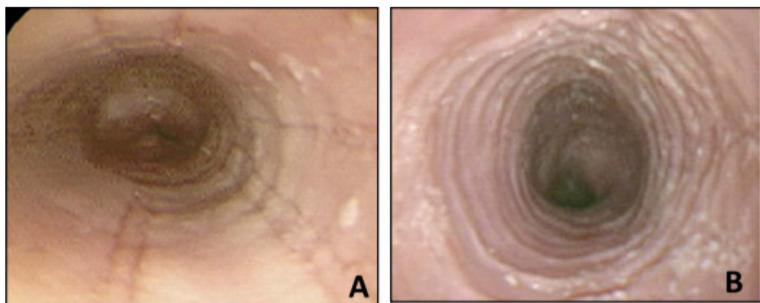
### *Pruebas de laboratorio*

En ocasiones, las pruebas de laboratorio pueden mostrar elevación de la IgE y eosinofilia periférica, sin embargo, estos exámenes no son consistentemente anormales o específicos. Por ello, es necesario recurrir a la prueba diagnóstica definitiva que es la endoscopia con biopsias.

### *Endoscopia*

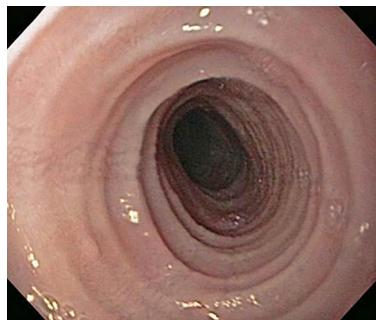
En el paciente con síntomas esofágicos no explicados, la endoscopia combinada con la biopsia esofágica proporciona hallazgos diagnósticos. Los signos esofágicos que pueden observarse en un paciente con EoE se agrupan en dos categorías: lesiones inflamatorias y lesiones fibro-estenóticas de remodelación. Las lesiones inflamatorias incluyen edema, exudados y surcos verticales (figuras 1 A y B), mientras que las lesiones fibro-estenóticas de remodelación consisten en anillos y estenosis del esófago (figura 2). Estudios prospectivos han reportado que 93% de los pacientes con EoE tiene signos endoscópicos (34, 35). Por tanto, dado que 7% de pacientes carece de hallazgos endoscópicos, se recomienda considerar tomar biopsias a pacientes con síntomas esofágicos no explicados y endoscopia normal.

Figura 1



En la figura A se aprecian múltiples surcos verticales. En la figura B existe varias lesiones (blanquecinas) inflamatorias (también se aprecian anillos).

Figura 2



Anillos característicos de EoE.

Recientemente, fue propuesto un sistema endoscópico (36) para clasificar los hallazgos endoscópicos con el fin de sistematizar la evaluación de estos pacientes, facilitar comunicación entre el clínico y el investigador con el fin de evaluar en forma objetiva la respuesta al tratamiento. Esta clasificación endoscópica permite una evaluación gráfica práctica de los hallazgos endoscópicos.

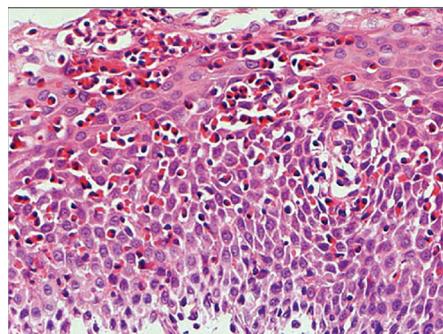
## HISTOLOGÍA

El hallazgo diagnóstico característico del padecimiento es la presencia de  $\geq 15$  eosinófilos por campo de alto poder (HPF) en biopsias esofágicas. Aunque no hay un acuerdo universal, por lo general, las biopsias deben ser obtenidas aproximadamente 5 cm por encima de la unión esófago-gástrica (tercio distal del esófago).

Además, dado que la enfermedad es focal y no difusa, se recomienda tomar biopsias del tercio medio del esófago (10 cm por encima de la unión esófago-gástrica) y el tercio superior (5 cm por debajo de la unión faringo-esofágica). Un número de 6 biopsias incrementa la sensibilidad diagnóstica 100% dada la distribución focal (no uniforme) del padecimiento (37). No obstante, también se sugiere tomar biopsias del esófago normal dado que aproximadamente 7% de los pacientes carece de hallazgos endoscópicos.

El hallazgo diagnóstico en EoE es la presencia de  $\geq 15$  eosinófilos por campo de alto poder (figura 3). Sin embargo, existe una serie de datos histológicos que han sido descritos en la EoE, incluyendo: hiperplasia de células basales, abscesos eosinofílicos, alteraciones en la superficie epitelial, dilatación de los espacios intracelulares (espongiosis), disqueratosis de las células epiteliales y fibrosis de la lámina propia. No obstante, la presencia de  $\geq 15$  eosinófilos por campo de alto poder es el hallazgo diagnóstico en estos pacientes.

Figura 3



Biopsia del epitelio escamoso del esófago mostrando múltiples eosinófilos ( $\geq 15$  HPF).

Otras causas de eosinofilia esofágica deben ser diferenciadas de la EoE. Por ejemplo, el reflujo gastroesofágico, la hipersensibilidad a medicamentos, la acalasia, el pérfido vulgar, la gastroenteritis eosinofílica, parasitosis, infecciones esofágicas (cándida, herpes), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad celiaca, enfermedades del tejido conectivo y vasculitis. Estos padecimientos, en general, pueden ser descartados con una historia clínica adecuada y los hallazgos endoscópicos consistentes.

#### *Marcadores biológicos*

Dado que la endoscopia es una prueba invasiva, varios investigadores han tratado de encontrar pruebas en sangre periférica que permitan llevar a cabo el diagnóstico. El uso de una prueba molecular con polimerasa (PCR) que utiliza 94 genes ha permitido

tido correlacionarse en forma directa en pacientes con EoE en fase activa, así como distinguir pacientes con y sin EoE (38). Otras pruebas como el uso de una Citoesponja esofágica y la prueba denominada Enterotest (“cuerda o hilo esofágico”) son estudios mínimamente invasivos que se encuentran en fase de investigación. Estos métodos consisten en exfoliar las células de la superficie escamosa del esófago con el propósito de determinar si existe infiltración eosinofílica. Aunque es un tanto más invasivo, también es promisorio el uso de la endoscopia trans-nasal con anestesia tópica. Estas nuevas técnicas requieren investigación adicional para confirmar su utilidad en la esofagitis eosinofílica.

## NUEVAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

### *Probeta de Impedancia Luminal Funcional (FLIP)*

Este nuevo instrumento utiliza impedancia de alta resolución para proporcionar una gráfica de la anatomía tridimensional esofágica mediante la distensión volumétrica (39). Recientes estudios han mostrado que esta técnica permite distinguir pacientes con EoE de controles. Además, la reducción de contractilidad esofágica correlaciona con casos clínicos de impacción esofágica. Por tanto, este método ayuda a identificar la remodelación esofágica que caracteriza la fase fibrótica del padecimiento (39, 40). Indudablemente, futuros estudios ayudaran a discernir mejor el papel de este examen en la esofagitis eosinofílica.

## EOSINOFILIA ESOFÁGICA QUE RESPONDE A LOS INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES

La eosinofilia esofágica que responde a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (EoE-RIBP) es una entidad relativamente nueva descrita por vez primera en el año 2011. Las manifestaciones clínicas, endoscópicas e histológicas (fenotipo) son indistinguibles de la EoE (41). Estudios recientes con “análisis de transcriptomas” sugieren que esta entidad comparte identidad molecular y genética con EoE (demostrada con el perfil de 94 genes) (genotipo) (42). Asimismo, no sólo comparten el fenotipo clínico y molecular (genotipo), sino que el tratamiento con IBP's induce en EoE, como en EoE-RIBP, una respuesta terapéutica clínica, molecular y genética similar al efecto de los esteroides tópicos en EoE. Por otro lado, la EE-RIBP mejora con el uso de dieta y esteroides empleados en el manejo de EoE. Estos datos sugieren que quizá la EoE-RIBP representa un proceso continuo o subtipo de EoE (41). El mecanismo mediante el cual los IBP inducen mejoría en EoE o EoE-RIBP no está claro, pero varios trabajos sugieren que los IBP poseen efectos antiinflamatorios y antioxidantes, así como reparación de la integridad del epitelio esofágico e incluso bloqueo de citoquinasTh2 (secreta por la eotaxina-3). Tampoco está claro si la EoE-RIBP es una forma de reflujo gastroesofágico (RGE) o EoE (41).

## DIAGNÓSTICO: CAMBIO EN EL PARADIGMA

Dado que los pacientes con EoE-RIBP semejan en fenotipo, genotipo y en respuesta terapéutica a los pacientes que padecen EoE, actualmente, el diagnóstico de EoE ha evolucionado a incluir los pacientes con EoE-RIBP como un subgrupo o un continuo de esofagitis eosinofílica.

Adicionalmente, pacientes con reflujo gastroesofágico (RGE) pueden causar confusión diagnóstica por tener síntomas esofágicos, infiltración eosinofílica y mejorar con los IBP. Por tanto, el criterio actual para diagnóstico de la EoE se basa en síntomas esofágicos y hallazgos característicos (signos endoscópicos más infiltración eosinofílica) con el objeto de distinguir del fenotipo de reflujo (pirosis, regurgitaciones, erosiones en endoscopia, y/o pH positivo) que tiene infiltración esofágica de eosinófilos (41).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la EoE se finca esencialmente en varios posibles aspectos: supresión del ácido, medidas dietéticas, esteroides orales deglutiidos (no inhalados) y/o dilatación esofágica.

### SUPRESIÓN DE ÁCIDO CON IBP

El primer paso en la evaluación del enfermo con síntomas esofágicos y eosinofilia esofágica consiste en una prueba terapéutica con IBP por 8 semanas. Al cabo de este plazo, la evaluación se repite. Si el paciente mejora (síntomas, reducción de eosinófilos  $\leq 15$ ), la prueba terapéutica sugiere que el diagnóstico es ERGE o EoE- RIBP. Tomemos en cuenta que la EoE- RIBP puede ser parte del espectro de EoE (43), por lo que en el paciente que mejora con la prueba terapéutica de IBP por 8 semanas, podemos continuar los IBP por un periodo más largo e intentar gradualmente descontinuarlos con base en la respuesta clínica. El periodo exacto de mantenimiento de IBP no está estudiado críticamente. El autor (SRA), en lo personal, sugiere extender el tratamiento por 12 semanas adicionales antes de intentar reducir los IBP gradualmente, pero no hay datos publicados de apoyo de esta recomendación. La historia longitudinal de los pacientes que mejoran no está suficientemente caracterizada y se requieren más estudios para determinar la estrategia terapéutica ideal (44).

Por otra parte, en el paciente que no responde a los IBP (persistencia histológica de  $\geq 15$  eosinófilos), se considera que este enfermo tiene EoE; empero, existe evidencia reciente que sugiere que algunos grupos de pacientes con EoE responden también a los IBP hasta en 51% (45). A estos enfermos con EoE (síntomas esofágicos e infiltración eosinofílica) que no responden al tratamiento con IBP por 8 semanas, se les puede tratar con dieta y/o esteroides tópicos descritos en las siguientes secciones.

## DIETA

En el paciente que no responde a los IBP, dado que se considera que la EoE es una enfermedad inducida por la exposición a antígenos orales como ambientales, se han propuesto varias dietas para el manejo de estos pacientes. Tres tipos de dietas han sido empleadas: la dieta elemental, dietas empíricas de eliminación y dietas basadas en pruebas cutáneas de alergia (46).

Las dietas elementales están basadas en el uso de aminoácidos libres de proteínas (y antígenos dietéticos). Los estudios reportados con este tipo de dieta muestran una efectividad del orden de 91%. Infortunadamente, estas dietas son caras y poco toleradas por su sabor y por ello presentan difícil adherencia por períodos prolongados (46).

Las dietas de eliminación de alimentos se basan en suspender las comidas supuestamente más antigenicas. Varios estudios sugieren que estos alimentos incluyen el huevo, la leche, soya, mariscos/pescado, cacahuates y nueces, con subsiguiente gradual reintroducción en la dieta. La mejoría clínica con la eliminación de estos 6 alimentos es del orden de 74%. Sin embargo, el número de alimentos que se requiere eliminar dificulta la adherencia al tratamiento. Por tanto, investigadores han estudiado la eliminación de los alimentos con mayor posibilidad de reacción antigenica: leche, huevo, trigo y soya. Eliminando estos 4 alimentos únicamente, la respuesta clínica es de 72%. Esta dieta permite una mejor aceptación, tolerancia y adherencia (46).

En virtud de la naturaleza antigenica del padecimiento, se ha propuesto el uso de pruebas cutáneas de alergia para determinar con mayor especificidad los alimentos o incluso aero-alergenos supuestamente precipitantes del padecimiento. Infortunadamente, el uso de estas pruebas (*patch test, skin prick*), así como la serología que usa antígenos IgE-específicos a alimentos (*food antigen-specific IgE*) no han demostrado verdadera utilidad predictiva y terapéutica y por ello no es recomendable su uso (4, 43).

Recientemente, se ha sugerido eliminar los dos alimentos más comunes (leche y trigo) y eliminar de manera gradual dos alimentos más si no hay respuesta y así, sucesivamente, si es necesario, de forma eventual eliminar 6 alimentos. Este tipo de manejo parece proporcionar una respuesta del orden de 40% basado en una comunicación preliminar (46). Esta nueva propuesta parece promisoria, pero aún requiere investigación.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento con base en formulaciones tópicas esteroideas ha producido resultados efectivos en la mayor parte de niños y adultos tratados, con mejoría histológica reportada entre 58% y 82% (47).

La dosis óptima de los esteroides tópicos no ha sido establecida. Dosis usadas por varios investigadores varían de acuerdo con la edad. Los esquemas de manejo sugeridos incluyen: fluticasona administrada dos veces al día sin el espaciador a 175 µg/d en niños de 1-4 años, 440 µg/dl 5-10 años, 880-1760 µg/dl 11 años en adelante. Dado que el efecto que se busca es por contacto del medicamento en la mucosa esofágica (y no en vía aérea, como en asma), el medicamento NO debe inhalarse, sino deglutirse.

Reciente información muestra que, en comparación con soluciones de nebulización, el uso de soluciones viscosas de budesonida permite un mejor y más prolongado contacto con la mucosa esofágica. Para este propósito, la cápsula de budesonida se abre y los componentes se combinan con sucralosa u otras substancias como miel o puré de manzana, creando así una solución viscosa. La dosis sugerida es de 1 gr de budesonida combinado con 1 cucharita del endulzante. La dosis en niños de <10 años es 1 gr al día y la dosis para >10 años es de 1 gr dos veces al día. Es importante no ingerir alimentos sólidos o líquidos durante por lo menos 30 minutos después de la administración del compuesto. De nuevo, carecemos de estudios críticos para determinar no sólo la dosis ideal de budesonida, sino también la duración del tratamiento. De igual forma, varios trabajos demuestran que al suspender la budesonida, la mayor parte de enfermos con EoE sufre recaída. Estas observaciones sugieren la necesidad de llevar a cabo estudios a largo plazo para determinar cómo evitar recurrencias.

## DILATACIÓN

Los eosinófilos y las células cebadas (aumentadas en EoE) producen TGB-β, la cual atrae fibroblastos e incrementa la contractilidad muscular generando remodelación esofágica, fibrosis, anillos y un esófago estenótico. Estos pacientes padecen de disfagia que requiere tratamiento con el objeto de mejorar su nutrición y calidad de vida. Inicialmente, al describirse el padecimiento, aparecieron varios reportes de perforación esofágica después de la dilatación esofágica. Este tratamiento, sin embargo, ha sido estudiado de forma extensa y ha sido demostrado que, en manos expertas y utilizando las precauciones apropiadas, la dilatación del esófago es segura (<1% de complicaciones) y confiable, proporcionando un alivio importante de la disfagia, a pesar de que es común observar dolor retro esternal en 74% de los pacientes dilatados (48, 49).

## ESTUDIOS FUTUROS

### Agentes biológicos

La EoE es una enfermedad inmune. El mecanismo postulado mediante el cual los alérgenos inducen el padecimiento es a través de las células T cooperadoras (Th2). Éstas generan la secreción de citoquinas como IL-4, IL-5, IL-13. La IL-5 induce producción y tráfico de eosinófilos hacia el esófago; IL-13 genera que las células epiteliales secretan eotaxina-3, la cual causa quimiotaxis y activación de los eosinófilos, y IL-4 participa también en la producción de eotaxina 3.

Por lo anterior, recientes estudios se han enfocado a evaluar anticuerpos anti-IL-5, como el mepolizumab y reslizumab, que mejoran la eosinofilia esofágica (pero no los síntomas) (50-52). Otros compuestos como el QAX576, un IL-13 anticuerpo, están en vías de estudio. Otros trabajos se han dirigido a evaluar diferentes aspectos inmunológicos de la enfermedad.

Dado que IgE se encuentra elevada en la EoE, el anticuerpo anti-IgE omalizumab fue evaluado también en este padecimiento, pero infortunadamente sin éxito (50). También se ha demostrado un incremento en la expresión en las . Por ello, se intentó el uso de un anti-TNF- $\alpha$  como el Infliximab, pero infructuosamente (51).

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

La EoE es una enfermedad inmune crónica recientemente identificada, caracterizada por síntomas esofágicos e infiltración eosinofílica esofágica. Su incidencia y prevalencia ha aumentado considerablemente desde su descripción. El padecimiento afecta más comúnmente a varones caucásicos en regiones urbanas y climas más fríos. Factores de riesgo incluyen un miembro familiar afectado y el uso de antibióticos en temprana edad, mientras que la infección con Helicobacter pylori parece ofrecer un factor protector.

Recientemente, se identificó un grupo de enfermos que semejan clínica, endoscópica e histológicamente a la EoE que mejoran con el uso de IBP. Estudios genéticos moleculares mostraron que dichos pacientes comparten el mismo perfil molecular con la EoE; estos han sido denominados como EoE que mejoran con IBP o EoE-RIBP y debido a estudios recientes son actualmente considerados una parte del continuum de la EoE. Por tanto, actualmente, el tratamiento inicial del enfermo con síntomas esofágicos e infiltración eosinofílica es un curso terapéutico inicial de 8 semanas con IBP. Si el paciente responde, el diagnóstico puede ser EoE-RIBP o enfermedad por reflujo esofágico. El paciente con reflujo generalmente tiene una pHmetría positiva (pero no siempre), síntomas de pirosis y regurgitaciones y erosiones. Mientras que

el paciente con EoE-RIP se presenta más típicamente con disfagia, pero puede tener síntomas de reflujo y disfagia, así como exudados, surcos y anillos.

En el enfermo con síntomas esofágicos y eosinofilia que no responde al tratamiento con IBP, se sospecha diagnóstico de EoE. En estos pacientes, el tratamiento inicial de la EoE incluye dieta o esteroides tópicos. Requerimos más estudios críticos longitudinales para comprender la historia del padecimiento, así como determinar la dosis y el esquema terapéutico ideal del manejo a largo plazo de estos casos.

## REFERENCIAS

1. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74(6):1298-301.
2. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38(1):109-16.
3. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: A frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994;124(33):1419-29.
4. Wilson JM, McGowan EC. Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):125-39.
5. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: Evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-58.
6. Spechler SJ. Speculation as to why the Frequency of Eosinophilic Esophagitis Is Increasing. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(6):26.
7. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1055-61.
8. Moawad FJ. Eosinophilic Esophagitis: Incidence and Prevalence. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28(1):15-25.
9. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(4):589-96 e1.
10. De la Cruz-Patino E, Ruiz Juarez I, Meixueiro Daza A, Grube Pagola P, Roesch-Dietlen F, Remes-Troche JM. Eosinophilic esophagitis prevalence in an adult population undergoing upper endoscopy in southeastern Mexico. *Dis Esophagus.* 2015;28(6):524-9.
11. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, Flores Gutierrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodriguez G et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011;43(3):204-8.

12. Garcia-Compean D, Gonzalez-Gonzalez JA, Duran-Castro JJ, Herrera-Quinones G, Borjas-Almaguer OD, Maldonado-Garza HJ. Low Prevalence of Biopsy-Proven Eosinophilic Esophagitis in Patients with Esophageal Food Impaction in Mexican Population. *Dig Dis Sci.* 2018;63(6):1506-12.
13. Garcia-Compean D, Gonzalez-Gonzalez JA, Gonzalez-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ. Eosinophilic esophagitis. The North against the South? A bio-economic-social mechanistic approach and clinical implications. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(4):328-36.
14. Sa CC, Kishi HS, Silva-Werneck AL, Moraes-Filho JP, Eisig JN, Barbuti RC et al. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(4):557-61.
15. Soto-Solis R, Santana-de Anda K, Gonzalez-Uribe N, Gallegos C, Romo-Aguirre C, Remes-Troche JM et al. How to improve the diagnosis of eosinophilic esophagitis: Experience from a case series in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(1):5-12.
16. Lipowska AM, Kavitt RT. Demographic Features of Eosinophilic Esophagitis. *Gastointest Endosc Clin N Am.* 2018;28(1):27-33.
17. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Liu K, Rochman M, Kaufman K et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet.* 2014;46(8):895-900.
18. Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):67-71.
19. Radano MC, Yuan Q, Katz A, Fleming JT, Kubala S, Shreffler W et al. Cesarean section and antibiotic use found to be associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):475-7 e1.
20. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH et al. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology* 2011;141(5):1586-92.
21. von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito M, Miehke S et al. Helicobacter pylori infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(7):825-30.
22. Molina-Infante J, Gutierrez-Junquera C, Savarino E, Penagini R, Modolell I, Bartolo O et al. Helicobacter pylori infection does not protect against eosinophilic esophagitis: Results from a large multicenter case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113:972-979
23. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: A 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1349-50 e5.

24. Simon D, Straumann A, Schoepfer AM, Simon HU. Current concepts in eosinophilic esophagitis. *Allergo J Int.* 2017;26(7):258-66.
25. Mansoor E, Cooper GS. The 2010-2015 Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the USA: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci.* 2016;61(10):2928-34.
26. Bohm M, Malik Z, Sebastian C, Thomas R, Gaughan J, Kelsen S et al. Mucosal eosinophilia: Prevalence and racial/ethnic differences in symptoms and endoscopic findings in adults over 10 years in an urban hospital. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(7):567-74.
27. Moawad FJ, Dellon ES, Achem SR, Ljuldjuraj T, Green DJ, Maydonovitch CL et al. Effects of Race and Sex on Features of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):23-30.
28. Hurrell JM, Genta RM, Dellon ES. Prevalence of esophageal eosinophilia varies by climate zone in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):698-706.
29. Padia R, Curtin K, Peterson K, Orlandi RR, Alt J. Eosinophilic esophagitis strongly linked to chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2016;126(6):1279-83.
30. Peterson K, Firszt R, Fang J, Wong J, Smith KR, Brady KA. Risk of Autoimmunity in EoE and Families: A Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(7):926-32.
31. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, Grotjan T, Griffith MS, Kemme KA et al. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):378-86.
32. Bohm M, Jacobs JW, Jr., Gupta A, Gupta S, Wo JM. Most children with eosinophilic esophagitis have a favorable outcome as young adults. *Dis Esophagus.* 2017;30(1):1-6.
33. Safroneeva E, Straumann A, Schoepfer AM. Latest Insights on the Relationship Between Symptoms and Biologic Findings in Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28(1):35-45.
34. Markowitz JE, Clayton SB. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28(1):59-75.
35. Bolton SM, Kagalwalla AF, Wechsler JB. Eosinophilic Esophagitis in Children: Endoscopic Findings at Diagnosis and Post-intervention. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(1):4.
36. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62(4):489-95.
37. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):716-21.
38. Dellon ES, Veerappan R, Selitsky SR, Parker JS, Higgins LL, Beitia R et al. A Gene Expression Panel is Accurate for Diagnosis and Monitoring Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(2):e74.

39. Lin Z, Kahrilas PJ, Xiao Y, Nicodeme F, Gonsalves N, Hirano I et al. Functional luminal imaging probe topography: an improved method for characterizing esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(2):97-107.
40. Nicodeme F, Hirano I, Chen J, Robinson K, Lin Z, Xiao Y et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1101-7 e1.
41. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: An entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2016;65(3):524-31.
42. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, Aceves SS, Rothenberg ME. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):187-97.
43. Schoepfer A, Blanchard C, Dawson H, Lucendo A, Mauro A, Ribi C et al. Eosinophilic esophagitis: Latest insights from diagnosis to therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2018.
44. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3-20 e6; quiz 1-2.
45. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):13-22 e1.
46. Nhu QM, Aceves SS. Medical and dietary management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018.
47. Schoepfer AM, Straumann A, Safroneeva E. Pharmacologic Treatment of Eosinophilic Esophagitis: An Update. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28(1):77-88.
48. Richter JE. Eosinophilic Esophagitis Dilation in the Community--Try It--You will Like It--But Start Low and Go Slow. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(2):214-6.
49. Richter JE. Esophageal dilation for eosinophilic esophagitis: It's safe! Why aren't we doing more dilations? *Gastrointest Endosc.* 2017;86(4):592-4.
50. Eskian M, Khorasanizadeh M, Assa'ad AH, Rezaei N. Monoclonal Antibodies for Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017.
51. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):346-59.
52. Wechsler JB, Hirano I. Biological Therapies for Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018.



# ¿CÓMO TRATAR LA ERGE DE MANERA ÓPTIMA? MEDICINAS, DISPOSITIVOS Y CIRUGÍA

Dr. Miguel A. Valdovinos Díaz

Profesor Titular de Gastroenterología  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Jefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal  
Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”  
Ciudad de México, México

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la ERGE continúa siendo un motivo para el desarrollo de nuevos fármacos y procedimientos intraluminales y de mínima invasión. Hoy en día, la ERGE no erosiva (ERNE) y el alivio de síntomas son los objetivos fundamentales del tratamiento farmacológico y no farmacológico.

## INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Está demostrado que los IBP son los fármacos más efectivos en el tratamiento de las diferentes variedades de la ERGE (1). Los cinco IBP de liberación retardada: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol y esomeprazol, así como el IBP de liberación dual retardada, el dexlansoprazol, han demostrado su eficacia en la cicatrización de la esofagitis erosiva con 8 semanas de tratamiento a dosis estándar y en el control de los síntomas en la ERNE, con 4 semanas de tratamiento. Aunque desde el punto de vista farmacológico existen algunas diferencias entre estos IBP, la evidencia en los ensayos clínicos ha mostrado que los 6 fármacos son igual de efectivos en tasas de cicatrización, en la terapia de mantenimiento de la esofagitis erosiva, y en el control de los síntomas de la ERNE (1).

Dichos medicamentos son prodrogas que requieren de 2 protonizaciones para transformarse en fármacos activos e inhibir la bomba de  $H^+ K^+$  ATPasa. Es importante recordar que sólo bloquean las bombas de protones que hayan sido activadas principalmente por la ingesta de alimentos. Tal concepto implica que las dosis de los IBP deben ser administradas 30 minutos a 1 hora antes del desayuno. La falta de apego en esta indicación ocasiona que la interacción con alimentos o la no ingesta de éstos reduzca la biodisponibilidad del IBP hasta en 40%. Ésta es una de las causas más frecuentes de falla al tratamiento con estos antisecretores (2, 3).

Recientemente, se han introducido al mercado mexicano dos presentaciones farmacológicas diferentes de IBP. El omeprazol de liberación inmediata con bicarbonato de sodio y el dexlansoprazol con gránulos de liberación dual prolongada. La adición

de una carga de bicarbonato de sodio al omeprazol produce una liberación y absorción más rápida del fármaco, así como la activación de las bombas de protones, lo que produce una concentración máxima plasmática del omeprazol a los pocos minutos de su ingesta. Esta biodisponibilidad inmediata se ha asociado a una mejoría rápida de los síntomas de ERGE después del inicio del tratamiento. Sin embargo, la vida media plasmática de esta presentación del omeprazol no se modifica de manera significativa (4).

El dexlansoprazol es el enantiómero R del lansoprazol, molécula con un menor índice de depuración y mayores concentraciones plasmáticas que el S-lansoprazol. Su presentación incluye dos tipos de gránulos, los primeros están cubiertos con una capa entérica que se disuelve a pH >5.5 en el duodeno; y los segundos, tienen una capa entérica que se degrada a pH >6.75 en el íleon terminal. Esta presentación produce dos picos de concentración plasmática del dexlansoprazol entre la 1a y 2da hora y a las 4 y 5 horas después de haber sido ingerido, lo que resulta en un incremento en la vida media plasmática. Esta nueva tecnología de liberación dual ha demostrado que mantiene el pH intragástrico >4 por un mayor número de horas que los IBP convencionales, condición que se ha asociado con mejores tasas de cicatrización en esofagitis erosiva que el lansoprazol y ha sido superior al placebo en el manejo de los síntomas en el la ERNE (5). Recientemente, un estudio ha mostrado que 30 mg de dexlansoprazol qd es una dosis efectiva para el control del reflujo nocturno y mejora la calidad del sueño en pacientes con pirosis moderada a severa durante la noche. Asimismo, en otro estudio en pacientes con ERGE que mantenían un buen control de los síntomas con doble dosis de IBP, la reducción de la dosis con 30 mg de dexlansoprazol qd fue igual de efectiva para mantener el control de los síntomas y la calidad de vida de estos pacientes (6).

Las estrategias para optimizar el tratamiento con IBP en caso de persistencia de síntomas de ERGE con dosis estándares de IBP se resumen con las 3 "D": 1) Diferente IBP, 2) Dividir, y 3) Duplicar la dosis de IBP (7). Varios ensayos clínicos han demostrado que pacientes refractarios a 30 mg de lansoprazol responden al cambio a esomeprazol o a dexlansoprazol (8). También se ha demostrado que pacientes con esofagitis refractaria a dosis estándar de 20 mg de rabeprazol, responden con una dosis dividida de 10 mg dos veces al día de rabeprazol (aquellos con esofagitis leve grados A y B), y un esquema con doble dosis de 20 mg de rabeprazol 2 veces al día (aquellos con esofagitis grado C y D) (9). La medida terapéutica por la que opta la mayoría de los gastroenterólogos en los casos de ERGE refractaria consiste en la administración de doble dosis de inhibidores de la bomba de protones.

## Cuadro 1. Agentes farmacológicos para el control de las RTEEI

Inhibidores ON sintetasa L-NAME, L-MMA
Antagonistas CKK <sub>1</sub>
Loxiglumida, devazepida
Antagonistas muscarínicos
Antropina
Agonistas opioides $\mu$
Morfina
Agonistas CB <sub>1</sub>
WIN 55, -212-2, D-9 tetrahydrocanabinol
Agonistas GABA <sub>A</sub>
Baclofeno, lesogaberan, arbacrofeno placarbil
Antagonistas mGluR5
MTEP, MPEP, ADX 10059

## INHIBIDORES DE LAS RELAJACIONES TRANSITORIAS DEL EEI

Las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI) son el mecanismo fisiopatológico más común de la ERGE. Las RTEEI ocurren por un reflejo vago-vagal integrado en el tallo cerebral en respuesta a diversos estímulos, siendo el más importante la distensión gástrica por una comida. Diferentes receptores centrales y periféricos participan en este mecanismo e incluyen: el glutamato inotrópico, receptores canabinoides tipo 1, GABA<sub>B</sub>, opioides  $\mu$ , muscarínicos y la enzima óxido nítrico sintetasa. El descubrimiento de estos receptores ha propiciado el desarrollo de fármacos agonistas o antagonistas de éstos y cuyo mecanismo de acción será la inhibición de las RTEEI. El baclofeno, un agonista GABA<sub>B</sub>, ha mostrado en diferentes estudios que reduce el número de RTEEI y de los episodios de reflujo ácido y no ácido, así como de los episodios de pirosis y regurgitaciones. Sin embargo, a las dosis utilizadas de baclofeno, la aparición de efectos sobre el sistema nervioso central es muy frecuente. Un estudio clínico controlado reciente mostró pobre efectividad del baclofeno en el control de los síntomas en pacientes con ERGE refractaria (10).

## PROCINÉTICOS

Aunque los procinéticos aumentan la presión del EEI, mejoran la peristalsis del esófago y el vaciamiento gástrico, su pobre eficacia terapéutica asociada a los IBP no justifica su uso en la ERGE refractaria. Sin embargo, en pacientes con ERGE y síntomas sugestivos de pobre vaciamiento gástrico, sería una indicación de procinéticos combinados con inhibidores de la bomba de protones.

## ALGINATOS

Al hacer contacto con el ácido gástrico, los alginatos forman una barrera física a manera de balsa que flota por arriba del contenido gástrico, cerca de la unión esofagogastrica y previenen el reflujo ácido. En estudios con alginatos marcados con radioisótopos, se ha demostrado que estos agentes se localizan precisamente en la bolsa de ácido (*acid pocket*, en inglés) y administrados 15 minutos después de cada comida en combinación con IBP pueden ser efectivos en el tratamiento de la ERGE refractaria.

## ANTAGONISTAS H2 DE LA HISTAMINA

Los pacientes con ERGE tratados con doble dosis de IBP frecuentemente tienen escapes nocturnos de ácido, definidos por la secreción de ácido gástrico durante la noche y con duración mayor de 1 hora. La importancia clínica de este fenómeno como generador de síntomas es escasa. El uso de antagonistas H2 (AH2) de la histamina (p. ej., ranitidina 150-300 mg al acostarse) evita la fuga nocturna de ácido. Sin embargo, este efecto de los AH2 se pierde después de 3 a 4 semanas de uso por un fenómeno de tolerancia o taquifilaxia. Por ello, la estrategia de usar AH2 por la noche en combinación con doble dosis de IBP tiene poca utilidad en el manejo de la ERGE refractaria (7).

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

### Tratamiento endoscópico

Múltiples procedimientos endoscópicos han sido ensayados para el tratamiento de la ERGE con resultados poco favorables debido a efectos adversos inaceptables, eficacia pobre o moderada a largo plazo, costo, tiempo invertido e imposibilidad para revertir el procedimiento. Solamente 2 procedimientos están actualmente investigándose: el Esophyx y el procedimiento Stretta. El Esophyx es una funduplicatura transoral sin incisión. Consiste en la succión y sujeción transmural para fijar el tejido de la unión esofagogastrica al fundus gástrico y crear una nueva válvula gastroesofágica. Puede reducir las hernias hiatales y los estudios han mostrado que aumenta la longitud y la presión en reposo del EEI y normaliza la exposición esofágica al ácido. Esta técnica también mejora los síntomas de ERGE, la calidad de vida, la inflamación esofágica y reduce el consumo de IBP. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo (3 años) de los pacientes tratados ha mostrado una disminución significativa de la tasa de respuesta (11).

El procedimiento Stretta consiste en la administración de energía por radiofrecuencia en el EEI. Los estudios clínicos observacionales han mostrado mejoría de los síntomas de ERGE y de la calidad de vida y disminución del consumo de IBP a 4 años de seguimiento. Sin embargo, es un procedimiento irreversible y en algunos estudios se ha mostrado falta de normalización de la exposición esofágica al ácido. Una revisión y metaanálisis reciente mostró una falta de eficacia de este procedimiento en el control de la ERGE (12).

### **Dispositivo laparoscópico para aumentar el EEI**

El dispositivo magnético de aumento del EEI (LYNX, ThoraxMedical Shore View) consiste en un “rosario” de cuentas de titanio con centro magnético que se colocan por vía laparoscópica en la unión esofagogástrica. La unión magnética entre las cuentas produce un incremento en la competencia esfinteriana. Asimismo, las cuentas son capaces de separarse temporalmente para acomodar un bolo deglutido y permitir el eructo y el vómito y nuevamente juntarse para aumentar el EEI. Los resultados de los estudios con este procedimiento han mostrado normalización de la exposición esofágica al ácido, mejoría de la calidad de vida y del consumo de IBP en 80 a 90% de los casos tratados a 5 años de seguimiento. La disfagia postoperatoria ocurre en 40% de los pacientes y desaparece en la mayoría después de los 3 meses de haberse realizado el procedimiento. Estos resultados son prometedores, pero aún se necesitan más estudios para evaluar la seguridad de este dispositivo (13, 14).

### **Estimulación eléctrica del EEI**

La electroestimulación del EEI mediante electrodos implantados en él por vía laparoscópica (Endostim) ha mostrado, en estudios abiertos a 3 años, reducir la exposición esofágica al ácido, los síntomas de ERGE, el consumo de IBP y aumentar la presión del EEI (15). Este dispositivo requiere de ensayos clínicos aleatorios con procedimientos simulados para conocer su eficacia y seguridad.

### **Medicina complementaria**

La medicina complementaria, como las técnicas de acupresión y acupuntura, también se han ensayado en 2 estudios en un número reducido de pacientes con ERGE, mostrando que dichas técnicas mejoran los síntomas e incluso disminuyen las RTEEI (16).

En pacientes con ERGE, las terapias psicológicas, como la terapia cognitiva, de relajación e hipnosis pudieran ser efectivas para reducir el uso de dosis altas de inhibidores de la bomba de protones.

## Funduplicatura laparoscópica

La funduplicatura tipo Nissen por vía laparoscópica es el procedimiento quirúrgico más efectivo para el control de la ERGE. Los ensayos clínicos que comparan la funduplicatura con el tratamiento con IBP muestran eficacia similar a largo plazo, sin embargo, los síntomas de disfagia y los relacionados con el gas son significativamente más frecuentes con la funduplicatura. Dos estudios recientes han mostrado que existe una disminución importante en el uso de la funduplicatura en Estados Unidos, y que 17 a 80% de los pacientes vuelven a tomar medicación antisecretora después de la cirugía (17, 18). Estos hallazgos sugieren que la funduplicatura es una modalidad terapéutica que no resuelve la ERGE y, por tanto, debe emplearse sólo en pacientes bien seleccionados, además, es una intervención que tiene una vida media útil.

## CONCLUSIONES

Nuevas tecnologías farmacológicas que permiten aumentar la vida media plasmática de los IBP parecen mejorar los resultados del tratamiento antisecretor en pacientes con ERGE. Fármacos diferentes a los IBP como los inhibidores de las RTEEI ofrecen resultados prometedores; sin embargo, requieren de una revisión y rediseño de las moléculas para aumentar su eficacia y seguridad. Los procedimientos endoscópicos y los nuevos dispositivos laparoscópicos que incrementan la competencia del EEI podrían ser una alternativa no farmacológica al tratamiento de la ERGE, una vez que se compruebe su eficacia y seguridad a largo plazo.

### Causas de ERGE refractaria

Falta de apego al tratamiento

Biodisponibilidad de los IBP

Fuga ácida nocturna

Resistencia y metabolismo acelerado del IBP

Reflujo duodenogastroesofágico

Reflujo no ácido

Vaciamiento gástrico retrasado

Infección por *Helicobacter Pylori*

Pirosis funcional

## REFERENCIAS

1. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernandez MV, Remes-Troche JM, Valdovinos-Diaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL, en representacion del Grupo para el estudio de la E. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: Recommendations of the Asociacion Mexicana de Gastroenterologia. Rev Gastroenterol Mex. 2016;81(4):208-22.
2. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: What the practising physician needs to know. Drugs. 2003;63(24):2739-54.
3. Welage LS. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. Pharmacotherapy. 2003;23(10 Pt 2):74S-80S.
4. Howden CW. Review article: Immediate-release proton-pump inhibitor therapy--potential advantages. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22 Suppl 3:25-30.
5. Emerson CR, Marzella N. Dexlansoprazole: A proton pump inhibitor with a dual delayed-release system. Clin Ther. 2010;32(9):1578-96.
6. Fass R, Johnson DA, Orr WC, Han C, Mody R, Stern KN et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. Am J Gastroenterol. 2011;106(3):421-31.
7. Domingues G, Moraes-Filho JPP, Fass R. Refractory Heartburn: A Challenging Problem in Clinical Practice. Dig Dis Sci. 2018;63(3):577-82.
8. Behm BW, Peura DA. Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;5(4):439-45.
9. Kinoshita Y, Hongo M, Japan TSG. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study. Am J Gastroenterol. 2012;107(4):522-30.
10. Pauwels A, Broers C, Van Houtte B, Rommel N, Vanuytsel T, Tack J. A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study Using Baclofen in the Treatment of Rumination Syndrome. Am J Gastroenterol. 2018;113(1):97-104.
11. Huang X, Chen S, Zhao H, Zeng X, Lian J, Tseng Y et al. Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: A systematic review with meta-analysis. Surg Endosc. 2017;31(3):1032-44.
12. Lipka S, Kumar A, Richter JE. No evidence for efficacy of radiofrequency ablation for treatment of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(6):1058-67 e1.

13. Bonavina L, DeMeester T, Fockens P, Dunn D, Saino G, Bona D et al. Laparoscopic sphincter augmentation device eliminates reflux symptoms and normalizes esophageal acid exposure: One- and 2-year results of a feasibility trial. *Ann Surg.* 2010;252(5):857-62.
14. Bonavina L, Saino GI, Bona D, Lipham J, Ganz RA, Dunn D et al. Magnetic augmentation of the lower esophageal sphincter: Results of a feasibility clinical trial. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(12):2133-40.
15. Kappelle WF, Bredenoord AJ, Conchillo JM, Ruurda JP, Bouvy ND, van Berge Henegouwen MI et al. Electrical stimulation therapy of the lower oesophageal sphincter for refractory gastro-oesophageal reflux disease - interim results of an international multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(5):614-25.
16. Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarela SR, Han B et al. Clinical trial: Acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(10):1333-44.
17. Khan F, Maradey-Romero C, Ganocy S, Frazier R, Fass R. Utilisation of surgical fundoplication for patients with gastro-oesophageal reflux disease in the USA has declined rapidly between 2009 and 2013. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(11):1124-31.
18. Maret-Ouda J, Lagergren J. Recurrence of Reflux After Laparoscopic Antireflux Surgery-Reply. *JAMA.* 2018;319(1):83.

# MOTILIDAD DE ALTA RESOLUCIÓN ESOFÁGICA. TRASTORNOS MOTORES: CONCEPTOS PRÁCTICOS

Dr. Sami René Achem, MD, MACG, AGAF, ASGEF, FACP<sup>1</sup>  
Dr. Genaro Vázquez Elizondo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professor of Medicine, Mayo College of Medicine. Mayo Clinic

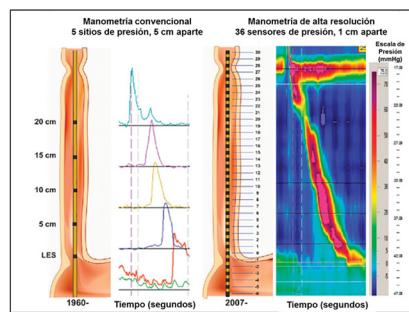
<sup>2</sup>Escuela Nacional de Medicina, Tec de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

## INTRODUCCIÓN

La motilidad de alta resolución (MAR) se ha convertido en el método moderno de elección para la evaluación de los trastornos motores del esófago. Esta técnica proporciona un examen intuitivo y panorámico de la actividad contráctil del esófago. El novel catéter diseñado para llevar a cabo el estudio incorpora 36 sensores de registro espaciados cada centímetro, suministrando así una información detallada de la actividad motora y esfinteriana. Este sistema confiere considerables ventajas en comparación con los sistemas previos de motilidad que sólo obtenían registros de presión cada 3-5 cm (1). Originalmente, este sistema fue desarrollado por el Dr. Ray Clouse y colaboradores (2), quienes convirtieron mediciones de presión (2 dimensiones) en mediciones topográficas (3 dimensiones). Estos investigadores crearon una representación gráfica en colores, en la cual los tonos en rojo y magenta ilustran mediciones de alta presión, mientras los tonos en azul representaban mediciones de baja presión. Esta representación gráfica es conocida como el “trazo de Clouse” o topografía de presión esofágica (figura 1). La MAR es hoy en día, la técnica de elección para la evaluación de síntomas esofágicos no explicados como la valoración preoperatoria del paciente con reflujo gastroesofágico.

En paralelo con la implementación de la MAR, se ha llevado a cabo una serie de adelantos sobre el mejor entendimiento y categorización de los trastornos motores del esófago. Específicamente, el establecimiento de una nueva clasificación. En reconocimiento a que el grupo pionero de investigadores que describió los trabajos iniciales de la actual clasificación de los trastornos motores esofágicos está basado en la Universidad Northwestern en Chicago, la nueva clasificación ha sido denominada “La clasificación de Chicago”. En la última década, tres diferentes versiones de esta sistematización han sido publicados (3), dando impulso para los rápidos avances en la investigación clínica con el uso de esta técnica. El propósito de este capítulo es presentar un resumen práctico de la actual clasificación de los trastornos motores del esófago en su última acepción, la versión Chicago 3 (CC3). Incluimos también una breve orientación a los aspectos técnicos para la implementación del estudio.

**Figura 1. Comparación de la manometría convencional y la manometría de alta resolución (topografía de presión esofágica)**

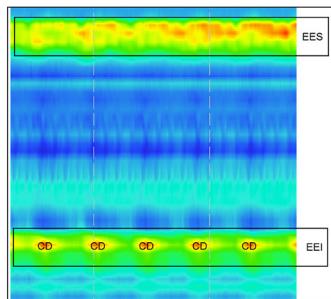


Comparación gráfica del sistema convencional (derecha) y el sistema de alta resolución (izquierda). Adaptado y traducido de Rice TW y Shay SS (12).

## INICIACIÓN DEL ESTUDIO. FUNDAMENTOS

La manera de realizar el estudio con el sistema de MAR no difiere considerablemente con respecto a la manometría convencional. Las indicaciones y contraindicaciones tampoco varían substancialmente. En cuanto a la preparación de los pacientes, es conveniente que éstos tengan aproximadamente 8 horas de ayuno, aunque en casos donde se sospeche acalasia, lo mejor es dejar a los pacientes dos o tres días con líquidos claros antes del estudio. De ser posible, es ideal suspender medicamentos que afecten la motilidad esofágica, así como verificar los parámetros de coagulación en aquellos que empleen anticoagulantes. Con el fin de disminuir las molestias derivadas de la inserción del catéter, se puede emplear un anestésico tópico en las narinas. Una vez colocado el catéter, deben identificarse las marcas de medición, que incluyen el esfínter esofágico superior (EES), el esfínter esofágico inferior (EEI) y la impresión de la *crura diafragmática* (CD); estos últimos dos constituyen manométricamente la unión esofagogástrica. (UEG). Estas marcas representan un punto crítico inicial para el estudio (figura 2). Una vez identificadas estas referencias anatómicas, se procede a realizar degluciones líquidas. El protocolo fundamental incluye 10 degluciones de 5 cc de agua a temperatura ambiente con un tiempo de separación de 20 a 30 segundos entre cada deglución. Al terminar el estudio, se retira el catéter extrayendo la sonda cuidadosamente y se procede al análisis del registro.

Figura 2. Marcas clínicas en reposo

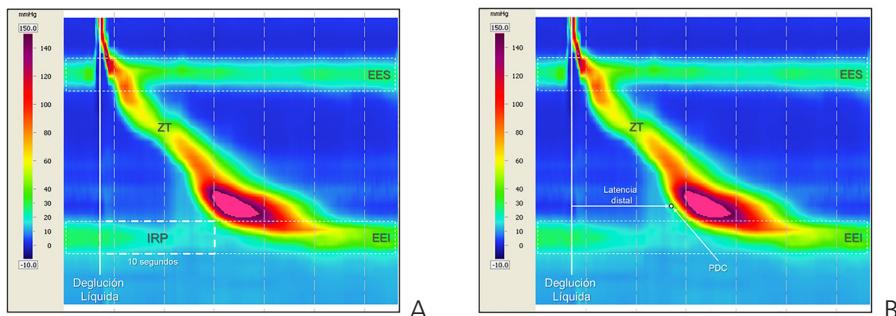


Mediciones de referencia en reposo, EES: Esfínter Esofágico Superior; EEI: Esfínter Esofágico Inferior; CD: crura diafragmática (13).

### INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO. PARÁMETROS BÁSICOS DE CC3

La CC3 utiliza tres parámetros esenciales para la sistematización de los trastornos motores del esófago. Éstos están programados en el sistema de software de la computadora de registro de la MAR con el propósito de evaluar 10 degluciones peristálticas. Estos 3 parámetros, o métricos, representan la base de la clasificación actual de Chicago y son abreviadas por sus siglas en inglés IRP, DCI, DL: a) la relajación residual integral (IRP) de la barrera esófago-gástrica, b) el vigor de la contracción esofágica o contracción distal integral (DCI), c) la latencia distal (DL) (que representa la integridad del sistema inhibitorio neuronal del esófago distal) (figura 3, A-C). Además de estos tres parámetros esenciales, una métrica adicional identifica el Punto de Desaceleración Contráctil (CDP), sitio donde la onda peristáltica disminuye su rapidez de contracción en el esófago distal (4). En la siguiente sección, explicamos en detalle cada uno de estos parámetros.

Figura 3 (A-C)



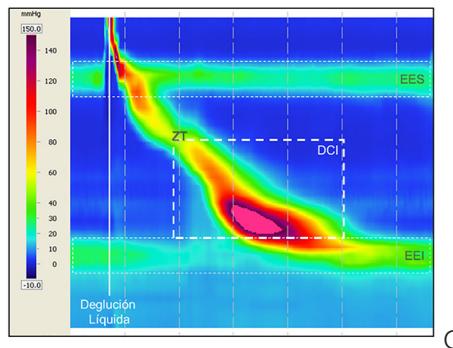


Ilustración de las métricas empleadas en la clasificación de Chicago. A. IRP: Integral de presión de relajación (Integrated Relaxation Pressure); B. Latencia distal y Punto de Desaceleración Contráctil (PDO); C. DCI: Integral de contracción distal; ZT: Zona de transición de esófago proximal a distal (13).

### **a) Integral de Presión de Relajación, IRP (Integrated Relaxation Pressure)**

En los sistemas previos a la MAR, el esfínter esofágico inferior (EEI) era evaluado en su longitud, su presión media, el porcentaje de relajación durante la deglución y su presión residual en relación con la cavidad gástrica. En CC3, el parámetro esencial considerado es la IRP de la barrera esófago-gástrica. Esta medida es definida como la presión media en mm Hg durante 4 segundos (contiguos o no) durante el momento de mayor relajación de la barrera esófago-gástrica (después de la deglución). Incluye un periodo de 10 segundos (iniciado desde el momento de la relajación del esfínter esofágico superior (EES) (figura 3A). La IRP involucra no sólo la evaluación del EEI, sino además la crura diafragmática, lo que en conjunto representa la barrera gastroesofágica. Las presiones medias normales de la IRP varían de acuerdo con el sistema de MAR usado: <15 mmHg para el Given Imaging/Covidien, mientras que son de 28 mm Hg en el MMS y Sandhill. Por tanto, presiones por encima de estos valores representan lo que en conjunto se denomina un trastorno de obstrucción de la barrera esófago-gástrica o tracto de salida esofágico (explicado en la siguiente sección).

### **Trastornos de obstrucción de la barrera esófago-gástrica**

El incremento del IRP por encima de valores normales caracteriza a una serie de trastornos denominados obstrucción de la barrera esófago-gástrica (OBEG). El padecimiento prototípico es la acalasia (incluyendo sus tres variantes I, II, III, recientemente descritas). El diagnóstico de los trastornos de OBEG es importante dado que actualmente tenemos al alcance mejores opciones terapéuticas para el manejo de estos pacientes, en comparación con otros defectos motores del esófago donde el manejo es menos eficiente.

Además de la acalasia en sus tres fenotipos, se ha identificado una serie de padecimientos que pueden causar la OBEG. Éstos incluyen: enfermedades infiltrativas del esófago (esofagitis eosinofílica, cáncer esofágico), post quirúrgicos (funduplicatura, banda gástrica), compresión vascular, uso o abuso de opioides. La OEG también puede ocurrir en asociación con padecimientos de la hiper-contractilidad del cuerpo esofágico, como en el “esófago en martillo hidráulico”, y trastornos de la coordinación peristáltica, como espasmo distal del esófago (5). Por tanto, la OBEG sugiere que puede haber un proceso en la barrera esófago-gástrica, en el cuerpo distal del esófago o ambos, y no representa necesariamente un hallazgo confinado a la acalasia, como originalmente se había descrito. La tabla 1 resume los trastornos que se asocian con la obstrucción de la barrera esófago-gástrica.

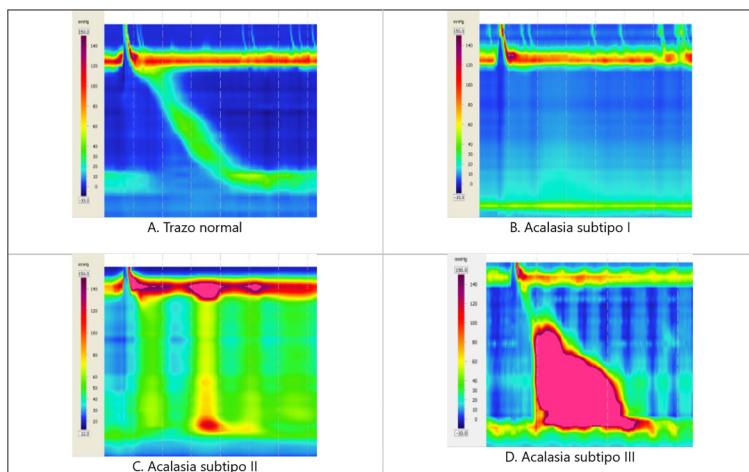
**Tabla 1. Causas de OBEG**

Acalasia I, II, III
Padecimientos infiltrativos: esofagitis eosinofílica, cáncer
Post-quirúrgicos: funduplicatura, banda gástrica
Hernia hiatal
Compresión vascular
Trastornos del cuerpo del esófago: esófago en martillo hidráulico, espasmo distal
Uso de opioides

### ***Acalasia y sus tres fenotipos***

La acalasia es resultado de una neuropatía selectiva inhibitoria del nervio vago. Como consecuencia de esta lesión, se produce pérdida de los impulsos vagales mediados por el óxido nítrico que modulan la relajación del EEI induciendo OBEG. Con el advenimiento de la MAR, se ha identificado que existen tres variantes de acalasia. En todas ellas, la característica fundamental es la disfunción de la barrera esófago-gástrica produciendo OBEG. Pero son los hallazgos motores del cuerpo esofágico los que permiten distinguir cada fenotipo de acalasia. En acalasia tipo I, el cuerpo esofágico se caracteriza por ausencia de las contracciones peristálticas y de presurización. En el tipo II hay una pan-presurización por lo menos en 20% de las degluciones; en el tipo III existen contracciones prematuras por lo menos en 20% de las degluciones (figura 4A-D) (6).

Figura 4 A-D. Subtipos de acalasia (I, II y III) en relación con un trazo normal



Pie de figura 4. Trazos representativos de los subtipos de acalasia (B – D) en relación con un trazo normal (A) (13).

## LA CONTRACCIÓN DISTAL INTEGRAL (CDI)

En los sistemas previos de motilidad, el vigor de la contracción era determinado mediante la amplitud de la contracción peristáltica. Actualmente, el sistema de MAR incorpora la amplitud, duración y distancia de la contracción peristáltica en un parámetro único denominado contracción distal integral (CDI) medida en mmHg/seg/cm (figura 3C). La denominación “distal” es incluida dado que se evalúa la contracción del esófago distal (músculo liso) primordialmente, omitiéndose el músculo proximal esquelético voluntario. Los valores normales de CDI de acuerdo con CC3 son de 450 a 8,000 mmHg/seg/cm.

### **Anormalidades de la CDI**

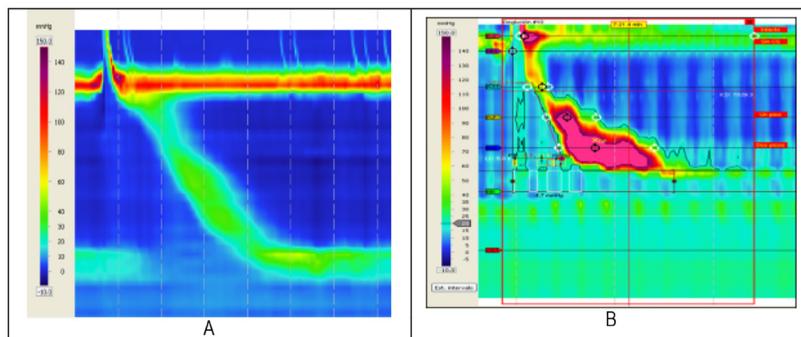
Las contracciones anormales del cuerpo distal del esófago pueden ser agrupadas en tres categorías: trastornos de la hipo-contracción, hipercontractilidad, así como defectos de la integridad peristáltica.

Los trastornos de la hipocontracción del cuerpo esofágico incluyen:

- *Peristalsis fallida*: definida como contracciones con CDI <100 mm hg cm seg
- *Peristalsis ausente*: caracterizada por ausencia de peristalsis en 100% de las degluciones con CDI <100 mm hg cm seg
- *Peristalsis inefectiva*: DCI <450 mm hg seg en 50% de las de degluciones

Los trastornos de la hipercontractilidad del cuerpo esofágico son diagnosticados cuando la DCI >8000 mm Hg seg en 20% de las degluciones. El padecimiento fundamental es el denominado *Esófago en martillo hidráulico*. Este término fue acuñado originalmente por Roman et al. (7) por el hecho de que la morfología del trazo morfológico semeja el efecto de un taladro hidráulico (múltiples contracciones repetitivas) (figura 5). Es importante mencionar que el trastorno designado como “esófago en cascanueces” en la previa clasificación de Chicago (versiones 1 y 2) fue removido de la CC3 por haber sido observado que valores de DCI entre 5,000 y 8,000 mmHg/seg/cm (que definían a este padecimiento) ocurrían en sujetos controles.

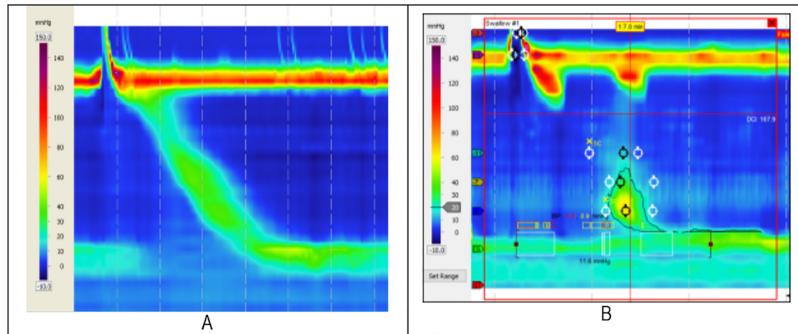
Figura 5. Esófago hipercontráctil (Martillo hidráulico)



Comparación entre una deglución normal (A) y una deglución con contracciones de gran amplitud y repetitivas, en “martillo hidráulico” (B) (13).

Finalmente, en el cuerpo esofágico podemos también observar alteraciones de la integridad peristáltica o fractura peristáltica. En estos casos, el DCI es normal, pero la peristalsis se asocia con una ruptura de la onda peristáltica de >5 cm en 50% de degluciones (figura 6).

Figura 6. Alteración de la integridad peristáltica/fragmentada vs. normal



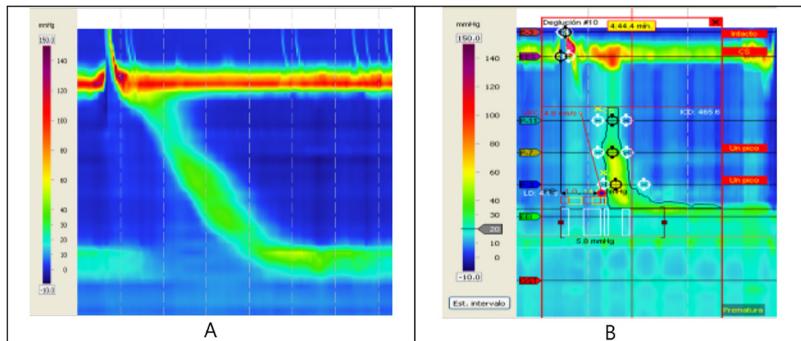
Comparación entre una deglución normal (A) y una deglución con peristaltismo no continuo, observando una “ruptura” en el contorno peristáltico; nótense la pérdida de la continuidad de la onda tras avanzar sobre la zona de transición (más de 5 cm) (B) (13).

### TRASTORNOS DE LA LATENCIA DISTAL (DL)

La latencia distal (LD) representa el periodo que precede la contracción esofágica. Durante la MAR es medido como el intervalo desde la relajación del EES al Punto de Desaceleración Contráctil o “PDC” (en la figura 7B, el punto rojo desde donde se realiza la medición). El Punto de Desaceleración Contráctil (*Contractile Deceleration Point*, PDC), es el sitio de inflexión en el contorno isobárico de 30 mmHg, en el cual la velocidad de propagación de la onda peristáltica disminuye, marcando el límite del esófago tubular del ámpula frénica. Este punto refleja el sitio de entrada a la parte ensanchada del esófago distal, con la consecuente disminución en la velocidad de la deglución y es clave en la medición de la latencia distal. Suele encontrarse a 2 cm por encima del borde superior del esfínter esofágico inferior.

La latencia distal (DL) representa la integridad del sistema inhibitorio del esófago mediado por fibras vagales que liberan principalmente óxido nítrico. Una contracción prematura es definida como aquella que tiene una DL <4.5 sc con un CDI >450 mm Hg sc. La presencia de >20% de degluciones con una DL <4.5 seg constituye el diagnóstico de *espasmo distal del esófago* (figura 7B) (8).

Figura 7. Espasmo esofágico distal



Comparación entre una deglución normal (A) y una deglución con una contracción prematura (B, latencia distal <4.5 seg) (13).

### LA “PRESURIZACIÓN”

Aunque el concepto descrito en CC3 como “presurización” no es diagnóstico por sí mismo de ningún trastorno de la motilidad, es necesario mencionarlo porque es un hallazgo que forma parte de la acalasia (tipo II) y también se observa en la OBEG. Tres tipos de “presurización” pueden observarse: a) panpresurización, cuando la contracción ocurre desde el EES hasta la unión esófago-gástrica, es típico en acalasia II (figura 4C); b) compartamentalizada: comprende desde el frente de contracción a la unión esófago-gástrica, lo cual es característico en acalasia tipo III (figura 4D) y, por último, c) confinada a la unión esófago-gástrica: se extiende del diafragma crural y la separación con el EEI.

### MANIOBRAS PROVOCADORAS

A pesar de los avances que ofrece la MAR, el método tiene ciertas limitaciones. Es importante resaltar que el hallazgo de OBEG no siempre ocurre en acalasia. Existen, por ejemplo, casos de acalasia con RIP de <15 mmHg, así como casos en que el RIP es de >15 mm Hg sin ser acalasia (9, 10).

Con el propósito de clarificar casos confusos, estudios recientes han sugerido el uso de maniobras provocativas durante la MAR. Estas intervenciones permiten evaluar la capacidad inhibitoria de la deglución o “reserva peristáltica” del esófago, la cual se encuentra generalmente ausente en la acalasia. Una serie de maniobras ha sido propuesta, a saber: múltiples degluciones líquidas de 3 a 5 ml (en menos de 4 segundos cada una), la ingesta “libre” de 200 ml de agua en 30 segundos, la ingesta de degluciones viscosas e incluso el consumo de alimentos. Típicamente, se produce inhibición del RIP, así como de la peristalsis esofágica seguido por un aumento de la

CDI en la contracción posterior a la inhibición. Sin embargo, la especificidad diagnóstica de estas maniobras no parece ser exclusiva de acalasia. Varios estudios han encontrado también que esta reserva peristáltica está afectada en enfermedad por reflujo no erosiva, escleroderma, así como en pacientes con disfagia post-operatoria después de funduplicatura por reflujo. Por tanto, se requieren estudios futuros para determinar el papel que tendrán estas maniobras en la evaluación de los diferentes trastornos esofágicos (11).

## CONCLUSIÓN

La topografía de presión esofágica de alta resolución ha revolucionado el entendimiento de la fisiología de la deglución y ha permitido uniformar criterios para los trastornos mayores de la motilidad esofágica y de la UEG. El sistema ha basado su éxito en la forma en que se obtiene la información y la manera de presentarla, y aunque es un sistema útil que ha intentado establecer la caracterización de los trastornos motores en desenlaces clínicos, aún dista de ser idóneo. Hay que mencionar que no todos los trastornos se encuentran catalogados en la versión actual y que además ésta continúa en evolución, pues se ha propuesto que será revisada cada 3-4 años. No obstante, las bases de este sistema han llegado para quedarse, pues, aunque imperfecto, permite su evolución constante, así como la eventual subcategorización de los pacientes en grupos cada vez más homogéneos.

Tabla 2. Clasificación de los Trastornos Motores del Esófago

Trastorno motor	Fisiología obstructiva		Cantidad para observar efectos adversos	
	UEG	Esófago distal	-	+
Acalasia tipo I	+	-	-	+
Acalasia tipo II	+	-	-	+
Acalasia tipo III	+	+	+	-
Obstrucción tracto de salida	+	-	+	+
Espasmo esofágico distal	+ -	+	+	-
Martillo hidráulico	+	+	-	-
Contractilidad ausente	-	-	-	+
Acalasia en etapa terminal	+	-	-	+
Peristalsis inefectiva	-	-	-	+
Peristalsis fragmentada	-	-	-	+
ERGE	-	-	-	+

Resumen práctico de los trastornos motores del esófago basado en la CC3; traducido de la modificación de Kahrilas et al. (5). Ésta integra los trastornos motores de acuerdo con su fisiopatología: OBEG o trastornos del cuerpo y padecimientos de la contracción. Asimismo, en trastornos mayores y menores. Debemos hacer mención de la interposición de los defectos fisiológicos entre un trastorno y otro (ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; UEG: Unión esofágico-gástrica).

## REFERENCIAS

1. Yadlapati R. High-resolution esophageal manometry: Interpretation in clinical practice. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(4):301-9.
2. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2720-30.
3. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-74.
4. Gyawali CP, de Bortoli N, Clarke J, Marinelli C, Tolone S, Roman S et al. Indications and interpretation of esophageal function testing. *Ann NY Acad Sci.* 2018.
5. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Carlson DA, Pandolfino JE. Advances in Management of Esophageal Motility Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018.
6. Rohof WOA, Bredenoord AJ. Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8):37.
7. Roman S, Pandolfino JE, Chen J, Boris L, Luger D, Kahrilas PJ. Phenotypes and clinical context of hypercontractility in high-resolution esophageal pressure topography (EPT). *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):37-45.
8. Achem SR. Diffuse esophageal spasm in the era of high-resolution manometry. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2014;10(2):130-3.
9. Ponds FA, Bredenoord AJ, Kessing BF, Smout AJ. Esophagogastric junction distensibility identifies achalasia subgroup with manometrically normal esophagogastric junction relaxation. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(1).
10. Scherer JR, Kwiatek MA, Soper NJ, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: A heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(12):2219-25.
11. Carlson DA, Roman S. Esophageal provocation tests: Are they useful to improve diagnostic yield of high resolution manometry? *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(4):e13321.
12. Rice TW, Shay SS. A primer of high-resolution esophageal manometry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;23(3):181-90.
13. Vazquez-Elizondo G. Clasificación de trastornos motores del esófago Chicago v3.0. In: Amieva-Balmori M, Coss-Adame E, López-Colombo A, Remes-Troche JM, editors. X Gastrotrilogía "Nuevos Horizontes en trastornos funcionales gástricos y intestinales". Editorial Clave; 2017: 33-46.

## POEM Y G-POEM

Dr. Guido Grajales Figueroa

Departamento de Endoscopia Gastrointestinal

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

### POEM

La miotomía endoscópica peroral (POEM) es una técnica mínimamente invasiva diseñada inicialmente para el tratamiento de acalasia y que después se ha aplicado para el tratamiento de otros trastornos motores del esófago con excelentes resultados. En la actualidad, la POEM representa uno de los mejores ejemplos de la aplicación de la endoscopia submucosa –la endoscopia del tercer espacio– y la primera aplicación clínicamente relevante de NOTES (cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales). Desde que Inoue publicó en 2010 los primeros casos de pacientes tratados con POEM (1), el uso de esta técnica se ha extendido por todo el mundo y se ha convertido en el tratamiento de elección para acalasia y trastornos espásticos del esófago.

### TÉCNICA

La POEM es un procedimiento que se basa en los principios de la disección endoscópica de la submucosa (DES), utilizando entre otros materiales capuchones, inyectores, cuchillos para disección, pinzas hemostáticas, hemoclips, unidad electroquirúrgica e insuflación de CO<sub>2</sub>. A lo largo de los años, se han realizado ciertas modificaciones en la técnica, que incluyen desde cambios en la orientación de la miotomía (anterior vs. posterior), espesor de la miotomía (sólo capa circular vs. miotomía de espesor completo), uso de cuchillos con sistema integrado de inyección hasta diversas formas de cierre de la incisión mucosa (2, 3). Sin embargo, la técnica original descrita por Inoue permanece prácticamente intacta (1), e incluye cuatro pasos principales:

1. *Incisión mucosa*: en los 10-13 cm proximales a la unión esofagogastrica (UEG) se realiza inyección submucosa de solución salina con índigo carmín o azul de metileno y se incide la mucosa con cuchillo para DES de forma longitudinal en aproximadamente 2 cm. Después, se realiza disección de la submucosa justo por debajo del área de la incisión para poder entrar al espacio submucoso. La

- localización de la incisión mucosa será en el radio de las 2 si se va a realizar miotomía anterior o en el radio de las 5 si se realizará miotomía posterior.
2. *Construcción del túnel submucoso*: una vez dentro del espacio submucoso, con secuencias de inyección y disección submucosa tanto de forma frontal como lateral, se construye un túnel que se extenderá hasta 2-3 cm distales a la unión esofagogastrica.
  3. *Miotomía*: de forma anterógrada se realiza la miotomía, ya sea sólo de la capa circular o de espesor completo, comenzando a 1-2 cm del final de la incisión mucosa y extendiéndose hasta 2-3 cm distales a la unión esofagogastrica.
  4. *Cierre de la incisión mucosa*: por último, el sitio de entrada al espacio submucoso se cierra, por lo general con hemoclips. Del adecuado cierre endoscópico de la incisión mucosa dependerá el correcto aislamiento de la luz esofágica del espacio submucoso, mediastino y peritoneo.

## EFICACIA

La respuesta a tratamiento postPOEM se evalúa con base en parámetros clínicos, manométricos y radiológicos. Se considera respuesta clínica cuando el score de Eckardt es  $\leq 3$ . Por otro lado, la IRP, distensibilidad y presión del esfínter esofágico inferior son parámetros objetivos que correlacionan con la respuesta clínica, mientras que el esofagograma cronometrado se ha observado que puede predecir recaída postratamiento (4).

## EFICACIA GLOBAL

Existen múltiples estudios tanto prospectivos como retrospectivos –incluyendo un estudio mexicano desarrollado por el Dr. Hernández y cols.– que reportan eficacia de POEM a corto plazo de 92 a 96% (2, 5, 6, 7). La mayoría de los pacientes en los estudios existentes tiene el diagnóstico de acalasia y no ha recibido tratamiento previo. En cuanto a eficacia a largo plazo y debido a la corta existencia de la técnica, el seguimiento máximo en los estudios es a 5 años. En ellos, la respuesta clínica a POEM se mantiene durante el seguimiento, sin embargo, es notorio un descenso en la efectividad a lo largo del tiempo con tasas de éxito clínico a 1, 2, 3, 4 y 5 años de 94.2%, 92.2%, 91.1%, 88.6% y 87.1%, respectivamente (8, 9).

## EFICACIA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO NO EXITOSO

La miotomía de Heller laparoscópica con funduplicatura (MHL) es un tratamiento efectivo para acalasia. Sin embargo, se ha reportado una tasa de persistencia de síntomas o de recurrencias de aproximadamente 10% (10). Para los pacientes no respondedores a MHL, la conducta habitual ha sido tratarlos con dilatación endoscópica o realizar una nueva MHL (re-MHL). Desde el advenimiento de la POEM se ha estudiado la eficacia de esta técnica en pacientes con MHL fallida con resultados alen-

tadores. El trabajo que ha incluido un mayor número de pacientes fue el realizado por Ngamruengphong y cols. (11), quienes en un estudio multicéntrico incluyeron a 180 pacientes (90 con MHL previa y 90 vírgenes a tratamiento) a quienes realizaron POEM. Las tasas de éxito técnico (98 vs. 100%,  $p= 0.49$ ) y de eventos adversos (8% vs. 13%,  $p= 0.23$ ) fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, la tasa de éxito clínico fue menor en el grupo con MHL previa (81% vs. 94%,  $p= 0.01$ ).

Con base en estos resultados, la POEM puede posicionarse como el tratamiento de elección en pacientes con MHL fallida debido a tasas altas de éxito clínico, perfil de seguridad aceptable y menor invasividad que MHL. Es importante hacer notar que la miotomía realizada durante MHL es anterior, por lo que la POEM tendrá que hacerse por el abordaje posterior en estos pacientes.

En cuanto a pacientes tratados de manera inicial con POEM y que no presentaron respuesta clínica o que tuvieron recurrencia de la sintomatología, el realizar nuevamente POEM (re-POEM) parece ser una opción con buenos resultados. Un estudio multicéntrico relativamente reciente reportó los resultados de 46 pacientes con POEM fallido a quienes se les realizó re-POEM (12). Después de un seguimiento promedio de 3 meses, se alcanzó éxito clínico en 85% de los pacientes con una tasa de eventos adversos de 17% (todos manejados endoscópicamente). Es importante hacer notar que la miotomía realizada durante re-POEM tendrá que hacerse en la posición contralateral a la de la miotomía endoscópica inicial.

### **EFICACIA EN TRASTORNOS ESPÁSTICOS DEL ESÓFAGO (TEE)**

Debido a que las opciones de tratamiento para los TEE (acalasia tipo III, esófago hipercontráctil y espasmo esofágico distal) son limitadas y con pobres resultados, las indicaciones de POEM se han expandido para incluir también estas patologías. De hecho, la POEM tiene la ventaja (en comparación con MHL o dilatación endoscópica) de ofrecer una miotomía extensa que incluye no sólo el esfínter esofágico inferior, sino también el esófago proximal y medio (la región en donde las contracciones anormales pueden aparecer). Un metaanálisis reciente sobre la eficacia y seguridad de POEM en el tratamiento de los TEE arrojó un éxito clínico global de 87% para todos los TEE, con tasas de éxito clínico para acalasia tipo III, espasmo esofágico distal y esófago hipercontráctil de 92, 88 y 72%, respectivamente. La tasa de eventos adversos para todos los TEE fue de 14%, mientras que para acalasia tipo III, espasmo esofágico distal y esófago hipercontráctil fue de 11, 14 y 16%, de manera respectiva (13). En vista de los resultados hasta ahora reportados sobre la eficacia y seguridad de la POEM en el manejo de TEE, se considera a esta técnica como el tratamiento de elección debido sobre todo a que, en comparación con MHL o dilatación endoscópica, la miotomía puede extenderse tan proximal como la manometría lo dicte.

## SEGURIDAD

La incidencia de eventos adversos asociados a POEM ha sido variable, reportándose entre 0 y 67% (2, 5, 6, 14). Esto puede explicarse en parte por las diferentes definiciones y parámetros utilizados para evaluar los eventos adversos por POEM. De éstos, los reportados con mayor frecuencia son enfisema subcutáneo, neumo/capnoperitoneo, enfisema mediastinal y neumo/capnotórax. Sin embargo, se ha considerado que la presencia de los anteriores hallazgos es intrascendente en los desenlaces de los pacientes, por lo que muchos expertos sugieren no reportarlos como eventos adversos. Por otro lado, el estudio con mayor número de pacientes cuyo objetivo principal fue evaluar la tasa de eventos adversos asociados a POEM fue el realizado por Haito-Chavez y cols. (15). Se trata de un estudio multicéntrico sobre 1826 pacientes sometidos a POEM, en donde la prevalencia global de eventos adversos fue de 7.5%. Estos eventos adversos fueron en su mayoría leves y moderados, siendo grave sólo 0.5% de ellos. Los factores que se asociaron con la aparición de eventos adversos fueron: la presencia de esófago sigmoideo, experiencia del endoscopista con <20 casos, el uso de cuchillo de punta triangular y la utilización de corriente electroquirúrgica diferente a coagulación en spray. A la fecha, estamos a 10 años de haberse realizado la primera miotomía endoscópica y con más de 7,000 procedimientos alrededor del mundo se ha demostrado que la POEM es una técnica segura con eventos adversos graves poco frecuentes cuando la realiza un experto. No se han reportado muertes asociadas y la mayoría de los eventos adversos puede manejarse de forma conservadora con tratamiento endoscópico. Finalmente, se requieren estudios para desarrollar una clasificación uniforme de los eventos adversos asociados con el procedimiento.

## POEM VS. OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Hasta el primer semestre de 2018, no se ha publicado ningún ensayo clínico aleatorizado en donde se compare POEM contra MHL. Sin embargo, existen múltiples estudios retrospectivos comparativos de POEM vs. MHL para acalasia con resultados similares en cuanto a eficacia y seguridad. Una revisión sistemática con metaanálisis publicada recientemente incluyó buena parte de estos reportes comparativos (483 pacientes: MHL= 250, POEM= 233), encontrando un riesgo similar de reflujo gastroesofágico (RGE), estancia intrahospitalaria, tasa de eventos adversos y dolor postprocedimiento entre grupos. Sin embargo, se evidenció una tasa significativamente mayor de falla a tratamiento en el corto plazo en el grupo de MHL en comparación con el grupo de POEM (RM 9.82; IC 95%, 2.06-46.80; p <0.01) (16).

Con respecto a estudios comparativos entre POEM y dilatación endoscópica, Ponds y cols. presentaron los resultados de 133 pacientes vírgenes a tratamiento con acalasia I o II y que fueron aleatorizados para recibir POEM o dilatación. A los 3 meses de tratamiento, se alcanzó éxito clínico en 98.4% de los pacientes en el grupo de

POEM en comparación con 78.8% de pacientes en grupo de dilatación. Sin embargo, los pacientes que tuvieron mejoría sintomática no presentaron diferencias en la IRP ( $11.2 \pm 0.9$  vs.  $14.0 \pm 1.3$  mmHg), sugiriendo una efectividad similar en la mayoría de los pacientes. Por otro lado, se identificaron mayores tasas de esofagitis en los pacientes sometidos a POEM que en aquellos sometidos a dilatación (40% grado A/B vs. 13.1) (17). Por tanto, en pacientes con acalasia vírgenes a tratamiento, la POEM resulta en mayor éxito clínico, pero con mayores tasas de RGE en comparación con dilatación endoscópica.

### RGE POSTPOEM

La complicación a largo plazo más preocupante de POEM es el RGE. Actualmente, después de varios miles de pacientes sometidos a POEM, se conoce que la tasa de RGE real en casi todas las series, con base en pHmetría, se ubica entre 28 y 38% (18, 19). En un metaanálisis sobre 36 estudios, con 2,373 pacientes, se observaron resultados anormales de pHmetría y evidencia de esofagitis en endoscopia superior en 47% y 13% de los pacientes, respectivamente (20). Sin embargo, sólo 8.5% de los pacientes presentaba síntomas de RGE. Esto pone de manifiesto que la mayoría de los pacientes con evidencia objetiva de RGE no tiene síntomas. Por otro lado, dos estudios sobre MHL demostraron tasas de RGE de 33 y 34%, lo cual es similar a las tasas postPOEM (21, 22). No obstante, recientemente se conocieron los resultados de un nuevo metaanálisis en donde se compararon las tasas de RGE en pacientes sometidos a POEM (n= 1,542) vs. pacientes sometidos a MHL (n= 2,581) (23). En dicho estudio se encontró que la tasa de síntomas fue de 19% (IC 95%, 15.7%-22.8%) después de POEM y de 8.8% (IC 95%, 5.3%-14.1%) después de MHL. La exposición anormal al ácido por pHmetría fue de 39% (IC 95%, 24.5%-55.8%) después de POEM y de 16.8% (IC 95%, 10.2%-26.4%) después de MHL, mientras que la esofagitis se identificó en 29.4% (IC 95%, 18.5%-43.3%) después de POEM y en 7.6% (IC 95%, 4.1%-13.7%) después de MHL. Todos estos hallazgos enfatizan la importancia de llevar a cabo pruebas objetivas para RGE en todos los pacientes después de POEM y en aquellos en quienes se confirme, valorar la necesidad de indicar un inhibidor de bomba de protones de forma indefinida o revisión endoscópica programada, tal como lo sugiere la Asociación Americana de Gastroenterología en su posicionamiento sobre POEM (24).

### G-POEM

La miotomía endoscópica peroral gástrica (G-POEM) es una técnica endoscópica que se basa en la original POEM para acalasia y TEE, que surgió ante la necesidad de tratar a pacientes con gastroparesia refractaria. La primera G-POEM fue reportada por Khashab y cols. en 2013 (25) y desde entonces la técnica se ha comenzado a reproducir – aunque de una forma más reservada que con POEM – en varios países del mundo. Junto a G-POEM, recientemente han surgido otras variaciones de la téc-

nica original de POEM con aplicación en diversas patologías, por ejemplo, Z-POEM para divertículo de Zenker (26), PREM (miotomía endoscópica per-rectal) para enfermedad de Hirschsprung (27) y POET (resección tumoral endoscópica peroral) para resección de lesiones submucosas esofágicas y de la UEG (28).

## TÉCNICA

Al igual que la técnica original de POEM, en G-POEM se utilizan múltiples accesorios que incluyen, entre otros, capuchones, inyectores, cuchillos para disección, pinzas hemostáticas, hemoclips, unidad electroquirúrgica e insuflación de CO<sub>2</sub>. De la misma forma, el procedimiento se divide en 4 pasos:

1. Incisión mucosa: en 4-5 cm proximales al píloro, sobre la curvatura mayor/pared posterior (radio de las 5 del reloj), se realiza inyección submucosa con solución salina y tinción con índigo carmín o azul de metileno. Se ha seleccionado esta posición debido a que permite una entrada más fácil al túnel submucoso y tiene un trayecto recto hacia el píloro. Posteriormente, con un cuchillo de disección endoscópica de la submucosa se realiza una incisión longitudinal de aproximadamente 2 cm y se diseña la submucosa por debajo de esta zona para permitir la entrada del endoscopio y comenzar a construir el túnel submucoso.
2. Construcción del túnel submucoso: una vez dentro del espacio submucoso, con secuencias de inyección y disección submucosa tanto de forma frontal como lateral, se construye un túnel que se extenderá hasta que se exponga la cara posterior del anillo pilórico (imagen en media luna). No se requiere extender el túnel hacia el duodeno y, de hecho, debe evitarse, ya que la mucosa duodenal corre de forma perpendicular al anillo pilórico y se puede provocar perforación de esta capa si se intenta extender el túnel más allá del píloro.
3. Pilonromiotomía: una vez expuesto el anillo pilórico, se comienza la miotomía de espesor completo en el píloro, cuidando de no dañar la serosa y órganos peritoneales. La miotomía se continúa hacia el antro de forma retrógrada en aproximadamente 1-2 cm. Se debe evitar realizar miotomías largas en la capa circular de la muscular del antro debido a que puede empeorar la gastroparesia al debilitarse las contracciones antrales fásicas.
4. Cierre de la incisión mucosa: puede realizarse con hemoclips convencionales o con sutura endoscópica. El cierre con clips convencionales puede ser difícil debido a la gruesa capa mucosa, especialmente cuando la incisión es amplia. Es importante revisar la incisión después del cierre endoscópico con el objetivo de confirmar una adecuada aproximación de los bordes.

## EFICACIA Y SEGURIDAD

Las publicaciones disponibles sobre G-POEM incluyen principalmente series de casos, conjuntando poco menos de 150 pacientes.

Khashab y cols. reportaron el primer estudio multicéntrico no aleatorizado, llevado a cabo en 5 hospitales en pacientes con gastroparesia refractaria, evaluando la eficacia y seguridad de G-POEM en comparación con tratamiento médico (29). Se reportó éxito técnico de G-POEM en los 30 pacientes incluidos (11 diabéticos, 12 postquirúrgicos, 7 idiopáticos). La duración promedio del procedimiento fue de 72 minutos y la longitud media de la miotomía de  $2.6 \pm 2.3$  cm. En el seguimiento de más de 5 meses, se observó mejoría sintomática completa en 86% de los pacientes. Cuatro pacientes (2 diabéticos, 1 postquirúrgico y 1 idiopático) no respondieron a G-POEM. Los eventos adversos encontrados fueron capnoperitoneo en un paciente y úlcera prepilírica en otro.

González y cols. recientemente publicaron su experiencia con G-POEM en 29 pacientes (30). Técnicamente, el procedimiento fue completado de manera exitosa en todos los pacientes. La mejoría clínica completa se alcanzó en 79% de los pacientes a los 3 meses y en 69% a los 6 meses. Los estudios de vaciamiento gástrico se normalizaron en 70% de los casos y ocurrieron eventos adversos en 2 pacientes (1 hemorragia leve y 1 absceso). Se identificaron como factores de riesgo para falla a G-POEM en el análisis univariado al género femenino y gastroparesia diabética, sin embargo, este hallazgo no se reprodujo en el análisis multivariado. Los autores atribuyeron la menor respuesta en los pacientes con gastroparesia diabética al hecho de que la diabetes puede afectar el resto del tracto gastrointestinal, además del estómago, llevando a una respuesta disminuida.

Por último, de forma más reciente, Kahaleh y cols. reportaron los resultados de un estudio multicéntrico sobre 33 pacientes con gastroparesia tratados con G-POEM (31). Se obtuvo un éxito técnico en 100% de los pacientes, mientras que el éxito clínico se obtuvo en 28/33 pacientes (85%) con una disminución en el puntaje del GCSI (Índice de síntomas cardinales de gastroparesia) de 3.3 a 0.8 durante el seguimiento ( $p <0.001$ ). La duración promedio del procedimiento fue de 77.6 minutos (37-255 min). El vaciamiento gástrico calculado durante gammagrafía mejoró significativamente de 222.4 minutos a 143.16 minutos ( $p <0.001$ ). Los eventos adversos incluyeron una hemorragia y una úlcera, tratados de manera conservadora. La duración de estancia hospitalaria promedio después del procedimiento fue de 5.4 días (1-14 días) y la duración promedio del seguimiento fue de 11.5 meses (2-31 meses).

## CONCLUSIONES

- La POEM dejó de ser una técnica experimental y es actualmente una opción terapéutica real en acalasia y trastornos espásticos del esófago.
- La POEM debería considerarse como el tratamiento de elección en TEE (acalasia III, espasmo esofágico distal y esófago hipercontráctil).
- La POEM debería considerarse una opción terapéutica comparable a MHL en acalasia.

- Pacientes postPOEM deben considerarse de alto riesgo para esofagitis por reflujo y tomar las medidas necesarias (IBP/Vigilancia endoscópica)
- La G-POEM es efectiva en el manejo de pacientes con gastroparesia refractaria de etiología diversa.
- La G-POEM parece ser segura cuando la realiza un experto en endoscopia submucosa y miotomía endoscópica peroral.
- Se requiere de ensayos clínicos aleatorizados con seguimiento a largo plazo de G-POEM para confirmar su eficacia y durabilidad.

## REFERENCIAS

1. Inoue H, Minami H, Kobayashi I et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010;42:265-271.
2. Li QL, Chen WF, Zhou PH et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: A Clinical comparative study of endoscopic full-thickness and circular muscle myotomy. *J Am Coll Surg* 2013;217:442-451.
3. Li QL, Zhou PH. Perspective on peroral endoscopic myotomy for achalasia: Zhongshan experience. *Gut Liver* 2015;9:152-158.
4. Eckardt AJ, Eckardt VF. Treatment and surveillance strategies in achalasia: An update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:311-319.
5. Familiari P, Gigante G, Marchese M et al. Peroral endoscopic myotomy for esophageal Achalasia: Outcomes of the first 100 patients with short-term follow-up. *Ann Surg* 2016;263:82-87.
6. Ramchandani M, Reddy DN, Darisetty S et al. Peroral endoscopic myotomy for achalasia cardia: Treatment analysis and follow up of over 200 consecutive patients at a single center. *Dig Endosc* 2016;28:19-26.
7. Hernández-Mondragón OV, Solórzano-Pineda OM, González-Martínez MA et al. Miotomía endoscópica peroral para el tratamiento de acalasia y otros trastornos motores del esófago. Resultados a corto y mediano plazo en un centro de referencia en México. *Rev Gastroenterol Mex DOI: 10.1016/j.rgmx.2017.09.001* 2018:1-10.
8. Teitelbaum EN, Dunst CM, Reavis KM et al. Clinical outcomes five years after POEM for treatment of primary esophageal motility disorders. *Surg Endosc* 2017;32:421-427.
9. Li QL, Wu QN, Zhang XC et al. Outcomes of per-oral endoscopic myotomy for treatment of esophageal achalasia with a median follow-up of 49 months. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1405-1412.
10. Boeckxstaens G, Annese V, Des Varannes S et al. European Achalasia Trial I (2011) Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2011;364:1807-1816.
11. Ngamruengphong S, Inoue H, Ujiki MB et al. Efficacy and Safety of Peroral Endoscopic Myotomy for Treatment of Achalasia After Failed Heller Myotomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1531-1537.

12. Tyberg A, Seewald S, Sharaiha RZ et al. A multicenter international registry of redo per-oral endoscopic myotomy (POEM) after failed POEM. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1208-1211.
13. Khan MA, Kumbhari V, Ngamruengphong S et al. Is POEM the Answer for Management of Spastic Esophageal Disorders? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2017;62:35-44.
14. Inoue H, Sato H, Ikeda H et al. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *J Am Coll Surg* 2015;221:256-264.
15. Haito-Chavez Y, Inoue H, Beard KW et al. Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With Per Oral Endoscopic Myotomy in 1826 Patients: An International Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1267-1276.
16. Awaiz A, Yunus RM, Khan S et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Perioperative Outcomes of Peroral Endoscopic Myotomy (POEM). *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017;27:123-131.
17. Ponds FA, Fockens P, Neuhaus H et al. Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) Versus Pneumatic Dilatation in Therapy-Naive Patients with Achalasia: Results of a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2017;152:S139.
18. Nabi Z, Ramchandani M, Chavan R et al. Per-oral endoscopic myotomy for achalasia cardia: Outcomes in over 400 consecutive patients. *Endosc Int Open* 2017;05:E331-E339.
19. Sharata AM, Dunst CM, Pescarus R et al. Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Esophageal Primary Motility Disorders: Analysis of 100 Consecutive Patients. *J Gastrointest Surg* 2014;19:161-170.
20. Akintoye E, Kuman N, Obaitan I et al. Peroral endoscopic myotomy. *Endoscopy* 2016;48:1059-1068.
21. Moonen A, Annese V, Belmans A et al. Long-term results of the European Achalasia trial: A multicentre randomised Controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut* 2016;65:732-739.
22. Rawlings A, Soper NJ, Oelschlager B et al. Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: Results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2012;26:18-26.
23. Repici A, Fuccio L, Maselli R et al. GERD after per-oral endoscopic myotomy as compared with Heller's myotomy with fundoplication: A systematic review with meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018;87:934-943.
24. Kahrilas PJ, Katzka D, Richter JE. Clinical Practice Update: The Use of Per-Oral Endoscopic Myotomy in Achalasia: Expert Review and Best Practice Advice From the AGA Institute. *Gastroenterology* 2017;153:1205-1211.

25. Khashab MA, Stein E, Clarke JO et al. Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: First human endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2013;78:764-768.
26. Li QL, Chen WF, Zhang XC et al. Submucosal Tunneling Endoscopic Septum Division: A Novel Technique for Treating Zenker's Diverticulum. *Gastroenterology* 2016;151:1071-1074.
27. Bapaye A, Wagholarikar G, Jog S et al. Per rectal endoscopic myotomy (PREM) for the treatment of adult Hirschsprung's disease. *Dig Endosc* 2016;28:680-4.
28. Eleftheriadis N. Submucosal tunnel endoscopy: Peroral endoscopic myotomy and peroral endoscopic tumor resection. *World J Gastrointest Endosc* 2016;25:86-103.
29. Khashab MA, Ngamruengphong S, Carr-Locke D et al. Gastric per-oral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: Results from the first multicenter study on endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2017;85:123-128.
30. Gonzalez JM, Benezech A, Vitton V et al. G-POEM with antro-pyloromyotomy for the treatment of refractory gastroparesis: Mid-term follow-up and factors predicting outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:364-370.
31. Kahaleh M, Gonzalez J-M, Xu M-M et al. Gastric peroral endoscopic myotomy for the treatment of refractory gastroparesis: A multicenter international experience. *Endoscopy DOI: 10.1055/a-0596-7199* 2018;3-8.

# ESÓFAGO: INGESTA DE CÁUSTICOS, CUERPO EXTRAÑOS E IMPACTACIÓN

Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona

Gastroenterólogo  
Centro de Enfermedades Digestivas  
Hospital del Valle  
San Pedro Sula, Honduras

## PUNTOS CLAVE

1. La ingesta de cáusticos y cuerpo extraños son situaciones relativamente comunes en la emergencia, para las que debemos estar preparados dado que en ambos casos suele requerirse el abordaje endoscópico.
2. En pacientes que ingieren cáusticos está contraindicado el uso de eméticos, sustancias neutralizantes o colocación de sonda nasogástrica.
3. La endoscopia en las primeras horas de una ingesta de cáusticos es útil para confirmar la magnitud del daño y planear la terapia, y a largo plazo es útil para manejar las complicaciones.
4. La ingesta de cuerpos extraños puntiagudos, filosos y baterías tipo botón son emergencias que requieren endoscopia en las primeras 2 horas de llegada del paciente.
5. En estos casos es esencial disponer de un equipo de endoscopia bien provisto, con endoscopios, laringoscopios, diversos tipos de pinzas de extracción, canastillas, asas y sobretubos.

## INTRODUCCIÓN

Al ser el esófago la puerta de entrada al tracto gastrointestinal, es susceptible a lesiones de una variedad de exposiciones ambientales. La ingesta de cuerpos extraños, las impactaciones de bolo alimenticio y las lesiones por agentes cáusticos son situaciones frecuentes (1). La ingesta accidental o suicida de agentes corrosivos puede provocar lesiones graves del tracto gastrointestinal superior que requieren un enfoque multidisciplinario incluyendo gastroenterólogos, cirujanos, otorrinolaringólogos, anestesiólogos y psiquiatras (2). El tratamiento incluye el manejo conservador de pacientes con lesiones leves, mientras que los pacientes con lesiones graves se someten a una exploración quirúrgica de emergencia. Aunque la mayoría de los cuerpos extraños pasarán naturalmente a través del tracto digestivo, los médicos deberíamos reconocer situaciones específicas en las que se requiere un procedimiento endoscópico. En tales casos, el tiempo y el equipo adecuado son críticos. Después de la impactación del bolo alimenticio, se deben estudiar enfermedades subyacentes (3).

## INGESTIÓN DE CÁUSTICOS

### Epidemiología

La ingestión de cáusticos debe ser considerada un problema de salud pública, ya que a pesar de no tener una incidencia elevada, es un evento potencialmente devastador que induce costos significativos en los sistemas de salud modernos en todo el mundo (4). En niños menores de 6 años suele ser debido a la ingestión accidental de soluciones para la limpieza del hogar o herbicidas (en zonas agrícolas), que no se almacenan de manera apropiada y se dejan al alcance de los infantes (5). En adolescentes y adultos, la ingestión generalmente es voluntaria (por intento suicida), lo que se asocia a un mayor daño relacionado con el volumen deglutido. Los datos epidemiológicos en todo el mundo son escasos, principalmente debido a la falta de registro y reporte de los casos (6). En Estados Unidos se reportan más de 5,000 ingestiones cáusticas anualmente, siendo ésta la causa principal de estenosis esofágica en niños (7). En el Reino Unido se registran 15,000 casos de exposición corrosiva anual, pero estas cifras también incluyen otras vías de exposición (piel, ojos) (2). En América Latina y resto del mundo, básicamente hay series de casos reportados en la literatura, por lo general de centros de referencia, por lo que se desconoce la incidencia real del problema, aunque ha habido un aumento de casos en los últimos años. Se reporta que la ingestión de ácidos es más común en países asiáticos como India, Taiwán y Corea del Sur, mientras que los álcalis representan la mayoría de las lesiones cáusticas graves en Europa occidental, países Árabes, Australia y América del Sur (2, 8, 9). Los agentes más frecuentemente ingeridos son el cloro de uso doméstico, la sosa cáustica (hidróxido de sodio, usado para desobstruir tuberías), agentes de limpieza como cloruro de amonio (ej. Lysol®), ácido sulfúrico (fertilizantes, baterías) y el hidróxido de potasio (agente para limpieza de hornos) (6). En Honduras es frecuente la intoxicación por paraquat (herbicida conocido como Gramoxone®) en intentos de suicidio (10) y es el 2º agente causal de intoxicación por pesticidas en México; aunque generalmente provoca lesiones más serias en pulmones y riñones, también es causa de lesiones esofágicas e incluso de perforación (11, 12).

### Fisiopatología del daño

En términos generales, los cáusticos se clasifican en cuatro grupos: ácidos, álcalis, detergentes y blanqueadores (lejía), aunque los últimos dos suelen causar sólo lesiones mucosas leves. La extensión de la lesión de la mucosa por ingestión cáustica depende de la concentración y el pH de la sustancia, además de la viscosidad, la ubicación del contacto y el tiempo de contacto (5).

Los ácidos causan necrosis por coagulación, con formación de escaras que pueden limitar la penetración del agente y la profundidad de la lesión. Debido a que las soluciones ácidas causan dolor al contacto con la orofaringe, la cantidad de ácido in-

gerido tiende a ser limitada. Además, al ser líquidas, tienden a pasar rápidamente al estómago, causando menos daño esofágico. A medida que el ácido fluye a lo largo de la curvatura menor del estómago hacia el píloro, el piloroespasmo dificulta el vaciado en el duodeno produciendo un estancamiento y una lesión que es particularmente prominente en el antró. Sin embargo, la ingestión de ácido en concentración suficiente puede causar perforación esofágica y gástrica con peritonitis.

Los álcalis suelen ser líquidos espesos incoloros e inoloros, por lo que presentan un mayor riesgo de ingestión accidental de gran volumen (5). Éstos se combinan con las proteínas tisulares y causan necrosis y saponificación licuefactivas, con mayor penetración del tejido, favorecidos por una mayor viscosidad y un mayor tiempo de contacto esofágico. Asimismo, la absorción alcalina conduce a la trombosis en los vasos sanguíneos, impidiendo el flujo sanguíneo a los tejidos ya dañados (6). La lesión se extiende en segundos a través de la mucosa y la pared del esófago hacia el mediastino hasta que los fluidos tisulares amortiguan el álcali. En el estómago, la neutralización parcial del álcali ingerido por el ácido gástrico puede provocar una lesión más limitada (4). La lesión duodenal es mucho menos común. El daño transmural extenso puede causar perforación esofágica, gástrica o duodenal, mediastinitis, peritonitis y muerte, lo que ocurre más frecuentemente con preparaciones líquidas (1). El proceso de necrosis generalmente dura de tres a cuatro días y se asocia con trombosis vascular e inflamación de la mucosa, que conduce a descamación y ulceración focal o extensa. En las dos semanas siguientes, la pared esofágica se vuelve progresivamente más delgada debido al desprendimiento celular y al desarrollo de tejido de granulación y fibrosis, por lo que algunos expertos difieren las dilataciones endoscópicas hasta pasado este tiempo. La reepitelización generalmente se completa de uno a tres meses después, cuando aparecen las estenosis. La probabilidad de formación de estenosis depende de la profundidad del daño y del grado de depósito de colágeno (13).

Las baterías tipo botón provocan un daño más bien localizado, sin embargo, además del daño cáustico por liberación del corrosivo (generalmente un álcali), la lesión se potencia por generación de una corriente electrolítica externa que hidroliza los fluidos tisulares y produce hidróxido en el polo negativo, y por la compresión física en el tejido adyacente (14), lo que puede conducir a una perforación esofágica tan sólo dos horas después de su ingesta, convirtiéndose en una verdadera emergencia endoscópica.

## DIAGNÓSTICO

Cuadro clínico: el cuadro clínico es muy variable (dependiendo del tipo y cantidad del agente ingerido y el tiempo transcurrido hasta la atención), encontrando desde casos asintomáticos hasta pacientes con perforaciones del tracto digestivo y falla orgánica. La relación entre los síntomas y la gravedad de la lesión es incierta, ningún síntoma o grupo de síntomas puede predecir el grado de daño esofágico (6). Los síntomas incluyen dolor orofaríngeo, retroesternal o epigástrico, disfagia, odinofagia o

hipersalivación. En caso de dolor retroesternal o de espalda severo y persistente, debemos sospechar una perforación esofágica con mediastinitis, que requerirá cirugía de emergencia (4). Otros hallazgos incluyen vómitos, hematemesis y dolor abdominal persistente, que deben hacer sospechar daño concomitante del estómago. Si hay rebote o irritación peritoneal, se debe sospechar perforación esofágica o gástrica con peritonitis. Si se produce lesión cáustica en la orofaringe, el paciente tendrá dolor local e incapacidad para expulsar las secreciones faríngeas, con sialorrea persistente, y por lo general se asocia a menor daño esofágico (6). Las quemaduras cáusticas de la epiglotis y la laringe producen ronquera, estridor, afonía y dificultad respiratoria (15). La aspiración pulmonar conduce a disnea y daño grave a la tráquea y bronquios (16). En casos de fiebre, taquicardia o choque, se debe suponer la presencia de una lesión más grave y extensa, que probablemente requiera manejo quirúrgico de emergencia (4). No debemos olvidar que puede haber signos de daños a otros órganos a distancia, debido a la toxicidad sistémica del compuesto ingerido, por lo que siempre es recomendable consultar bases de datos de toxicología.

Estudios generales: los pacientes asintomáticos, con ingesta accidental de una pequeña cantidad de un agente corrosivo débil, probablemente no requieran estudios y son candidatos a manejo ambulatorio (2, 4). En pacientes con ingesta de abundante corrosivo se deben realizar exámenes de laboratorio de emergencia, que incluyen: hemograma, proteína C reactiva, medición de pH y lactato séricos, niveles de electrolitos, pruebas de función renal y hepática, niveles de alcohol y en mujeres jóvenes prueba de embarazo (13). Aunque los resultados normales no excluyen la posibilidad de necrosis transmural, la leucocitosis, la concentración alta de proteína C reactiva, la acidosis severa, la insuficiencia renal, la alteración de pruebas de función hepática y la trombocitopenia pueden predecir un mal pronóstico.

Endoscopia: la evaluación del daño gastrointestinal tiene como objetivo distinguir los pacientes con lesiones graves que amenazan la vida y que requieren de cirugía de emergencia versus pacientes con lesiones leves que son elegibles para el tratamiento no quirúrgico (2). La endoscopia ha sido el método ideal para valorar el esófago, localización, extensión y severidad del daño (17). La ausencia de quemaduras orofaríngeas no excluye la presencia de lesión esofágica o gástrica. Se debe realizar una endoscopia alta durante las primeras 24 horas después de la ingestión para evaluar el grado de daño, establecer el pronóstico y guiar la terapia (4). Se debe enfatizar en realizarla con una insuflación suave y cautelosa para evitar perforar un tejido dañado, y si es posible, utilizar CO<sub>2</sub>. La endoscopia generalmente no se recomienda 5 a 15 días después de la ingestión cáustica debido al adelgazamiento y friabilidad del tejido durante la etapa de curación (18). Debemos tomar en cuenta que está contraindicada en varias situaciones como: inestabilidad hemodinámica, compromiso respiratorio severo y evidencia de perforación. Si hay dificultad respiratoria o signos de edema o necrosis bucofaríngea o glótica severa, el paciente debe ser intubado para la protección de las vías respiratorias antes de continuar con la endoscopia. Existe

una clasificación endoscópica conocida como la clasificación de Zagar, ampliamente utilizada (19); Grado 0: Mucosa normal; Grado 1: Edema y eritema de la mucosa; Grado 2A: Hemorragia, exudado, úlceras superficiales; Grado 2B: Úlceras focales profundas o circunferenciales; Grado 3A: Necrosis focal; Grado IIIB: Necrosis extensa con o sin perforación. Los pacientes con grados 1 y 2A tienen un pronóstico excelente sin morbilidad aguda significativa o formación de estenosis posterior. Los pacientes con grados 2B y 3A desarrollan estenosis en 70 a 100% de los casos. El grado 3B se asocia con una mortalidad temprana de 65% y la necesidad de resección esofágica con interposición colónica o yeyunal en la mayoría de los casos (1).

**Tomografía:** la tomografía toracoabdominal se ha estudiado como un método no invasivo para valorar la magnitud del daño y predecir el pronóstico. Existe la siguiente clasificación: Grado 1: Sin edema definido; Grado 2: Edema de la pared sin compromiso de tejidos blandos; Grado 3: Edema de la pared con compromiso de tejidos blandos y una interfaz tisular bien delimitada, y Grado 4: Igual al grado 3 con mala definición de la interfaz tisular o acumulación localizada de líquido alrededor del esófago o la aorta descendente (20). Este estudio se puede considerar como una herramienta sensible para descartar lesiones de la mucosa gastrointestinal superior después de ingestiones cáusticas agudas. Sin embargo, la correlación entre la endoscopia y los hallazgos de la tomografía computarizada con respecto a la clasificación de la lesión no es lo suficientemente alta como para eliminar la necesidad de una endoscopia (21). Recientemente, algunos investigadores la proponen como estudio único para definir si hay necrosis esofágica o gástrica y decidir la conducta quirúrgica en estos casos, en donde la endoscopia puede fallar o estar contraindicada (20, 22).

**Ultrasonido endoscópico (USE):** se ha utilizado la sonda de ultrasonido en ingesta de cáusticos, pero no ha demostrado superioridad para predecir el desarrollo de complicaciones tempranas. Sin embargo, si la capa muscular está intacta en el USE, hay menor riesgo de estenosis tardías (23).

**Radiografía simple:** se realiza radiografía de tórax y abdomen en todos los pacientes con sospecha de lesión severa o sospecha de perforación, y en su seguimiento.

## TRATAMIENTO

**Manejo inicial:** ya se mencionó que aquellos pacientes asintomáticos y con escasa ingesta de un corrosivo débil se pueden manejar ambulatoriamente tras una corta observación (4, 9). En todos los demás casos, el paciente debe ser hospitalizado y mantenerse en ayuno. Si está hipotensoro, se deben administrar líquidos intravenosos y productos sanguíneos. Debemos concentrarnos en tener una vía aérea permeable y la estabilización hemodinámica. Como la sustancia corrosiva puede exponer directamente al tracto respiratorio superior, se debe evaluar a los pacientes en cuanto a la necesidad de practicar intubación o traqueotomía de manera inmediata. La intuba-

ción con visualización directa en la laringoscopía con fibra óptica es la más adecuada para evitar el riesgo de hemorragia y una mayor lesión de las vías respiratorias por el acceso "ciego" a éstas. Si la epiglotis y la laringe están edematosas, debe realizarse una traqueostomía. El bloqueo ácido con inhibidores de la bomba de protones intravenosos se usa a menudo para prevenir las úlceras por estrés del estómago. El dolor se puede manejar con narcóticos intravenosos hasta que el paciente mejore (23). Los signos clínicos de perforación, mediastinitis o peritonitis son indicaciones para cirugía de emergencia. Si hay sospecha de pareforación o la lesión esofágica es grado 3, se inician antibióticos de amplio espectro (como las cefalosporinas de tercera generación). También es importante reconocer que ciertos procedimientos están contraindicados:

1. El uso de eméticos está contraindicado porque los vómitos vuelven a exponer el esófago y la orofaringe al agente cáustico, lo que agrava aún más las lesiones.
2. Los agentes neutralizantes (sustancias débilmente ácidas o básicas) no deben administrarse porque el daño es generalmente instantáneo. Además, la neutralización libera calor que agrega daño térmico a la destrucción química en curso del tejido.
3. La intubación nasogástrica para eliminar cualquier material cáustico restante está contraindicada porque puede inducir náuseas y vómitos, que pueden agravar las lesiones y posiblemente provocar la perforación del esófago o el estómago dañados.

**Endoscopia:** además del diagnóstico, la endoscopia sirve de guía terapéutica y para colocar sonda nasoenteral. Los pacientes con lesiones leves o sin daño pueden ser dados de alta. Los pacientes con lesiones de grado 1 o 2A no requieren terapia. Se puede iniciar una dieta líquida y el paciente puede avanzar a una dieta regular en 24 a 48 horas. Los pacientes con lesiones de grado 2B o 3 deben iniciar la alimentación con sonda nasoenteral después de las 24 horas. Se permiten líquidos orales después de las primeras 48 horas si el paciente puede deglutar saliva. Los pacientes con lesiones de grado 3 deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de perforación durante al menos una semana. No se recomienda la colocación de stents esofágicos profilácticos (1) por una alta frecuencia de perforaciones. En un estudio pediátrico de lesión esofágica cáustica severa, el uso de dilatación temprana (profiláctica) no eliminó por completo la formación de estenosis, pero las estenosis se resolvieron más fácilmente con la dilatación temprana.

**Esteroides:** los estudios iniciales sobre la administración de corticosteroides para prevenir la formación de estenosis en la ingestión cáustica fueron principalmente en niños y los resultados fueron contradictorios (4). Un análisis sistemático de la ingestión cáustica no demostró un beneficio adicional con el uso de esteroides en pacientes con quemaduras esofágicas de grado 2 (24). Con base en la evidencia anterior, pare-

ce prudente evitar los corticosteroides sistémicos en la ingestión cáustica hasta que nuevas investigaciones confirmen su eficacia.

Mitomicina C: la mitomicina C tiene propiedades antifibroblásticas y mejora la tasa de éxito de la dilatación endoscópica de estenosis esofágicas resistentes. Aunque los resultados del uso intralesional de este producto para disminuir la severidad de la estenosis ha sido contradictorio, estudios recientes muestran que la aplicación tópica de 0.4mg/mL luego de las dilataciones, reduce el número de procedimientos y mejora los resultados de la dilatación (4, 17, 25).

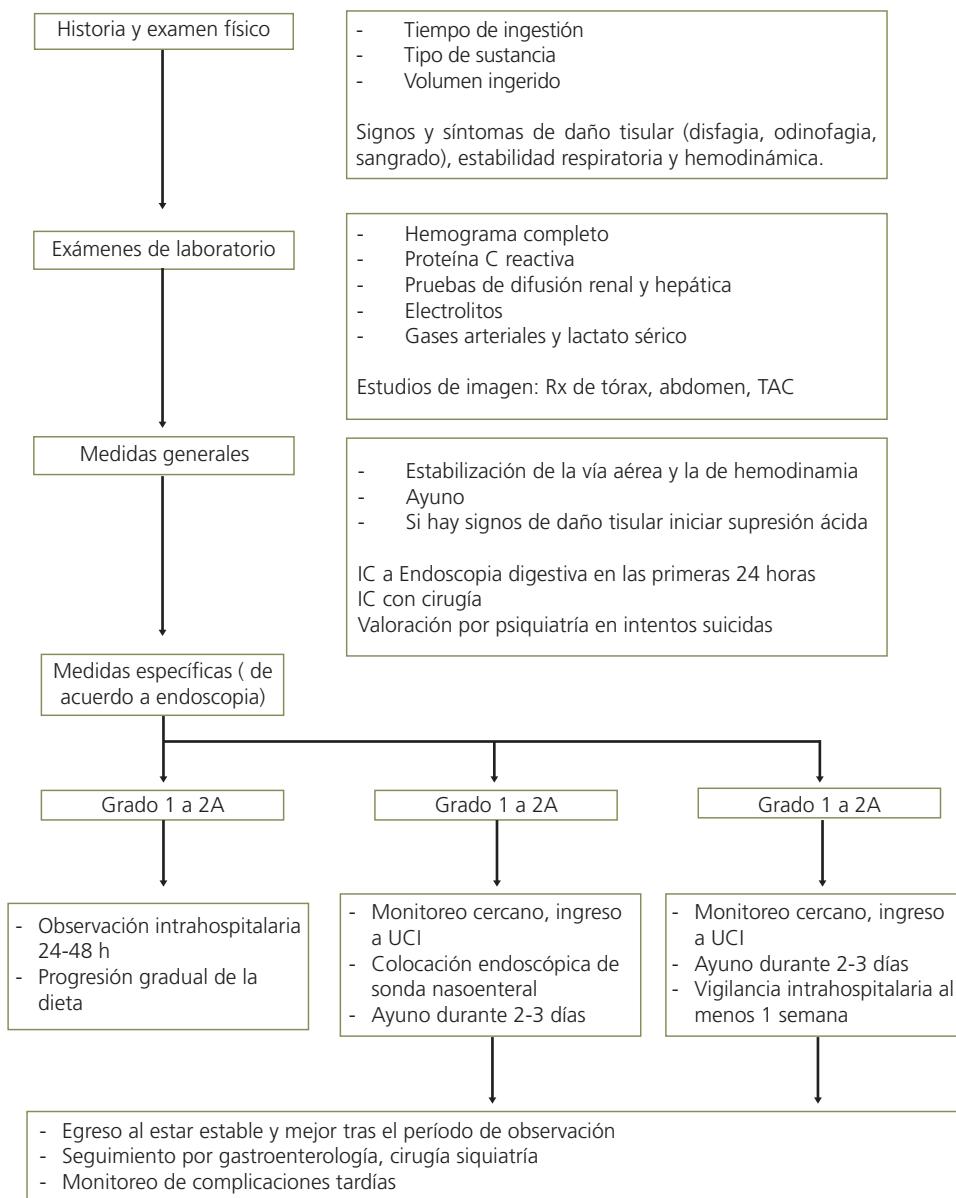
En la figura 1 se resume el manejo de la ingestión por cáusticos.

### **Secuelas a largo plazo**

Estenosis: hasta un tercio de los pacientes desarrollará estenosis a largo plazo, que pueden aparecer a las pocas semanas o incluso años después del evento. La probabilidad de desarrollar estenosis estará en relación directa con la extensión del daño, por lo que los pacientes con lesiones grados 2 y 3 requieren monitoreo periódico tras su egreso. El manejo suele ser de primera intención con dilataciones endoscópicas, generalmente neumáticas, aunque estenosis cortas y no tortuosas se pueden dilatar con guías de Savary-Gilliard (3). La mayoría de los médicos esperan de tres a seis semanas después de la lesión inicial antes de intentar la dilatación, ya que la inflamación residual incrementa la recurrencia de la estenosis (3). En 0.5% de los procedimientos se produce una perforación. El objetivo es dilatar la luz esofágica a 15 mm y aliviar por completo la disfagia. Las estenosis largas y excéntricas requieren dilatación endoscópica bajo guía fluoroscópica para minimizar el riesgo de perforación. Las estenosis refractarias serán candidatas a manejo quirúrgico con reconstrucción esofágica. Se han intentado manejar con prótesis esofágicas biodegradables, pero con malos resultados (26).

Cáncer escamoso de esófago: la incidencia de este tipo de cáncer está aumentada en estos pacientes 1,000 veces, lo que suele ocurrir décadas después del evento, por lo que se recomienda el monitoreo endoscópico 15-20 años después del diagnóstico, y de ahí cada 1-3 años (17).

**Figura 1**



## CUERPOS EXTRAÑOS E IMPACTACIÓN

### Epidemiología

La ingestión de cuerpos extraños (ICE) es una situación relativamente común a la que nos enfrentamos en la emergencia, por lo que debemos estar preparados. Se desconoce su incidencia, pero anualmente se estima que ocurren 1,500 muertes debido a sus complicaciones (27). La impactación del bolo alimenticio (IBA) es más común, con una incidencia estimada de 16 por 100,000 personas/año (28). En la literatura occidental se reporta que 75% de los casos de ICE se presenta en niños entre los 6 meses y 6 años de edad, generalmente por ingestión accidental de monedas, botones, piezas de plástico, baterías y huesos (3). Sin embargo, en países asiáticos, los adultos son los más afectados (hasta 89% de los casos en mayores de 15 años) (29). En adultos, la ICE es accidental en 95% de casos, principalmente, relacionados con los alimentos (huesos, espinas, palillos dentales) y rara vez no alimentarios (ej. monedas y dentaduras postizas) (29). La ICE voluntaria a veces ocurre en pacientes psiquiátricos, presos y traficantes de drogas ("mulas"). La IBA, caracterizada por la obstrucción casi total de la luz esofágica, es más frecuente por carne (3) y se observa en pacientes con enfermedades esofágicas subyacentes como esofagitis eosinofílica (11% en adultos y hasta 35-63% en niños [3]), trastornos motores esofágicos, estenosis, divertículos, anatomía alterada por cirugía (ej., cirugía bariátrica) (31, 32). La mayoría de los cuerpos extraños ingeridos (80-90%) pasa a través del tracto gastrointestinal espontáneamente y sin complicaciones (33), sólo 10-20% de los casos requerirá algún procedimiento de extracción (generalmente endoscópico) y menos de 1% requerirá cirugía.

### Fisiopatología del daño

Las complicaciones de la ICE o la IBA incluyen: formación de úlceras, laceraciones, perforación, obstrucción intestinal, formación de fistulas aortoesofágicas, formación de fistulas traqueoesofágicas y bacteremia (1). La tasa de complicaciones se relaciona directamente con el tiempo transcurrido desde la ingestión, por lo que es importante actuar con rapidez. Por supuesto que los objetos con filo (agujas, clavos, entre otros) son más peligrosos que los romos (como monedas) y se debe prestar atención especial a pacientes que ingieren objetos altamente peligrosos, como baterías de tipo botón (véase comentario en la sección de cáusticos), imanes de alta potencia, objetos largos y filosos, paquetes de narcóticos y objetos superabsorbentes (1). Hay tres áreas de estrechamiento natural en el esófago donde generalmente se alojan los objetos ingeridos: el esfínter esofágico superior, el arco aórtico y el esfínter esofágico inferior. Los objetos filosos son los más temidos, ya que se asocian con una tasa de perforación de hasta 35% (32, 35).

## **Diagnóstico**

Cuadro clínico: la historia de niños o adultos no comunicativos no es confiable, por lo que habrá que interrogar al familiar o el responsable. Hasta 20-30% de las ICE en niños son asintomáticas y en 40% de los casos el evento no fue presenciado (32). Por tanto, en niños, los síntomas suelen ser tan sutiles como salivación y rechazo a la alimentación. Los adultos comunicativos dan una historia confiable sobre lo que ingirieron, cuándo lo ingirieron y los síntomas de dolor u obstrucción. Los pacientes con IBA no pueden ingerir líquidos ni retener sus propias secreciones orales. La ingestión de un objeto pequeño y afilado (como espinas o huesos) puede causar odinofagia o una sensación persistente de cuerpo extraño debido a la laceración de la mucosa (36). El tipo de síntomas puede ayudar a determinar si un objeto extraño esofágico aún está presente. Si el paciente presenta disfagia, odinofagia o disfonía, existe 80% de probabilidad de que esté presente un cuerpo extraño, causando al menos una obstrucción parcial. Los síntomas de salivación constante y la incapacidad para manejar las secreciones son indicativos de una obstrucción esofágica casi total. Si los síntomas están restringidos al dolor torácico retroesternal o a la molestia faríngea, menos de 50% de los pacientes todavía tendrá un cuerpo extraño. La localización informada por el paciente no es precisa, sólo 30% a 40% de exactitud en el esófago y esencialmente 0% de precisión para ICE en el estómago. Una vez que el objeto llega al estómago, intestino delgado o colon, el paciente no informará los síntomas a menos de que ocurra una complicación (ej., obstrucción, perforación, sangrado).

El examen físico es obligatorio para detectar complicaciones relacionadas con la ingesta. Los signos y síntomas que indican perforación incluyen fiebre, taquicardia, peritonitis, crepitación subcutánea y edema del cuello o el tórax. Se debe realizar una auscultación torácica para descartar la presencia de sibilancias o broncoaspiración.

## **Estudios de imagen**

Rayos X: siempre se recomienda una evaluación radiográfica del cuello, tórax y abdomen para evaluar la presencia, ubicación, tamaño, configuración y cantidad de objetos ingeridos. Además, se pueden detectar complicaciones tales como aspiración, aire libre en mediastino o peritoneo o enfisema subcutáneo (37). Se recomienda la radiografía simple como el método de detección inicial, pero las tasas de falsos negativos llegan hasta 47% por ICE no radiopacos como objetos metálicos finos, madera, plástico, vidrio y huesos finos de pescado o de pollo. En caso de IBA, la tasa de falsos negativos es de alrededor de 87%, por lo que no se recomienda de rutina y sólo retraza la decisión terapéutica, y no se recomienda el uso de esofagograma con bario debido al riesgo de aspiración y porque interfiere con la visualización endoscópica posterior (33). Si se supone que está presente un objeto extraño esofágico, pero no puede detectarse en una radiografía simple, puede considerarse la admi-

nistración oral de un medio de contraste hidrosoluble, excepto cuando se sospeche clínicamente una obstrucción esofágica (para evitar posible broncoaspiración).

*Tomografía de cuello y tórax (TAC):* en el caso de sustancias no radiopacas o poco radiopacas, la TAC, con una sensibilidad de 90-100% y una especificidad de 93.7-100%, es significativamente superior a la radiografía simple (38), además, si se sospecha perforación con base en los hallazgos clínicos o radiológicos, es necesaria, permite visualizar la forma, el tamaño, la ubicación y la profundidad del ICE y el tejido circundante. También puede detectar otras complicaciones, como la formación de abscesos, la mediastinitis o las fistulas aórticas o traqueales. La región de perforación puede identificarse en la TC como un segmento interno engrosado, neumoperitoneo localizado, infiltración grasa regional u obstrucción intestinal asociada (37).

## **Manejo**

Medidas generales: en términos generales, se deben tener en cuenta la evaluación de la vía aérea para decidir la necesidad o no de apoyo ventilatorio (estridor, dificultad respiratoria), así como a) definir la urgencia para la extracción endoscópica (tabla 1), y b) el monitoreo de complicaciones para planear la terapia endoscópica o quirúrgica, si surgen (39). Aunque el manejo conservador es efectivo en la mayoría de los casos de ICE, es más apropiado realizar una endoscopia selectiva para el tratamiento según la ubicación, el tamaño y el tipo de cuerpo extraño ingerido (tabla 1). La mayoría de los ICE que pasan al estómago se expulsarán en cuatro a seis días, y el manejo vigilante es apropiado en pacientes asintomáticos. Los pacientes que se manejan de forma conservadora deben someterse a radiografías semanales para seguir el progreso del objeto, y se les debe indicar que acudan de inmediato si se desarrollan dolor abdominal, náuseas o vómitos. Se puede reanudar una dieta normal y controlar las evacuaciones en busca de evidencia del objeto. Luego de la expulsión reportada del objeto, se debe hacer una radiografía abdominal de confirmación uno o dos días después, siempre que el objeto sea radioopaco.

## **Manejo no endoscópico**

El glucagón, como relajante de músculo liso, es el fármaco más ampliamente utilizado y estudiado para el tratamiento de ICE. Al administrarlo en dosis intravenosas de 0.5 a 2 mg, puede producir relajación del esfínter esofágico inferior, con la posibilidad de permitir el paso del cuerpo extraño al estómago. Se han reportado éxitos entre 12-58% de los casos. Sin embargo, un estudio multicéntrico reciente sólo mostró efectividad en 14% de los casos (40). Como efectos secundarios puede provocar náuseas, vómitos y distensión abdominal. La nifedipina y la nitroglicerina no se recomiendan debido a su poca efectividad y a la hipotensión que provocan. También se han utilizado compuestos enzimáticos (como papína) o sustancias carbonatadas con

pobres resultados y riesgo de complicaciones como perforación o brocoaspiración, por lo que no se recomiendan (35).

### **Manejo endoscópico**

Además de la protección de la vía aérea, debemos considerar el uso de un sobretubo para evitar que un objeto migre accidentalmente en las vías respiratorias. Para esto siempre debemos tener un laringoscopio disponible de inmediato en caso de obstrucción de las vías respiratorias. Incluso, los laringoscopios, con la ayuda de pinzas tipo Kelly o McGill, pueden ser útiles para eliminar objetos pequeños y filosos en la hipofaringe (41). Debemos disponer del personal debidamente entrenado y el equipo endoscópico adecuado para enfrentarnos a los diferentes escenarios clínicos. Si tenemos un paciente con enfermedad mental, difícil de controlar o cuando se prevee un procedimiento prolongado es mejor intubar al paciente y realizar el procedimiento bajo anestesia general. La mayoría de los casos se pueden realizar bajo sedación convencional.

*Tipos de endoscopios:* en niños menores de 1 año se debe utilizar un nasogastroskopio con un diámetro externo inferior a 6 mm, aunque restringe la elección de los dispositivos de extracción dado que su canal de trabajo es de 2 mm. En adultos, en la mayoría de los casos, se usan endoscopios flexibles estándares (9.8 mm de diámetro, 2.8 mm de diámetro de canal único) o endoscopios terapéuticos (>3.2 mm de diámetro de canal único). En raras ocasiones se debe recurrir a enteroscopios, sólo cuando un cuerpo extraño filoso ha pasado el ángulo de Treitz o si hay retención prolongada de objetos voluminosos. Si el cuerpo extraño está alojado en el esófago superior se puede recurrir a endoscopios rígidos, pero la frecuencia de complicaciones reportada es mayor (1) y se necesita anestesia general, por lo que es prudente contar con el apoyo de otorrinolaringólogos, que tienen más experiencia con su uso (41).

### *Equipo de extracción*

Además de los endoscopios, laringoscopios y pinzas de Kelly o McGill, se requiere disponer de asas con red, canastillas de dormia, pinzas de cuerpo extraño (tipo "dientes de ratón" y "lagarto"), pinzas trípodes, asas de polipectomía, capuchas protectoras de látex y capuchones rígidos. Para protección del esófago y la vía aérea se debe disponer de sobretubos de diferente longitud, máxime en casos en los que se prevee entrar múltiples veces al esófago. Existen múltiples técnicas de extracción que se han descrito, y a veces hay que improvisar, pero a continuación describimos las más utilizadas en los casos más comunes.

**Tabla 1**

Endoscopia de emergencia: < 2 hs, máximo 6 hrs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstrucción esofágica (incapacidad de deglutar secreciones)</li> <li>- Baterías tipo botón en el esófago</li> <li>- Objetos puntiagudos en el esófago</li> </ul>
Endoscopia urgente: dentro de las 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Objetos romos en esófago</li> <li>- IBA sin obstrucción completa</li> <li>- Objetos puntiagudos en el estómago o duodeno</li> <li>- Objetos &gt; 6 cm de longitud en duodeno proximal</li> <li>- Imanes al alcance endoscópico</li> </ul>
Endoscopia no urgente: después de las 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se pueden observar monedas en el esófago durante 12 a 24 horas en pacientes asintomáticos</li> <li>- Objetos romos en el estómago que son &gt; 2.5 cm de diámetro</li> <li>- Baterías ubicadas en el estómago en pacientes sin signos de daño gastrointestinal pueden observarse durante hasta 48 horas</li> <li>- Objetos romos que no pasan del estómago en 3-4 semanas</li> <li>- Objetos romos distales al duodeno que permanecen en el mismo lugar durante más de una semana (puede requerir enteroscopia o cirugía dependiendo de la ubicación del objeto)</li> </ul>

*Técnica de extracción de acuerdo con el tipo de objeto*

1. *IBA*: la técnica más empleada para tratar la impactación alimentaria es el método de empuje, con tasas de éxito mayores a 90% y con complicaciones mínimas (41). Sin embargo, en caso de percibirse resistencia, es mejor no forzar el bolo para evitar complicaciones (perforación). En estos casos es preferible usar el sobretubo y extraer el bolo alimenticio fragmentado con pinzas o asas. Recientemente se ha descrito el uso de un capuchón rígido largo (para mucosectomía), dentro del cual se succiona el bolo permanentemente para extaerlo en una sola pieza, lo que se traece en un procedimiento más rápido (42). En caso de estenosis, algunos expertos recomiendan realizar la dilatación durante el mismo procedimiento (si no se ha provocado mucho trauma a la mucosa) (41) y tomar biopsias si se sospecha esofagitis eosinofílica.
2. *Objetos puntiagudos o filosos*: éstos deben considerarse como una emergencia y, por tanto, se deben extraer sin demora (tabla1). El manejo endoscópico puede de ser difícil si el cuerpo extraño se impacta en la pared esofágica. Los cuerpos extraños impactados, por lo general huesos o espinas, deben tratarse lo antes posible, y su manejo endoscópico por lo regular es seguro y efectivo. El trata-

miento endoscópico es la primera opción cuando han pasado menos de 24 horas y no hay abscesos fuera del tracto esofágico o signos tomográficos de perforación esofágica. Por lo común, se requiere tratamiento quirúrgico si se ha desarrollado un absceso o si hay signos de perforación esofágica. Las herramientas de extracción para este tipo de cuerpo extraño pueden ser unas pinzas de cuerpo extraño, asa con red o asas de polipectomía. Los ganchos de seguridad abiertos se pueden cerrar con el asa de polipectomía. El riesgo de lesión de la mucosa gástrica o esofágica durante la recuperación puede reducirse por la orientación de la punta afilada y con el uso de dispositivos de protección (capuchas protectoras de látex o sobretubos). El endoscopista también debe considerar la manipulación cuidadosa del cuerpo extraño para proteger el endoscopio.

3. *Objetos largos o grandes*: se recomienda extraer objetos romos mayores de 3 y 5 cm en niños menores o mayores de 1 año, respectivamente (43). En adultos, los objetos mayores de 2-2.5 cm de diámetro o de más de 5-6 cm de longitud deben ser eliminados antes de que pasen el píloro, debido a la retención intra-gástrica en 80% de los casos y un riesgo de perforación en 15-35% de los casos si pasan al intestino (44). Se pueden usar asas con red, asas de polipectomía o una canastilla de Dormia para extraer estos objetos. Un sobretubo también puede ser útil. Para objetos muy largos, como cucharas, tenedores o cepillos de dientes, la extracción endoscópica puede ser técnicamente más difícil y peligrosa y requerir cirugía en casos fallidos. Sin embargo, a veces es posible orientar el eje del cuerpo extraño a lo largo del eje del esófago usando un endoscopio de doble canal operativo y usando una técnica con dos asas.
4. *Monedas*: las monedas se deben extraer cuando obstruyen el esófago, y cuando son mayores de 20 mm o con estasis prolongada en el estómago (más de 3 días). Las pinzas de cuerpo extraño y las asas con red son lo suficientemente efectivas como para extraer monedas en la mayoría de los casos. En algunos reportes se ha utilizado la técnica del balón, pasando una sonda de Foley e inflando el balón por debajo de la moneda, sin embargo, existe el riesgo de migración a la vía aérea, por lo que hay que ser muy cauteloso.
5. *Imanes*: los imanes pueden provocar una lesión grave debido a que la fuerza de atracción entre los imanes o entre un imán y un objeto de metal ingerido puede atrapar una porción de la pared intestinal y causar necrosis con formación de fistulas, perforación, obstrucción o peritonitis. Si se confirma la ingestión de un solo imán, se puede únicamente vigilar su evolución. Cuando son múltiples, todos los imanes al alcance endoscópico se deben eliminar. Cualquier paciente en el que no se puedan recuperar los imanes debe ser hospitalizado para monitoreo, evaluación de rayos x en serie y posible extirpación quirúrgica si no progresa o desarrolla síntomas de perforación u obstrucción (45). Todos los objetos metálicos y magnéticos deben ser eliminados de la ropa y el entorno del paciente.

6. *Baterías*: las baterías tipo botón impactadas en el esófago deben eliminarse inmediatamente (como se comentó con anterioridad). Las baterías que se alojan en el estómago por más de 24 horas también deben ser extraídas endoscópicamente. Si pasan al intestino delgado, generalmente se expulsarán de las siguientes 72 h. Un asa con red se puede utilizar para baterías de tipo botón, mientras que para baterías cilíndricas regulares, el uso de un asa de polipectomía es más adecuado. Un recuperador magnético puede ser útil para extraer baterías u otros objetos metálicos.

## REFERENCIAS

1. Triadafilopoulos G. Caustic esophageal injury in adults. In: Post T, editor. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/caustic-esophageal-injury-in-adults>
2. Chirica M, Bonavina L, Kelly MD et al. Caustic ingestion. Lancet 2017; 389(10083):2041-52.
3. Dray X, Cattan P. Foreign bodies and caustic lesions. Best practice & research Clinical gastroenterology 2013;27(5):679-89.
4. De Lusong MAA, Timbol ABG, Tuazon DJS. Management of esophageal caustic injury. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics 2017;8(2):90-8.
5. Kurowski JA, Kay M. Caustic Ingestions and Foreign Bodies Ingestions in Pediatric Patients. Pediatric Clinics of North America 2017;64(3):507-24.
6. Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: A comprehensive review. World journal of gastroenterology (WJG) 2013;19(25):3918-30.
7. Abbas A, Brar TS, Zori A et al. Role of early endoscopic evaluation in decreasing morbidity, mortality, and cost after caustic ingestion: A retrospective nationwide database analysis. Diseases of the esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE. 2017;30(6):1-11.
8. Alipour Faz A, Arsan F, Peyvandi H et al. Epidemiologic Features and Outcomes of Caustic Ingestions; a 10-Year Cross-Sectional Study. Emerg (Tehran). 2017;5(1):e56.
9. Cowan T, Foster R, Isbister GK. Acute esophageal injury and strictures following corrosive ingestions in a 27year cohort. The American Journal of Emergency Medicine 2017;35(3):488-92.
10. Herrera B. Características de los suicidios ocurridos en el departamento de Comayagua, Honduras 2011-2012. Ocotál, Nueva Segovia, Nicaragua: Universidad Autónoma de Nicaragua; 2014.
11. Ackrill P, Hasleton PS, Ralston AJ. Oesophageal perforation due to paraquat. British Medical Journal 1978;1(6122):1252-3.
12. Chen HH, Lin JL, Huang WH et al. Spectrum of corrosive esophageal injury after intentional paraquat or glyphosate-surfactant herbicide ingestion. Int J Gen Med. 2013;6:677-83.

13. Bonavina L, Chirica M, Skrobic O et al. Foregut caustic injuries: Results of the world society of emergency surgery consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery (WJES)* 2015;10:44.
14. Volker J, Volker C, Schendzielorz P et al. Pathophysiology of esophageal impairment due to button battery ingestion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;100:77-85.
15. Steen E, De Paep P. Toxic exposure to caustics and respiratory irritants. *B-ENT*. 2016;Suppl 26(1):127-37.
16. Benjamin B, Agueb R, Vuarnesson H et al. Tracheobronchial Necrosis After Caustic Ingestion. *Annals of Surgery* 2016;263(4):808-13.
17. Shub MD. Therapy of caustic ingestion: New treatment considerations. *Current Opinion in Pediatrics* 2015;27(5):609-13.
18. Alipour-Faz A, Yousefi M, Peyvandi H. Accuracy of Endoscopy in Predicting the Depth of Mucosal Injury Following Caustic Ingestion; a Cross-Sectional Study. *Emerg (Tehran)*. 2017;5(1):e72.
19. Committee ASoP, Lightdale JR, Acosta R et al. Modifications in endoscopic practice for pediatric patients. *Gastrointestinal Endoscopy* 2014;79(5):699-710.
20. Chirica M, Resche-Rigon M, Zagdanski AM et al. Computed Tomography Evaluation of Esophagogastric Necrosis After Caustic Ingestion. *Annals of Surgery*. 2016;264(1):107-13.
21. Bahrami-Motlagh H, Hadizadeh-Neisanghalb M, Peyvandi H. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography Scan in Detection of Upper Gastrointestinal Tract Injuries Following Caustic Ingestion. *Emerg (Tehran)*. 2017;5(1):e61.
22. Chirica M, Resche-Rigon M, Pariente B et al. Computed tomography evaluation of high-grade esophageal necrosis after corrosive ingestion to avoid unnecessary esophagectomy. *Surgical Endoscopy* 2015;29(6):1452-61.
23. Park KS. Evaluation and management of caustic injuries from ingestion of Acid or alkaline substances. *Clinical Endoscopy* 2014;47(4):301-7.
24. Fulton JA, Hoffman RS. Steroids in second degree caustic burns of the esophagus: A systematic pooled analysis of fifty years of human data: 1956-2006. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(4):402-8.
25. Mendez-Nieto CM, Zarate-Mondragon F, Ramirez-Mayans J et al. Topical mitomycin C versus intralesional triamcinolone in the management of esophageal stricture due to caustic ingestion. *Revista de Gastroenterologia de Mexico*. 2015;80(4):248-54.
26. Kochhar R, Samanta J, Basha J et al. Biodegradable Stents for Caustic Esophageal Strictures: Do They Work? *Dysphagia* 2017;32(4):575-82.
27. Magalhaes-Costa P, Carvalho L, Rodrigues JP et al. Endoscopic Management of Foreign Bodies in the Upper Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Review Article. *GE Port J Gastroenterol*. 2016;23(3):142-52.

28. Longstreth GF, Longstreth KJ, Yao JF. Esophageal food impaction: Epidemiology and therapy. A retrospective, observational study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;53(2):193-8.
29. Geng C, Li X, Luo R et al. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: A retrospective study of 1294 cases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2017;52(11):1286-91.
30. Garcia-Compean D, Gonzalez-Gonzalez JA, Duran-Castro JJ et al. Low Prevalence of Biopsy-Proven Eosinophilic Esophagitis in Patients with Esophageal Food Impaction in Mexican Population. *Digestive Diseases and Sciences* 2018;63(6):1506-12.
31. Munter D. Esophageal Foreign Bodies in: Roberts and Hedges' Clinical Procedures in Emergency Medicine E-Book. Roberts JR, Hedges JR, editors: Elsevier Health Sciences; 2013.
32. Ginsberg G, Pfau P. Foreign bodies, bezoars, and caustic ingestions. *Sleisenger and Fordtran: gastrointestinal and liver disease*, 10th ed WB Saunders, Philadelphia 2016: 426-38.e4.
33. Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016;48(5):489-96.
34. Singh B, Nijhawan S, Narayan K et al. Endoscopic management of ingested foreign bodies and food impaction in esophagus. *J Dig Endosc.* 2015;6(3):96-100.
35. Yuan FF, Tang XW, Gong W et al. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: An analysis of 846 cases in China. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2018;15(2):1257-62.
36. Tseng HJ, Hanna TN, Shuaib W et al. Imaging Foreign Bodies: Ingested, Aspirated, and Inserted. *Annals of Emergency Medicine* 2015;66(6):570-82 e5.
37. Young CA, Menias CO, Bhalla S et al. CT features of esophageal emergencies. *Radiographics: A review publication of the Radiological Society of North America* 2008;28(6):1541-53.
38. Triadafilopoulos G, Roorda A, Akiyama J. Update on foreign bodies in the esophagus: Diagnosis and management. *Current gastroenterology reports.* 2013;15(4):317.
39. Bodkin RP, Weant KA, Baker Justice S et al. Effectiveness of glucagon in relieving esophageal foreign body impaction: A multicenter study. *The American Journal of Emergency Medicine* 2016;34(6):1049-52.
40. Pfau PR. Removal and management of esophageal foreign bodies. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2014;16(1):32-9.

41. Ooi M, Young EJ, Nguyen NQ. Effectiveness of a cap-assisted device in the endoscopic removal of food bolus obstruction from the esophagus. *Gastrointestinal endoscopy* 2018;87(5):1198-203.
42. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM et al. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017;64(1):133-53.
43. Palta R, Sahota A, Bemarki A et al. Foreign-body ingestion: Characteristics and outcomes in a lower socioeconomic population with predominantly intentional ingestion. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69(3 Pt 1):426-33.
44. Sahn B, Mamula P, Ford CA. Review of foreign body ingestion and esophageal food impaction management in adolescents. *J Adolesc Health*. 2014;55(2):260-6.

# OBSTRUCCIÓN INTESTINAL NO MECÁNICA

Dra. Alicia Sofía Villar Chávez<sup>1</sup>, Dr. Daniel Ruiz Romero<sup>2</sup>  
Dra. Montserrat Sabanés Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterología, Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal

<sup>2</sup>Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal.

<sup>1,2</sup>Hospital Ángeles Acoyapa y Hospital HMG Coyoacán, Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Residente de Gastroenterología

Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

## INTRODUCCIÓN

La pseudoobstrucción colónica aguda (ACPO, por sus siglas en inglés), también conocida como síndrome de Ogilvie, fue descrita por primera vez por sir William Ogilvie en 1948 en dos pacientes con pseudoobstrucción colónica secundaria a infiltración maligna de ganglios prevertebrales (1). En cambio, la pseudoobstrucción intestinal crónica (CIPO, por sus siglas en inglés) representa el pico de un iceberg de los trastornos gastrointestinales funcionales. Ambos trastornos pueden simular clínicamente una obstrucción mecánica; sin embargo, se producen en ausencia de una lesión oclusiva intestinal.

Se sabe que la diferencia entre estas dos entidades clínicas se basa en los antecedentes registrados en una historia clínica detallada, el contexto clínico y la patología subyacente. La ACPO ocurre principalmente en adultos mayores con comorbilidades subyacentes, mientras que el CIPO es un síndrome poco común que afecta a la población pediátrica y adultos jóvenes, representando 20% de las causas de falla intestinal (2). Ambas condiciones representan un desafío clínico importante y por lo común su diagnóstico es tardío, comprometiendo potencialmente el manejo médico, los resultados y la calidad de vida de los pacientes. Si bien se considera funcional, el término "pseudo" no implica una menor severidad o urgencia para iniciar el tratamiento; por tanto, esta revisión describe las características clínicas, abordaje y la fisiopatología de ACPO y CIPO para su diagnóstico certero y oportuno.

## DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

La ACPO es una enfermedad poco frecuente en la población general que se caracteriza por dilatación colónica aguda en ausencia de obstrucción mecánica intrínseca o algún proceso inflamatorio extrínseco. Debe distinguirse de otras enfermedades agudas como megacolon tóxico, colitis isquémica, infecciosas y otras causas de megacolon, así como de CIPO (3). La ACPO debe sospecharse en pacientes hospitalizados con enfermedades severas subyacentes, pacientes en terapia intensiva y en

aquellos que manifiestan la enfermedad posterior a cirugía ortopédica, ginecológica, cardiovascular o neurológica, ya que el diagnóstico oportuno disminuirá complicaciones como isquemia y perforación colónica, las cuales ocurren en 15% y, por ende, habría una disminución de la mortalidad hasta en 60% (4).

En pacientes con CIPO, la enfermedad afecta cualquier segmento del tracto gastrointestinal (TGI), siendo un factor de mal pronóstico cuando involucra intestino delgado (5). La CIPO está caracterizada por alteraciones en la motilidad GI, lo cual conlleva a una marcada falla en el peristaltismo y en la propulsión aboral, reduciendo la capacidad de absorción GI hasta la falla intestinal; se sospecha principalmente en niños y adultos jóvenes y en aquellos pacientes con antecedentes de numerosas hospitalizaciones por dolor abdominal y distensión, así como múltiples cirugías abdominales que en la mayoría de los casos son innecesarias. Ambas entidades son diagnósticos de exclusión posterior a un abordaje extenso y falla a múltiples tratamientos (6).

## EPIDEMOLOGÍA

La verdadera incidencia y la prevalencia de la CIPO es aún desconocida (5). En una encuesta nacional en Estados Unidos, se ha estimado que cada año alrededor de 100 infantes nacen con CIPO (7), y en Japón se ha reportado una prevalencia de 3.7 en un millón de niños (1 en 270,000 niños <15 años), sin deferencia entre géneros (8). En encuestas japonesas en adultos, la prevalencia se ha estimado de 1 a 0.8 casos por 100,000 hombres y mujeres, respectivamente, y la incidencia en 0.21 y 0.24 casos por 100,000 hombres y mujeres, respectivamente (9).

El pronóstico es malo, especialmente en niños, con una mortalidad en el primer año de vida de 10 a 25% (10) y en adultos de 20-30% a los 10 años (11); además, más de 80% de los niños se encuentra desnutrido (10) y un tercio de los adultos requerirá nutrición parenteral en casa por períodos prolongados.

Al igual que la CIPO, la ACPO es una enfermedad poco común que se observa más en pacientes de mediana edad y adultos mayores y, en 95% de los casos, se asocia con comorbilidades e intervenciones quirúrgicas afectando a 2.7/100,000 personas (12). En los últimos años, a pesar del incremento de la incidencia de 100/100,000 personas año, gracias a su sospecha clínica y tratamiento oportuno, su mortalidad ha disminuido de 9.4% en el año 1998 a 6.4% en el año 2011 (13).

## ETIOLOGÍA

Tanto CIPO como ACPO son considerados trastornos de la motilidad GI. En la CIPO se observan alteraciones en las células del músculo liso, células intersticiales de Cajal (CIC), en la inervación intrínseca intestinal (sistema nervioso entérico) y en las vías

autonómicas extrínsecas, las cuales actúan en conjunto o solas para generar alteraciones severas de la motilidad GI que llevarán a las manifestaciones clínicas en esta entidad (7); estas alteraciones neuro-musculares y de CIC permiten clasificar al CIPO en sus formas secundarias, genéticas (familiares) o en etiología primaria o idiopática (véase tabla 1). En los adultos, la mitad de los casos es de etiología secundaria como neurológica, metabólica/endocrina, paraneoplásica, autoinmune e infecciosa. Debemos sospechar una etiología genética en aquellos casos con afección multisistémica y antecedentes familiares.

Por otro lado, la ACPO suele presentarse después de intervenciones quirúrgicas cariotóraxicas, abdominopélvicas, neurológicas, ortopédicas y ginecológicas y ante la presencia de condiciones médicas agudas en 50% de los casos (4; véase tabla 2).

**Tabla 1. Causas de pseudoobstrucción intestinal crónica (CIPO)**

Primaria	Secundaria	Formas familiares
Sin causas etiopatogénicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastornos neurológicos</li> <li>- Enfermedades metabólicas</li> <li>- Síndromes paraneoplásicos</li> <li>- Virus neurotrópicos</li> <li>- Enfermedades autoinmunes</li> <li>- Enteritis por radiación</li> <li>- Trastornos endocrinológicos</li> <li>- Medicamentos</li> </ul>	Autosómica dominante <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOX 10*</li> </ul> Autosómica recesiva <ul style="list-style-type: none"> <li>• RAD 21*</li> <li>• SGOL 1*</li> <li>• TYMP*</li> <li>• POLG*</li> </ul> Ligada a X <ul style="list-style-type: none"> <li>• FLNA*</li> <li>• L1CAM*</li> </ul>

- \*Mutación en los genes indicados  
 - FLNA, filamina; L1CAM, molécula de adhesión celular L1; POLG, ADN polimerasa gamma; RAD21, componente del complejo de cohesina; SGOL1, proteína similar a shugoshina 1; SOX10, SRY-BOX 10; TYMP, timidina fosforilasa;

Modificado de Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: Diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 1-13.

**Tabla 2. Condiciones asociadas con la pseudoobstrucción colónica aguda (ACPO)**

Factores predisponentes y condiciones asociadas con pseudoobstrucción colónica aguda	
Quirúrgicos	Médicos
<b>Ortopédicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cirugía o fractura de pelvis y cadera, arthroplastias, cirugía de columna vertebral</li> </ul>	<b>Metabólicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Desequilibrio hidroelectrolítico, hipotiroidismo, diabetes, falla hepática, falla renal, abuso del alcohol</li> </ul>
<b>Trasplante</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hígado, corazón, riñón, pulmón</li> </ul>	<b>Inducido por fármacos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antidepresivos, opioides, anticolinérgicos, fenotiazinas, benzodiazepinas, abuso de laxantes, calcio antagonistas, antiparkinsonianos, sobredosis de anfetaminas, cíticos, clonidina</li> </ul>
<b>Urológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nefrolitiasis</li> </ul>	<b>Respiratorios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> </ul>
<b>Traumáticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trauma pélvico, ventilación mecánica, trauma medular</li> </ul>	<b>Neuroológicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad medular inferior</li> </ul>
<b>Otras</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quemaduras, hemorragia gastrointestinal, hematoma retroperitoneal, trombosis mesentérica, craneotomía, aneurisma aórtico, toracotomía</li> </ul>	<b>Oncológicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer pilímonar de células pequeñas, mieloma múltiple, leucemia, tumores retroperitoneales (invasión al plexo nervioso simpático lumbar), radioterapia pélvica, neoplasia pélvica diseminada</li> </ul>
	<b>Idiopáticas</b>

Modificado de Bernardi MP, Warrier S, Lynch AC et al. Acute and chronic pseudo-obstruction: A current update. ANZ J Surg. 2015;1-6.

## FISIOPATOLOGÍA

La CIPO ha sido extensamente estudiada y para comprender mejor su fisiopatología ha sido clasificada en tres grupos: las neuropatías (subdividido en inflamatoria y degenerativa); mesenquimopatías y miopatías, esto basado en las anomalías histológicas del complejo neuro-musculares y de CIC. Las tres formas pueden observarse en tejidos de pacientes afectados y pueden actuar sinéricamente para generar alteraciones severas de la motilidad GI (14).

En el caso de la ACPO, a pesar de que su etiología se ha estudiado en modelos animales y en muestras quirúrgicas, ésta permanece incierta; se han postulado diferentes teorías entre las que destaca el exceso de la actividad motora parasimpática (excitatoria) e inhibición de la liberación de óxido nítrico (ON), lo que conllevará a falla en la relajación colónica, y por otra parte, una falta de contracción colónica por

exceso de actividad motora simpática (inhibitoria) observándose un colon adinámico, así como inhibición refleja a través de las vías esplácnicas aferentes en respuesta a estímulos nociceptivos. También se ha estudiado la respuesta inflamatoria intestinal secundaria a estímulos locales, provocada por la infiltración de monocitos (4).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en ambas entidades es clínico y la regla de oro en primer lugar será: a) descartar una causa mecánica por medio de tomografía axial computarizada (TAC) y/o radiografías abdominales, b) posteriormente, identificar patología secundaria que se detecte de forma temprana por medio de los laboratorios, c) evaluar el uso de medicamentos que puedan alterar la motilidad GI (opioides, antidepresivos tricíclicos, agentes anticolinérgicos, agentes antiparkinsonianos, fenotiazinas) y, por último, d) comprender la fisiopatología para un adecuado abordaje y manejo (7).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En ambas entidades se presentan síntomas de oclusión intestinal como distensión abdominal severa, dolor abdominal, náusea y/o vómito. En los pacientes con CIPO se afecta principalmente el intestino delgado, pero puede involucrar cualquier segmento del tracto GI, así como antecedentes de múltiples episodios de oclusión intestinal; se ha demostrado que desde el primer episodio de oclusión el diagnóstico se retrasa hasta 8 años y 88% de los pacientes se ha sometido, en promedio, a 3 cirugías innecesarias (15). Además, existe variación en las manifestaciones clínicas dependiendo de su progresión debido a complicaciones como sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) en 30% de los pacientes y a su etiología (16).

En las formas neuropáticas de CIPO y más comúnmente las miopáticas, la gasteroparesia y disfunción vesical con o sin megacistitis y megauretero pueden coexistir. Además, hay que recordar que existen presentaciones sindromáticas como la encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), la cual se presenta como una enfermedad mutisistémica y progresiva caracterizada por oftalmoplejia, ptosis, polineuropatía periférica y leucoencefalopatía, así como alteraciones severas de la motilidad (17).

Las formas secundarias de CIPO son más comúnmente sospechadas en adultos mayores. La debilidad muscular proximal nos debe hacer sospechar en poli o dermatomiositis, en aquellos pacientes con alteraciones en la piel y/o disfagia en escleroderma y la asociación entre cardiomielopatía y megaesófago en enfermedad de Chagas (7).

Por otro lado, en los pacientes con ACPO la enfermedad sólo afecta el colon y se debe tomar en cuenta el contexto clínico del paciente, en donde casi 94% de las ocasiones se ha documentado un evento desencadenante del padecimiento como

procedimientos quirúrgicos, traumatismos, cirugías cardiovasculares, entre otros; además, suele presentarse más comúnmente en pacientes de la tercera edad con comorbilidades asociadas. Es importante tomar en cuenta que conforme aumenta la distensión colónica se incrementa el riesgo de isquemia o perforación y sepsis, la cual afecta de 3 a 15% de los pacientes (18).

## ESTUDIOS DE IMAGEN

Una radiografía simple de abdomen puede ser informativa en los pacientes con datos clínicos de oclusión intestinal. En pacientes con ACPO la dilatación colónica se produce predominantemente en el ciego con riesgo de perforación con diámetro mayor a 10 cm, seguido del colon ascendente y transverso; en algunas ocasiones se observa dilatación de recto y del intestino delgado (18). En ambas entidades debemos descartar obstrucción mecánica, por lo que actualmente la mejor técnica es por medio de TC abdominal con enterografía o resonancia magnética con enterografía o cinética; además, es de suma importancia en pacientes con CIPO con sospecha alta de síndrome paraneoplásico para excluir un cáncer oculto, así como TAC de pulmón en sospecha de cáncer pulmonar. En pacientes con CIPO, los urogramas excretores son útiles en pacientes con sintomatología urinaria, ya que las neuromiopatías pueden afectar tanto el tracto GI como el urinario y, finalmente, la TC de cráneo en sospecha alta de MNGIE que identificará leucoencefalopatía (7,19).

## EXÁMENES DE LABORATORIO

En CIPO, la gran gama de exámenes de laboratorios es útil para identificar las formas secundarias de la enfermedad como diabetes mellitus (hemoglobina A1C y/o glucosa sérica), enfermedad celíaca (anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA y péptido deaminado de gliadina IgG), trastornos del tejido conectivo y del músculo esquelético (anticuerpo antinuclear y SCL-70, creatina fosfocinasa, aldolasa) e hipotiroidismo. Otras pruebas incluyen serología para enfermedad de Chagas, catecolaminas urinarias para feocromocitoma y autoanticuerpos neuronales entéricos (anti-Hu o anticuerpos antineuronales tipo 1) en pacientes con sospecha de síndrome paraneoplásico. Las porfirinas urinarias deben analizarse en pacientes con dolor abdominal severo que no tenga otra causa posible (6).

En todos los casos, es útil un hemograma completo, electrolitos, albúmina, enzimas hepáticas, vitamina B<sub>12</sub>, cortisol en ayunas, índices de inflamación aguda (proteína C-reactiva y velocidad de sedimentación globular). En pacientes con síntomas y signos sugestivos de un trastorno mitocondrial subyacente, se debe medir actividades de lactato sódico y timidina fosforilasa (TYMP) (6).

En la ACPO son útiles los electrolitos séricos, sobre todo para mejorar el tránsito colónico en caso de alteraciones hidroelectrolíticas, así como gasometría arterial para monitorizar niveles de lactato sérico ante la sospecha de isquemia intestinal (18).

## ENDOSCÓPICOS

La endoscopia no se utiliza como estudio de rutina en CIPO. Es útil entre los episodios de control de las múltiples pseudoobstrucciones y sirve para identificar causas extraluminales de obstrucción mecánica (compresión aortomesentérica) e intraluminal; además de utilizarse para obtener biopsias duodenales en casos donde se sospecha enfermedad celíaca o gastroenteropatía eosinofílica. Además, es útil como medida terapéutica para nutrición enteral, así como descompresión ante la presencia de los episodios agudos (20). La colonoscopía se puede utilizar para descartar obstrucción mecánica y descomprimir el colon, aunque esta maniobra rara vez proporciona resultados satisfactorios a largo plazo (21).

En el caso de pacientes con ACPO, la colonoscopía se utiliza como medida terapéutica de descompresión con tasas de éxito de hasta 80% (22).

## MANOMÉTRICOS

La manometría gastrointestinal puede ser útil para definir los mecanismos fisiopatológicos (neuro-musculares) implicados en CIPO (por ejemplo, neuropatía o miopatía), aunque tiene una baja especificidad diagnóstica y sin influencia en el tratamiento. La manometría intestinal puede diferenciar las formas mecánicas de las funcionales, siempre y cuando la causa orgánica se encuentre en una etapa temprana. La presencia de presiones altas postprandiales, prolongadas y no propagadas es un patrón sugestivo de una obstrucción mecánica reciente. Un patrón en neuropatía se caracteriza por contracciones que muestran una amplitud normal, pero con un patrón descoordinado, mientras que las contracciones coordinadas con una amplitud reducida son indicativas de una miopatía entérica. Sin embargo, una interpretación cuidadosa es obligatoria, ya que las contracciones de baja amplitud podrían ser secundarias a la incapacidad del catéter manométrico para registrar contracciones no oclusivas cuando las asas intestinales estén dilatadas (6).

En el caso de la manometría esofágica, puede tener un valor diagnóstico en CIPO asociado con esclerodermia. La manometría anorrectal está indicada cuando el cuadro clínico se caracteriza por estreñimiento refractario y marcada dilatación colónica, sugestiva de la enfermedad de Hirschsprung (6).

## HISTOPATOLÓGICOS

La toma de biopsias de la pared GI es controversial en el campo de la neurogastroenterología y, en este contexto, son útiles para identificar las tres formas de presentación: neuropatías, mesenquimopatías o miopatías, ya que acorde con ello puede empeorar la evolución clínica del paciente (23).

En ausencia de guías clínicas se sugiere que los pacientes con CIPO que deben derivarse a la cirugía laparoscópica para biopsias de espesor completo son: a) casos idiopáticos caracterizados por un inicio agudo probable de origen post-infeccioso, y b) pacientes con formas progresivas y de rápida evolución de CIPO que no están bajo tratamiento con opioides y no responden a ninguna opción terapéutica. En los casos de CIPO con un origen claro (es decir, formas secundarias de CIPO), el muestreo de tejido puede ser menos significativo desde el punto de vista clínico, ya que se sabe que muchas enfermedades sistémicas afectan la capa neuro-muscular intestinal (6).

## TRATAMIENTO

El tratamiento va dirigido en alcanzar los siguientes objetivos: a) evitar cirugías innecesarias (diámetros cecales >12 cm, datos de isquemia o perforación), b) mantener un adecuado aporte calórico, disminuyendo la desnutrición y previniendo la deshidratación, c) mantener un adecuado balance hidroelectrolítico, d) mejorar la motilidad GI por medio de prokinéticos (aunque su eficacia es limitada), e) tratar complicaciones como dolor y/o SIBO, y f) tratar causas secundarias.

Es común que los pacientes con CIPO a menudo estén desnutridos debido a la malabsorción e ingesta insuficiente de alimentos; por tanto, debe alentarse a los pacientes con suficiente capacidad de absorción intestinal a tomar comidas pequeñas y frecuentes (5-6 por día) con énfasis en las calorías líquidas y la ingesta de proteínas. Al mismo tiempo, deben evitar alimentos con alto contenido de grasas, fibra y carbohidratos, sobre todo ricos en lactosa y fructosa, ya que pueden empeorar la distensión abdominal. Cuando sea necesario, hay que suplementar vitaminas A, D, E, K, B<sub>12</sub> y ácido fólico. En casos de ingesta oral inadecuada, se puede considerar la nutrición enteral con fórmula estándar no elemental; sin embargo, antes de colocar un tubo de alimentación permanente se debe intentar un ensayo con sonda nasogástrica o nasoyeyunal y, en casos severos, debemos utilizar la nutrición parenteral total (NPT) (20).

La eficacia de diversos fármacos como eritromicina, análogos de la somatostatina (octreótide y lanreótide), inhibidores de la colinesterasa (neostigmina y piridostigmina), agonistas serotoninérgicos (prucaloprida), prostaglandinas y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (leuprolida), ha sido reportada sólo en estudios pequeños por la poca frecuencia de la CIPO (6).

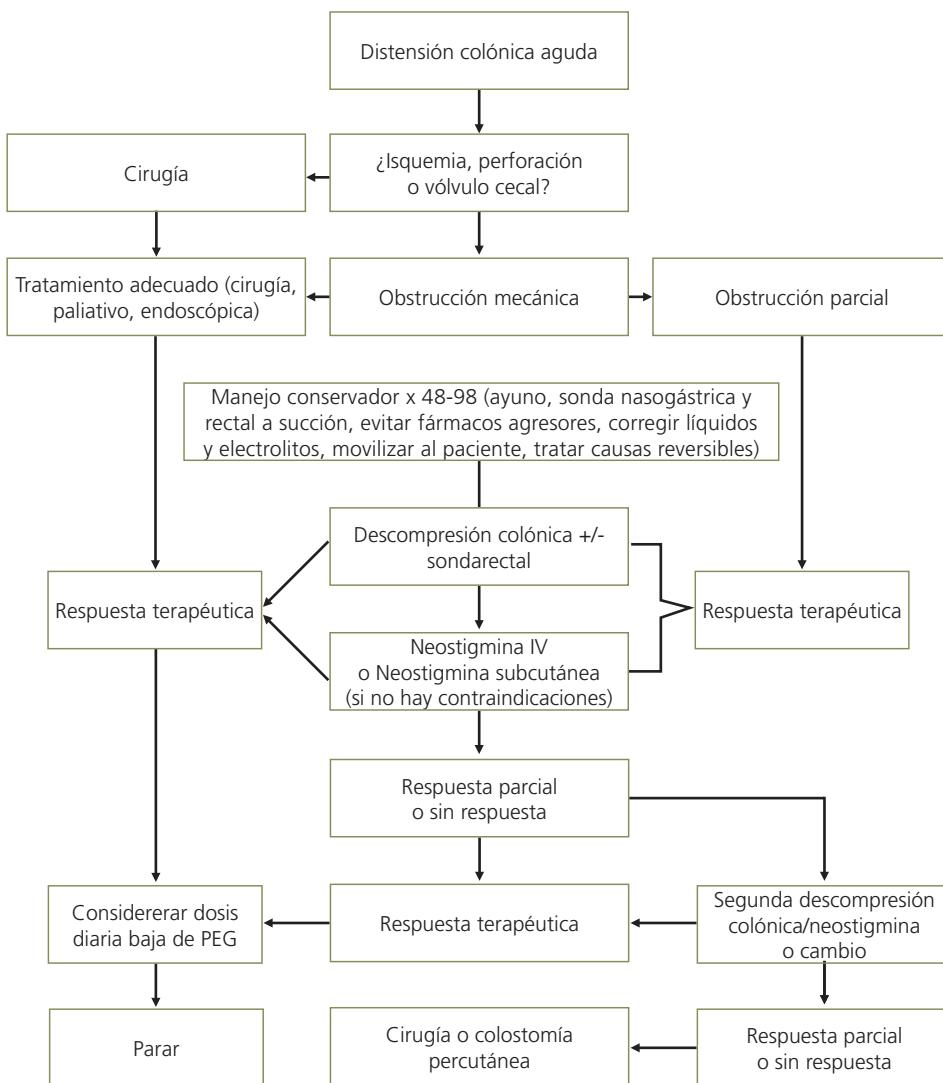
La prucaloprida ejerce un efecto enterocinético significativo y se ha comprobado en un ensayo aleatorizado y controlado reciente en pacientes con CIPO (tres pacientes tenían miopatía visceral, uno tenía neuropatía visceral y todos fueron tratados con 2-4 mg una vez al día y seguidos durante 48 semanas), mostró efectos sintomáticos beneficiosos y menor uso de drogas analgésicas (24).

La administración intravenosa de neostigmina es el tratamiento mejor estudiado en pacientes con ACPO. En un metaanálisis reciente de 127 pacientes, 65 (51.2%) recibieron neostigmina con un rango de edad de 64 a 66 años; por otro lado, en tres estudios se usó la administración intravenosa (de 2 a 5 mg) y en un estudio la intranasal (24 mg). La neostigmina resolvió la ACPO con una sola dosis en 89.2% de los casos, en contraste con 14.8% del placebo, con un NNT de 1 (25). En caso de falla a este tratamiento, se considera la descompresión colónica por medio de colonoscopía (véase figura 1).

## CONCLUSIÓN

Ambos trastornos de la motilidad gastrointestinal son raros y resultan en condiciones deletéreas para los pacientes al no ser diagnosticados a tiempo. Aunque actualmente son un reto diagnóstico y terapéutico, el clínico los está diagnosticando oportunamente, lo que resulta en disminución de costos, depresión y ansiedad para el paciente, cirugías innecesarias, disminución en mortalidad y mejoría en la calidad de vida de nuestros pacientes.

**Figura 1. Algoritmo terapéutico en la pseudoobstrucción colónica aguda (ACPO)**



Modificado de American Society of Gastroenterologists Guidelines 2010.

## REFERENCIAS

1. Ogilvie H. Large-intestine colic due to sympathetic deprivation; a new clinical syndrome. *Br Med J* 1948;2:671-673.
2. Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: A single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 449-58.
3. Pereira P, Djeudji F, Leduc P et al. Ogilvie's syndrome-acute colonic pseudo-obstruction. *J Visc Surg* 2015;152:99-105.
4. Wells C, O'Grady G, Bissett I. Acute colonic pseudo-obstruction: A systematic review of aetiology and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2017; 23(30):5634-5644.
5. De Giorgio R, Cogliandro RF, Barbara G et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: Clinical features, diagnosis, and therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:787-807.
6. Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: Diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 1-13.
7. Di Lorenzo C. Pseudo-obstruction: Current approaches. *Gastroenterology* 1999;116:980-987.
8. Muto M, Matsufuji H, Tomomasa T et al. Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: A report of a nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg* 2014;49:1799-1803.
9. Lida H, Ohkudo H, Inamori M, Nakajima A, Sato H. Epidemiology and clinical experience on chronic intestinal pseudo-obstruction in Japan: A nationwide epidemiologic survey. *J Epidemiol* 2013;23:288-294.
10. Mousa H, Hyman PE, Cocjin J et al. Long-term outcome of congenital intestinal pseudoobstruction. *Dig. Dis. Sci* 2002;47:2298-305.
11. Amiot A, Joly F, Alves A et al. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. *Am. J. Gastroenterol* 2009;104:1262-70.
12. U.S. Department of Commerce. Population Estimates. 2011
13. Ross SW, Oommen B, Wormer BA et al. Acute Colonic Pseudo-obstruction: Defining the Epidemiology, Treatment, and Adverse Outcomes of Ogilvie's Syndrome. *Am Surg* 2016;82:102-111.
14. De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2004;53:1549-52.
15. Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: A single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:449-458.
16. Amiot A, Joly F, Alves A et al. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction in adult patients requiring home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1262-70.

17. Giordano C, Sebastiani M, De Giorgio R et al. Gastrointestinal dysmotility in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy is caused by mitochondrial DNA depletion. *Am J Pathol* 2008 Oct;173(4):1120-8.
18. Bernardi MP, Warrier S, Lynch AC et al. Acute and chronic pseudo-obstruction: A current update. *ANZ J Surg* 2015;1-6.
19. Merlin A, Soyer P, Boudiaf M et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in adult patients: Multidetector row helical CT fetures. *Eur Radiol* 2008;18:1587-95.
20. Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutr Clin Pract*. 2013;28:307-316.
21. Attar A, Kuoch V, Ducreux M et al. Simultaneous decompression colonoscopy and radiologic G-tube insertion in a patient with megacolon because of chronic colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005;62:975-976.
22. De Giorgio R, Knowles CH. Acute colonic pseudo-obstruction. *Br J Surg*. 2009 Mar;96(3):229-39.
23. Waseem SH, Idrees MT, Croffie JM. Neuroenteric staining as a tool in the evaluation of pediatric motility disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17:30.
24. Emmanuel AV, Kamm MA, Roy AJ et al. Randomised clinical trial: The efficacy of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudoobstruction- a double-blind, placebo-controlled, cross-over, multiple n= 1 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:48-55.
25. Valle RG, Godoy FL. Neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction: A meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2014;3(3):60-4.
26. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:349-358.
27. Pironi L, Spinucci G, Paganelli F et al. Italian guidelines for intestinal transplantation: Potential candidates among the adult patients managed by a medical referral center for chronic intestinal failure. *Transplant Proc* 2004;36:659-661.

# DISFUNCIÓN DEL PISO PÉLVICO Y ESTREÑIMIENTO

Dr. Enrique Coss Adame

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

## DEFINICIÓN

El estreñimiento crónico se define de acuerdo con la presencia de alguna de las siguientes alteraciones: defecación infrecuente, esfuerzo excesivo, paso de heces duras, sensación de evacuación incompleta, uso de maniobras digitales para asistir la evacuación y sensación de bloqueo anorrectal durante la maniobra de defecación (1). Los criterios de Roma IV definen el estreñimiento funcional principalmente con base en los síntomas, mientras que la defecación disinérgica se define tanto sobre la base de síntomas como de criterios fisiológicos objetivos. Los criterios de Roma III para el estreñimiento funcional y aquellos para la disinergia se muestran en la tabla 1 secciones A y B, respectivamente.

Se deben descartar causas secundarias de estreñimiento antes de referir el término de estreñimiento crónico funcional. No existe un acuerdo en relación con cuál es el estudio mínimo para este abordaje, se recomienda realizar una biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, sangre oculta en heces y en mayores de 50 años con diagnóstico reciente o cambios del hábito intestinal es recomendable una evaluación estructural del colon (colonoscopía). Se deben excluir medicamentos como causa de estreñimiento (anticolinérgicos, opiáceos, bloqueadores de los canales de calcio).

## SUBTIPOS DE ESTREÑIMIENTO CRÓNICO DE ACUERDO CON SU BASE FISIOPATOLÓGICA

Al menos se reconocen tres subtipos de estreñimiento crónico: a) estreñimiento de tránsito lento (47%), que se caracteriza por un retraso prolongado en el tránsito de las heces a través del colon. Este retraso puede ser debido a una disfunción primaria del músculo liso del colon (miopatía) o su inervación (neuropatía); b) la defecación disinérgica, una forma de defecación obstructiva que se caracteriza por la dificultad o incapacidad para la expulsión de las heces del ano-recto por una incoordinación en la coordinación recto-anal; c) Síndrome de Intestino Irritable con Estreñimiento (SII-E), en el que el dolor abdominal o malestar abdominal es el síntoma predomi-

nante en conjunto con alteraciones del hábito intestinal (2). Es importante destacar que estos subtipos generalmente se sobreponen en el mismo paciente.

## DEFECACIÓN DISINÉRGICA

También conocida como anismo, disfunción del piso pélvico o contracción paradójica del esfínter anal, resulta tanto de una inadecuada propulsión a nivel rectal durante el pujo, como de una alteración en el mecanismo de la relajación del aparato esfinteriano (esfínter anal externo e interno y músculo puborrectal). Constituye alrededor de 50% de los casos de estreñimiento investigado y puede sobreponerse con estreñimiento de tránsito lento y tránsito normal (3). La defecación disinérgica parece ser un trastorno adquirido en 66% de los pacientes posterior a un evento traumático o debido a falla en el proceso de aprendizaje del mecanismo de la defecación durante la infancia en el porcentaje restante. Hasta 50% de los pacientes presenta sensibilidad rectal alterada. La base fisiopatológica de este problema no se conoce del todo bien, pero parece radicar en la presencia de contracción anal paradójica o espasmo anal involuntario durante el acto de la defecación (4). En un estudio prospectivo, la mayoría de los pacientes con defecación disinérgica mostraron anomalías de la coordinación de la musculatura abdominal, anorrectal y de otros músculos del piso pélvico durante el acto de la defecación (5) que incluye una contracción rectal alterada, contracción paradójica del esfínter anal, o una relajación anal inadecuada.

En resumen, la falta de coordinación o disinergia de los músculos implicados en la defecación es responsable de este problema. En la figura 2 se muestran ejemplos de disinergia de piso pélvico y defecación normal.

## HISTORIA CLÍNICA

Como se mencionó previamente, las manifestaciones del estreñimiento son heterogéneas y aunque los síntomas por sí mismos no son capaces de discriminar el sustrato fisiopatológico del estreñimiento, la historia clínica debe descartar datos de alarma como pérdida de peso y sangrado transrectal, que podrían indicar una causa orgánica subyacente, así como causas de estreñimiento secundario tales como el uso de fármacos que promueven estreñimiento. Por otra parte, los pacientes pueden no admitir fácilmente el uso de maniobras digitales para facilitar la defecación que sugieren estreñimiento obstructivo. Por ello es necesario establecer una buena relación médico-paciente y así poder evaluar de forma integral cada problema en particular. El uso de cuestionarios puede facilitar al paciente expresar sus síntomas, así como para evaluar la consistencia de las heces mediante el uso de diarios de evacuaciones (6).

Se requiere además evaluar el contexto de la aparición del síntoma estreñimiento, los eventos precipitantes, la dieta, actividad física, tiempo de evolución e historial

quirúrgico. Es importante investigar acerca del uso previo de fibras, laxantes y los efectos secundarios derivados de su consumo, además del grado de satisfacción por su uso y apego a la medicación. La refractariedad a estos medicamentos sugiere fuertemente la posibilidad de un trastorno funcional anorrectal, mientras que una historia de comienzo reciente debe alertar al médico a buscar y descartar una enfermedad orgánica, incluyendo enfermedades neoplásicas. El grado de esfuerzo durante la defecación, así como la historia de suprimir el deseo natural para iniciar la defecación, sugieren un trastorno funcional. La historia clínica también debe incluir una evaluación de la frecuencia, consistencia, tamaño de las heces que puede ser determinado mediante el uso de la escala de Bristol. Con respecto a esta última, la presencia de heces duras o en escíbalos (Tipo 1 de Bristol) y las acuosas o líquidas (Tipo 7 de Bristol), se asocian con tránsito colónico lento o rápido, respectivamente (7).

En cuanto a la historia dietética, se debe interrogar sobre el número de comidas al día, consumo de fibra e ingesta de líquidos. Esto es importante, ya que el evitar una comida puede asociarse con una disminución en el número de CPAA que usualmente ocurren después del despertar y 30 minutos después de una comida. Los problemas neurológicos derivados de traumatismos a nivel lumbosacro pueden estar relacionados con alteración sensorial rectal, hiposensibilidad y estreñimiento. Muchos de estos problemas pueden estar presentes en un mismo sujeto, por lo que resulta de gran importancia conocerlos para poder así dar un tratamiento adecuado dependiendo de cada caso en particular.

### EL TACTO RECTAL EN EL PACIENTE CON ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

Un examen rectal digital y perianal cuidadoso es muy importante, ya que en muchos casos es la parte más reveladora de la evaluación clínica (8). La inspección puede ser estática, con la que se pueden detectar hemorroides, alteraciones dermatológicas perianales, condilomas y verrugas, así como escoriaciones por rascado y fisuras anales. Es necesario exponer la circunferencia de la piel del ano con el objetivo de visualizar fisuras, así como el grado de extensión. La evaluación de los reflejos ano-cutáneos provee de información en relación con la inervación sacra. En la inspección dinámica durante la maniobra del pujo puede observarse descenso del periné, prollapso rectal o incremento del volumen del paquete hemoroidal. El descenso perineal evaluado durante el examen se correlaciona con el que se observa por resonancia magnética dinámica (9).

Posteriormente, se realiza el tacto rectal. Si al comenzar el examen rectal digital hay un dolor insopportable, se debe considerar una gran probabilidad de la presencia de una fisura anal. El primer aspecto a evaluar es el tono de reposo del esfínter anal que se atribuye en 70-80% a los músculos del esfínter anal interno. Posteriormente, la palpación de las paredes rectales puede ayudar a identificar pólipos o masas y determinar si hay un rectocele o intususcepción. La palpación de la cintilla puborrectal

ayuda a identificar dolor en esta estructura que se asocia al síndrome del elevador del ano. La presencia de heces en abundante cantidad sugiere estreñimiento obstructivo y/o hiposensibilidad rectal.

Además, durante el tacto rectal se solicita al paciente que realice la maniobra de contracción voluntaria con el objeto de evaluar el incremento de la fuerza que ejerce el aparato esfinteriano. La incapacidad en incrementar la fuerza de contracción se asocia con incontinencia fecal. Posteriormente, se realiza la maniobra de pujo o defecación con el paciente en decúbito lateral izquierdo y con la mano izquierda en el abdomen para evaluar la fuerza del pujo y la tensión de la pared abdominal mientras que con el dedo de la mano exploradora (derecha) se evalúa la relajación o contracción del esfínter anal y de la cintilla puborrectal. La contracción paradójica del esfínter anal o puborrectal sugiere defecación disinérgica con una sensibilidad de 75%, especificidad de 87% y valor predictivo positivo de 97% (8).

## ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

Aunque no existe un acuerdo en relación con qué estudios realizar para determinar el mecanismo fisiopatológico en pacientes con estreñimiento crónico, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA: American Gastroenterological Association), recomienda que posterior a la exploración física, se realice como primer estudio la manometría anorrectal, ya que cerca de 50% de los pacientes con estreñimiento crónico padece de disinergría (2). La manometría anorrectal proporciona una evaluación objetiva de la presión en reposo del esfínter anal, contracción voluntaria y pujo defecatorio o simulación del acto de defecar.

La manometría anorrectal está indicada para la evaluación del piso pélvico y para detectar enfermedad de Hirshsprung mediante la búsqueda del reflujo rectoanal inhibitorio (RRAI) que está ausente en esta enfermedad. El RRAI consiste en la relajación transitoria del esfínter anal de forma tras distender un globo a nivel rectal. En pacientes con Hirshsprung, esta relajación no se reproduce.

Por otra parte, cuando los sujetos sanos intentan defecar generan una fuerza de propulsión adecuada sincronizada con la relajación de la cintilla del puborrectal y el esfínter anal externo. La incapacidad de realizar esta maniobra coordinada representa la principal anomalía fisiopatológica de la defecación disinérgica. Se reconocen 4 patrones de defecación disinérgica mediante manometría anorrectal (10). El patrón defecatorio normal incluye un incremento de la presión a nivel rectal asociado a una disminución de la presión del esfínter anal. La disinergría tipo I incluye un incremento de la presión rectal, pero con un incremento paradójico de la presión del esfínter anal (contracción paradójica). En el tipo II, las fuerzas propulsivas rectales son débiles, y se asocia a incremento de la presión del esfínter anal. La disinergría tipo

III incluye incremento de la presión rectal, pero falta de relajación del esfínter anal ( $>20\%$ ), y por último, en la disinergia tipo IV no existe adecuada propulsión rectal y falta de relajación del esfínter anal ( $>20\%$ ).

Hasta 20% de los adultos asintomáticos puede presentar un patrón disinérgico durante la maniobra de defecación. Por tanto, el hallazgo de un patrón disinérgico por sí solo no debe ser considerado como diagnóstico de la defecación disinérgica, ya que la maniobra durante la manometría anorrectal se encuentra influenciada por la posición durante el estudio, la reacción del paciente en torno al ambiente y el tipo de sonda que se utilice. Para diagnosticar disinergia del piso pélvico se requiere la presencia de patrón disinérgico en la manometría anorrectal combinado con una prueba de expulsión de balón alterada, tránsito colónico lento (en colon descendente y rectosigmoides) o incapacidad para expulsar el bario o retención de más de 50% del bario en una defecografía (sección B, tabla 1).

La expulsión del balón es complementaria a la información obtenida mediante la manometría anorrectal y proporciona una evaluación simple y rápida para valorar la capacidad para expulsar las heces. Existen varias técnicas, incluyendo un globo inflado con 25 a 50 mL de aire o agua, usando tracción (250 gr) o sin ella, y utilizando diferentes tipos de globos (látex o no látex), así como la realización de esta maniobra con el paciente en decúbito lateral izquierdo o sentado. En general, se aconseja que el sujeto se encuentre sentado en un retrete, en privacidad, con un globo inflado con 50 cc de agua tibia. La mayoría de los pacientes son capaces de expulsar el balón en menos de 60 segundos (11). Aquellos que no son capaces de expulsar el balón antes de este tiempo, tienen una especificidad de 89% y valor predictivo negativo de 97% y una sensibilidad de 88% con valor predictivo positivo de 67% para disinergia defecatoria. Sin embargo, muchos sujetos con disinergia son capaces de expulsar el balón, por lo que una prueba de expulsión de balón alterada no es suficiente para hacer un diagnóstico. Por tanto, la incapacidad para expulsar el balón sugiere fuertemente disinergia, pero una prueba normal no excluye el diagnóstico de disinergia.

La evaluación del tránsito colónico es un método objetivo para evaluar a los pacientes con estreñimiento por tránsito lento. El tiempo de tránsito puede ser medido por tres métodos: 1. Ingesta de marcadores radiopacos y radiografías simples de abdomen; 2. Gammagrafía con radioisótopos marcados (centro geométrico); 3. La cápsula inalámbrica de motilidad (Smartpill).

El tránsito con marcadores radiopacos puede realizarse con dos métodos: el primero consiste en la administración de una sola cápsula con 24 marcadores y se realiza una radiografía de abdomen y pelvis a las 120 h. La retención de al menos 20% de los marcadores (más de seis marcadores) después de las 120 h se considera anormal,

indicando estreñimiento de tránsito lento. Éste es un método general de tamizaje. El segundo método o dilucional de Metcalf consiste en la administración de una cápsula con 24 marcadores radiopacos cada 24 horas por 3 días consecutivos. Se toma una radiografía de abdomen y pelvis al día 4 y 7 y se calcula el tránsito sumando los marcadores presentes en ambos tiempos. Se considera alterada cuando el tiempo de tránsito es mayor a 72 horas. Esta fórmula permite, además, una mejor evaluación del tránsito regional el colon dividiéndolo en colon ascendente, descendente y rectosigmoides. Hasta 60% de los pacientes con defecación disinérgica tiene retención excesiva de los marcadores no sólo en rectosigmoides, sino en colon descendente por retención refleja a este nivel. Por tanto, es importante excluir esta condición antes de hacer un diagnóstico de estreñimiento de tránsito lento.

El método que utiliza la gammagrafía con radioisótopos marcados es no invasivo y proporciona información cuantitativa del tiempo total de tránsito colónico, además del tiempo de tránsito regional. La desventaja es que se encuentra disponible en pocos centros y se requiere experiencia para su realización. La cápsula inalámbrica de motilidad tiene una buena sensibilidad y especificidad para la determinación del tránsito colónico. En una evaluación simultánea con marcadores radio-opacos y cápsula de motilidad inalámbrica en 158 pacientes con estreñimiento crónico, se observó una concordancia de 87% entre los dos métodos, sin embargo, la cápsula fue capaz de valorar el tiempo de tránsito a nivel gástrico e intestino delgado y adicionalmente la cápsula ofrece una mayor especificidad en el diagnóstico de tránsito lento en estreñimiento en comparación con los marcadores radio-opacos (12).

**Tabla 1. Criterios de Roma IV para el diagnóstico de Estreñimiento Funcional (A) y defecación disinérgica (B)**

A Criterios diagnósticos para el estreñimiento funcional	B Criterios diagnósticos para defecación disinérgica
<p>1. Debe incluir 2 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Pujo excesivo durante al menos 25% de las evacuaciones</li> <li>b. Heces duras o caprinas en al menos 25% de las evacuaciones</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Sensación de evacuación incompleta en al menos 25% de las evacuaciones</li> <li>b. Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal en al menos 25% de las evacuaciones</li> <li>c. Maniobras digitales para facilitar la evacuación en al menos 25% de las veces</li> <li>d. Menos de 3 evacuaciones por semana</li> </ul> <p>2. Heces sueltas rara vez presentes sin uso de laxantes</p> <p>3. Criterios insuficientes para Síndrome de Intestino Irritable</p>	<p>Los pacientes deben cumplir con los criterios diagnósticos de estreñimiento funcional (Sección A).</p> <p>Además, se deben cumplir con 2 o más de los siguientes criterios fisiológicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patrón defecatorio disinérgico</li> <li>2. Incapacidad para expulsar el balón dentro de un minuto</li> <li>3. Un tránsito colónico prolongado (&gt;6 marcadores en radiografía obtenida a las 120 horas posterior a la ingesta de una cápsula con 24 marcadores radioopacos)</li> <li>4. Incapacidad de expulsar el bario o &gt;50% retención de éste en la defecografía</li> </ol>

Los criterios se deben cumplir en los últimos 3 meses, pero los síntomas deben comenzar al menos 6 meses antes del diagnóstico.

**Figura 2. Efectividad de la terapia de biorretroalimentación**

	Chiarioni y cols	Rao y cols	Rao y cols	Heymen y cols	Chiarioni y cols	Rao y cols	Co y cols
Diseño	BRA vs PEG 14.6-29.2 g/día	BRA vs Tx estándar vs BRA disimulado	BRA vs Tx estándar	BRA vs 5 mg de diazepam vs placebo	BRA para tránsito lento vs disinergia	BRA en casa vs consultorio	Calidad de vida y costo-efectiv- idad de BRA en casa vs consultorio
Desenlace	Mejoría global de síntomas Peor= 0 Sin mejoría= 1 Leve= 2 Débil= 3 Importante= 4	Presencia de disin- ergia Tiempo de expulsión de balón No. de evacua- ciones es- pontáneas completas (EEC) Satisfac- ción global	No. de EEC Presencia de disinergia Tiempo de expulsión de balón Satisfacción global	Alivio global de síntomas	Mejoría de síntomas No= 0 Leve= 1 Débil= 2 Importante= 3	Cambio en el No. de EEC/se- mana Patrón de disinergia Tiempo de expulsión de balón Puntaje de satisfacción	Efecto de la BRA en calidad de vida Cambios en calidad de vida en patrón disinérgico Equivalencia de calidad de vida
Corrección de disinergia o mejoría de síntomas	76.9% mejoría importante a 6 y 12 meses y 81.5% en 24 meses	Correc- ción de la disinergia a 3 meses en 79% con BRA vs 6% estándar vs. 4% BRA vs. BRA disimu- lado EEC=BRA vs BRA di- simulado o	Aumento significativo de No. de EEC/semana ( $p<0.001$ ), normalización del patrón de disinergia ( $p<0.0010$ ); mejoría de la expulsión de balón ( $p<0.001$ ); nor-	Mejoría del 70% con BRA vs 38% pla- cebo vs. 30% diazepam	Mejoría débil en 71% de disinergia vs tránsito lento	No. de EEC/ semana ( $p<0.0001$ ) Satisfa- ción similar en ambos grupos	Mejoría en: Condiciona- miento físico ( $p=0.0003$ ): papel físico ( $p=0.004$ ); dolor ( $p=0.0090$ ); condición general ( $p=0.0002$ ); vitalidad ( $p=0.0108$ ); funciona- miento social ( $p=0.0383$ ):

		Tx estándar (p<0.05)	malización del tránsito colónico			(p<0.0012); mejoría de la expulsión de balón (p<0.001); sin mejoría del patrón de disinergia	papel emocional (p=0.0001), salud mental (p=0.0100)
Conclusiones	BRA es superior a los laxantes	BRA superior a BRA disimula- ndo o Tx estándar	BRA es superior al Tx estándar	BRA es superior a placebo y diazepam	BRA mejor para disinergia que para tránsito lento	BRA en casa es segura y efectiva para tránsito lento	BRA en casa o consultorio mejora la calidad de vida

En resumen, la evaluación fisiológica en pacientes con estreñimiento crónico es necesaria para determinar el sustrato fisiopatológico. Aunque con evidencia limitada, se aconseja iniciar la evaluación con manometría anorrectal y complementar la evaluación con la prueba de expulsión de balón y tránsito colónico.

## TRATAMIENTO

Luego de excluir estreñimiento secundario, se recomienda iniciar medidas generales para mejorar el estreñimiento, aunque éstas presentan un bajo nivel de evidencia que las respalda. El papel del ejercicio es controversial, ya que estudios epidemiológicos sugieren que las personas sedentarias tienen tres veces más probabilidades de padecer estreñimiento. Sin embargo, los efectos del ejercicio sobre el tiempo de tránsito intestinal son inconsistentes. Por una parte, se ha encontrado que disminuye el número de contracciones fásicas del colon durante una sesión de ejercicio activo y que depende de la intensidad del ejercicio, pero por otra parte se asocia con un incremento en el número de contracciones propagadas (13).

Una dieta alta en fibra aumenta la consistencia de las heces y acelera el tránsito colónico. Por lo contrario, una dieta que es deficiente de fibra puede causar estreñimiento. Parece existir diferencias en la respuesta a la fibra dependiendo del subtipo de estreñimiento, ya que los pacientes con tránsito lento o defecación disinérgica en general responden poco a un reto de suplementación con 30 g/día de fibra, mientras que los pacientes sin estas alteraciones presentan mejoría significativa. Se considera óptimo un consumo de fibra de 20-30 g por día.

Los laxantes son la piedra angular en el tratamiento del estreñimiento. Los laxantes ejercen su acción mediante diferentes mecanismos, algunos por efecto osmótico (leche de magnesia, polietilenglicol, lactulosa) y otros mediante estimulación del

músculo liso (picosulfato de sodio, derivados de la senna y bisacodilo). No existe evidencia de que alguno sea mejor que otro para el tratamiento del estreñimiento. Sin embargo, existe mayor grado de evidencia para algunos compuestos tales como el polietilenglicol, que es un polímero grande que no es degradado por bacterias y sirve como un laxante osmótico. Estudios doble ciego recientes mostraron que el polietilenglicol administrado por 2 a 8 semanas aumentó la frecuencia de las deposiciones y la mejoría de los síntomas intestinales. Sin embargo, hubo una deserción de 30% en el grupo asignado a polietilenglicol y 60% en el grupo de placebo, produciendo dudas acerca de la eficacia y la tolerancia de este agente. Se requieren más ensayos clínicos para confirmar esta observación y evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo (2). Los pacientes en quienes la suplementación con fibra o el uso de laxantes comunes no mejoran el hábito defecatorio, son candidatos a investigación fisiológica de su estreñimiento.

Recientemente, se han incorporado nuevos tratamientos para el estreñimiento crónico. Éstos incluyen secretagogos y procinéticos. Los medicamentos en la primera categoría incluyen lubiprostona y linaclotide. La lubiprostona es un ácido graso bicíclico que pertenece a una nueva clase de drogas llamadas prostonas. Activa los canales de cloro tipo 2 que se encuentran en las células epiteliales del intestino y que funcionan activando la secreción de cloro desde las células hacia el lumen intestinal. Se ha demostrado que la lubiprostona aumenta significativamente el número de evacuaciones espontáneas por semana y disminuye el esfuerzo promoviendo heces más blandas e incrementa el grado de satisfacción general al compararse contra placebo.

Por otra parte, hay una clase de secretagogos que activan al guanilato ciclase, promoviendo incremento de GMP cíclico que estimula la secreción de cloro y bicarbonato al lumen intestinal a través de la apertura transitoria de los receptores de la fibrosis quística. Esto se asocia con una inhibición de la absorción de sodio a través del bloqueo de la reabsorción apical de éste. Esta clase de fármacos actúa a nivel luminal y no presenta absorción sistémica. El linaclotide ha sido aprobado para el tratamiento del estreñimiento crónico funcional a dosis de 145 µg/día. El efecto adverso más frecuente es la diarrea, presente hasta en 15 por ciento.

En cuanto a los procinéticos, pertenecen a los agonistas de los receptores 5HT4 cuyo mecanismo de acción está localizado a nivel post-sináptico promoviendo una excitación y liberando acetilcolina que estimula la contracción del músculo liso del intestino. Este efecto no es selectivo del colon, por lo que su acción se puede observar a lo largo de todo el tubo digestivo. Existe evidencia con base en estudios de farmacodinamia con prucaloprida que evalúan su seguridad y la eficacia en estreñimiento crónico. La prucaloprida se ha aprobado en la mayoría de los países, pero no en Estados Unidos.

## TERAPIA DE BIORRETROALIMENTACIÓN

La terapia de biorretroalimentación (BRA) consiste en la interacción visual, auditiva y sensorial para mejorar la coordinación anorrectal. El objetivo del entrenamiento con BRA es restablecer un patrón normal del mecanismo de la defecación. La técnica consiste en realizar la maniobra defecatoria en forma repetida y orientada, promoviendo, mediante la repetición, el perfeccionamiento de la maniobra y eventualmente su corrección. En pacientes con disinergeria los objetivos son: a) promover la coordinación anorrectal (corrección de la disinergeria) para promover una evacuación normal y completa, y b) mejorar la alteración de la sensibilidad rectal (14).

- a. *Coordinación anorrectal:* primariamente, se debe corregir la postura del paciente (localizar las rodillas por encima de la cadera con el uso de un banco, colocar las piernas separadas, al menos la longitud entre la muñeca y el codo del paciente) con el objeto de incrementar el ángulo anorrectal. Se le pide al paciente que realice una inspiración profunda, distendiendo la musculatura abdominal y manteniendo la respiración tanto como sea posible mientras que se realiza la maniobra de pujar, haciendo énfasis en la contracción de los músculos abdominales bajos y relajando los músculos de la pelvis (esfínter anal). El sujeto evalúa el resultado de la maniobra en tiempo real, al visualizar en el monitor los cambios manométricos de la presión durante la simulación de la defecación. Esta maniobra se repite al menos 10 veces por sesión. Se lleva a cabo una sesión cada 2-3 semanas y se le instruye al paciente a realizar la maniobra repetidamente al menos 3 veces al día, de preferencia después de la ingesta de alimentos, con el objetivo de tomar ventaja del reflejo gastrocólico.
- b. *Entrenamiento sensorial:* el objetivo de esta capacitación es mejorar los umbrales de percepción sensorial rectal y de promover un mejor conocimiento de las sensaciones tales como el deseo de defecar y urgencia por defecar. El acondicionamiento sensitivo se realiza mediante el inflado intermitente de un balón localizado a nivel rectal. El primer paso es inflar el globo progresivamente hasta que el sujeto experimenta una necesidad de defecar. La medición del éxito se valora determinando el volumen necesario para desencadenar las diferentes sensaciones rectales (primera sensación, deseo de defecar y urgencia por defecar). La terapia varía de acuerdo con la existencia de hipersensibilidad rectal, en donde el objetivo es promover un nivel de tolerancia mayor, contrario a la meta en caso de hiposensibilidad rectal, en donde el objetivo es disminuir los umbrales sensitivos.

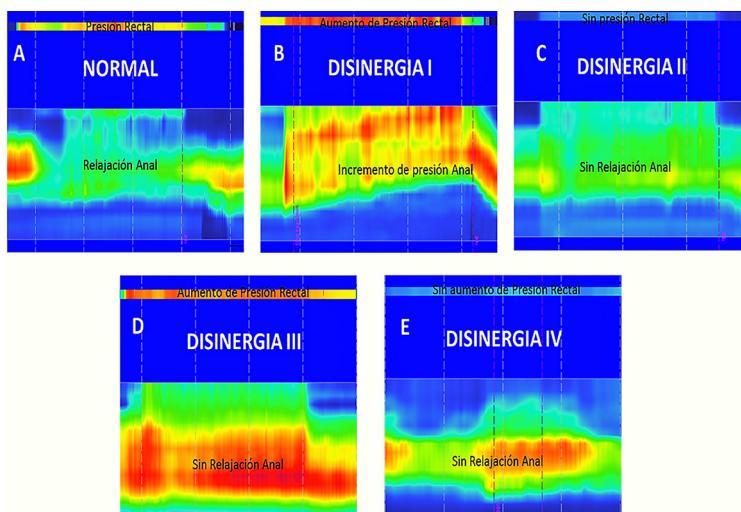
Existen diferentes protocolos para normar la duración y la frecuencia de la BRA y se debe ajustar de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Por lo general, cada sesión de entrenamiento dura una hora. La frecuencia de las sesiones es de

cada 2 a 3 semanas y se requieren en promedio de 4 a 6 sesiones de entrenamiento (14). El éxito de la terapia va de 70 a 85% (figura 2).

## CONCLUSIONES

El estreñimiento crónico con defecación disinérgica no es infrecuente y es una causa de falla al tratamiento con terapias estándar para el estreñimiento crónico funcional. Se requiere evaluación fisiológica para lograr mejorar los síntomas de estreñimiento en aquellos pacientes que presenten alteraciones del piso pélvico. La terapia con biorretroalimentación es el tratamiento ideal para el subgrupo de pacientes con disinergia defecatoria y estreñimiento crónico. Luego de completar el entrenamiento neuromuscular, se realizan refuerzos a los 3, 6 y 12 meses para lograr la consolidación de la terapia.

Figura 1. Ejemplos de un patrón defecatorio normal y de defecación disinérgica por manometría anorrectal de alta resolución



En la figura se observan los diferentes patrones defecatorios obtenidos mediante manometría anorrectal de alta resolución. El patrón manométrico normal incluye incremento de la presión rectal asociada a una relajación del esfínter anal (A). La disinergia tipo I presenta incremento de ambas, tanto la presión rectal como la anal, y se conoce como contracción paradójica (B). El tipo II incluye falta de incremento de la presión rectal con aumento de la presión anal (C). La disinergia tipo III presenta incremento de la presión rectal, pero en ausencia de relajación anal (D), y finalmente el tipo IV, en la que se observa falla en las fuerzas propulsivas rectales y ausencia de relajación anal (>20%).

## REFERENCIAS

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1480-91.
2. American Gastroenterological A, Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology* 2013;144(1):211-7.
3. Preston DM, Lennard-Jones JE. Anismus in chronic constipation. *Dig Dis Sci.* 1985;30(5):413-8.
4. Martelli H, Devroede G, Arhan P, Duguay C. Mechanisms of idiopathic constipation: Outlet obstruction. *Gastroenterology* 1978;75(4):623-31.
5. Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: A failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1042-50.
6. Rao SS, Tuteja AK, Vellema T, Kempf J, Stessman M. Dyssynergic defecation: Demographics, symptoms, stool patterns, and quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(8):680-5.
7. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: A prospective study. *Gut.* 1992;33(6):818-24.
8. Tantiphalachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SS. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(11):955-60.
9. Bharucha AE, Fletcher JG, Seide B, Riederer SJ, Zinsmeister AR. Phenotypic variation in functional disorders of defecation. *Gastroenterology* 2005;128(5):1199-210.
10. Rao SS, Mudipalli RS, Stessman M, Zimmerman B. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (Anismus). *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(5):589-96.
11. Rao SS, Hatfield R, Soffer E, Rao S, Beaty J, Conklin JL. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(3):773-83.
12. Rao SS, Meduri K. What is necessary to diagnose constipation? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(1):127-40.
13. Rao SS, Beaty J, Chamberlain M, Lambert PG, Gisolfi C. Effects of acute graded exercise on human colonic motility. *Am J Physiol.* 1999;276(5 Pt 1):G1221-6.
14. Camilleri M. Pharmacology of the new treatments for lower gastrointestinal motility disorders and irritable bowel syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(1):44-59.



# **DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE ¿CRITERIOS BASADOS EN SÍNTOMAS, BIOMARCADORES O PSICOMARCADORES?**

Max Julio Schmulson Wasserman, MD, RFF

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)-Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)  
Hospital General de México  
Ciudad de México, México

## **INTRODUCCIÓN**

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es un trastorno crónico “funcional” caracterizado por dolor abdominal y cambios del hábito intestinal. Se entiende por “funcional” (contrario a “orgánico”) aquellos trastornos que no se pueden explicar por alteraciones bioquímicas o estructurales al menos detectables con los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad, si bien las evidencias derivadas de la investigación han demostrado cada vez más múltiples alteraciones bioquímicas y quizá estructurales en el SII (1). Debido a que el término “funcional” puede ser un término que produce un estigma de trastorno psiquiátrico, Roma IV ha cambiado la denominación de Trastornos Funcionales Gastrointestinales a Trastornos de la Interacción Intestino-Cerebro (TIIC) (2). Éstos se definen como un grupo de trastornos clasificados mediante síntomas gastrointestinales (criterios clínicos), relacionados con cualquier combinación de: alteraciones de la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteraciones de la mucosa intestinal, función inmune de ésta, microbiota intestinal y/o del procesamiento a nivel del sistema nervioso central (3). Sin embargo, a pesar del importante avance en el conocimiento de la enfermedad en los últimos años, el diagnóstico se sigue realizando con base en la presencia de criterios diagnósticos de consenso basados en la presencia de síntomas (diagnóstico positivo), los cuales han evolucionado con base en la evidencia científica a los más recientes criterios de Roma IV (4). Por otra parte, los pacientes con TIIC como el SII, tienen comorbilidades psicológicas que pueden afectar la gravedad del trastorno y que deben ser tomadas en cuenta desde el punto de vista de la individualización del diagnóstico (5). Asimismo, en la actualidad, se lleva a cabo investigación en el desarrollo de biomarcadores para el diagnóstico de los TIIC como el SII (6). Por lo anterior, el presente capítulo revisará los criterios diagnósticos de Roma IV para SII, biomarcadores y psicomarcadores en el diagnóstico del SII. Es de anotar que todos los anteriores hacen parte del actual Perfil Clínico Multidimensional (PCMD) publicado por la Fundación de Roma con el objeto de individualizar el diagnóstico y personalizar el tratamiento de los pacientes y que también será revisado (7).

## DIAGNÓSTICO BASADO EN SÍNTOMAS-CRITERIOS DE ROMA

El SII se ha definido clásicamente como la presencia de dolor o malestar del abdomen inferior asociado con cambios en el hábito intestinal. Inicialmente, Manning y colaboradores establecieron seis síntomas que ocurrían más frecuentemente en pacientes con SII que en aquellos con enfermedad orgánica. Estos síntomas incluían dolor que mejora con la evacuación, aumento en la frecuencia de las evacuaciones asociadas con dolor abdominal, evacuaciones sueltas asociadas al dolor, distensión abdominal, moco en las evacuaciones y sensación de evacuación incompleta. Estudios subsecuentes demostraron que estos criterios tenían una baja sensibilidad (58%) y especificidad (74%). Posteriormente, un grupo de expertos desarrolló criterios de consenso conocidos como los Criterios de Roma, que han sido revisados periódicamente según la evolución de las evidencias científicas (1-3). Los primeros criterios de Roma fueron publicados en 1989, en 1999 aparecieron los Criterios de Roma II, en 2006 los de Roma III y en Mayo de 2016 publicamos la versión más reciente, Roma IV (1-2). Los nuevos criterios de Roma IV para SII consideran ahora sólo al dolor abdominal y se ha eliminado el malestar, ya que es un síntoma muy inespecífico que puede significar desde la sensación de distensión abdominal hasta la urgencia para evacuar (8) (tabla 1). Los cambios introducidos en Roma IV para todos los TIIC se basaron en una encuesta normativa para determinar la frecuencia de los diversos síntomas gastrointestinales en la población general. Se utilizó el percentil 90 como punto de corte para determinar normalidad en hombres y mujeres y con base en ello se estableció la anormalidad de la frecuencia de los síntomas para los criterios de Roma IV (9).

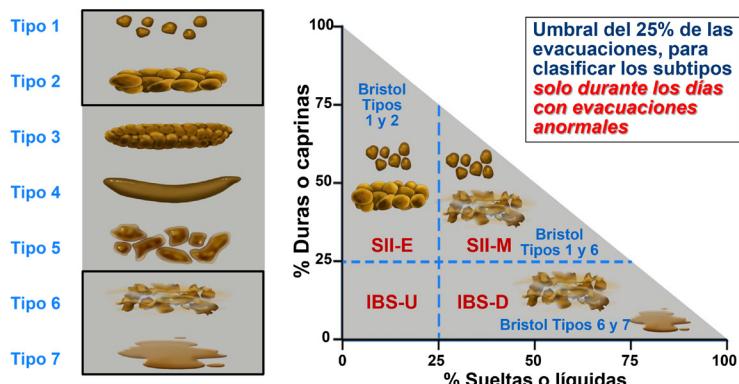
El diagnóstico del SII se basa en lo que se denomina un “diagnóstico positivo”, es decir, en la presencia de síntomas o Criterios de Roma (actualmente, los de Roma IV), y la exclusión de enfermedad orgánica. Hasta el momento, sólo los criterios de Roma I han sido validados y tienen una sensibilidad de 63%, una especificidad de 100% y valor predictivo positivo de 100% y negativo de 76% (8). En la primera validación del Cuestionario de Roma IV que se ha realizado en inglés desarrollada en Estados Unidos de Norteamérica, Canadá y Gran Bretaña, la sensibilidad para SII fue de 62.7% y la especificidad de 97%. Por otra parte, la sensibilidad disminuyó con la edad, mostrando una menor prevalencia del SII a mayor edad, pero no se afectó por el sexo (10). Es de anotar que en la actualidad se lleva a cabo un estudio epidemiológico global utilizando el cuestionario de Roma IV en varios idiomas. Este estudio incluirá a México entre los países encuestados y permitirá determinar la diferencia entre los criterios de Roma III y Roma IV (3, 11).

Adicionalmente, los pacientes con SII se clasifican con base en la consistencia de las evacuaciones en aquellos con predominio de diarrea (SII-D), estreñimiento (SII-E) y mixtos (SII-M), o que alternan entre diarrea y estreñimiento y un grupo que no puede clasificarse en ninguno de los anteriores, denominado no clasificable (SII-NC). Esta división depende del umbral de 25% en la consistencia según la Escala de Bristol

(8) (figura 1). Dicha escala se relaciona con el tránsito colónico e incluye 7 tipos de heces: Tipo 1. Heces en escíbalos, caprinas o bolas duras separadas como avellanas. Tipo 2: Caprinas, pero apelotonadas. Tipo 3: Como una salchicha con grietas en la superficie. Tipo 4: Como una salchicha con superficie lisa y blanda. Tipo 5: Fragmentos blandos con bordes recortados bien definidos. Tipo 6: Fragmentos blandos y pastosos con bordes lisos. Tipo 7: Completamente líquidas. Es de aclarar que el término alternante sólo se utiliza cuando en el seguimiento a un año se observa el cambio de estreñimiento a diarrea o viceversa (8).

Hay que agregar que los pacientes con SII pueden presentar síntomas extraintestinales y comorbilidad con otros trastornos funcionales no digestivos, como es el caso de la fibromialgia y/o comorbilidades psicológicas como ansiedad y depresión. De hecho, Roma ha determinado que la gravedad del SII es un compuesto biopsicosocial que incluye síntomas gastrointestinales y extraintestinales, grado de incapacidad y percepción y conducta de enfermedad. En los casos más graves hay mayor influencia de factores del sistema nervioso central con mayores alteraciones psicológicas, comorbilidades y menor adaptación a la enfermedad. En contraste, en los casos más leves predominan los factores viscerales periféricos (por ejemplo, alteraciones de la motilidad, permeabilidad, inmunidad, disbiosis). Roma ha considerado que 40% presenta SII Leve, 35% moderado y 25% grave (12).

**Figura 1. Forma y consistencia de las evacuaciones de acuerdo con la Escala de Bristol para clasificar el subtipo de SII**



Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simrén M, Spiller R. Bowel Disorders. In: Drossman DA, Chang LC, W Kellow J, Tack J, Whitehead WE. The Rome IV Committees, eds. Rome IV functional gastrointestinal disorders –disorders of gut-brain interaction. Volume II. Raleigh, NC: TheRome Foundation 2016:967-1057. (Reproducido con permiso de la Fundación de Roma. Copyright 2016. Rome Foundation, Inc. Todos los derechos reservados).

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y BIOMARCADORES

Una historia clínica completa permite excluir la mayoría de las enfermedades orgánicas que se presentan con síntomas similares al SII. El examen físico es muy inespecífico y generalmente es normal, excepto por la presencia de dolor abdominal a la palpación del marco cólico en un subgrupo de pacientes. La presencia de signos de alarma tales como anemia, pérdida de peso, sangrado gastrointestinal, masa palpable, historia familiar de cáncer o de enfermedad inflamatoria intestinal, deben hacer descartar enfermedad orgánica (8). Si bien el examen físico tiene poca especificidad en el SII, se debe tener cuidado de evitar investigaciones innecesarias que sólo incrementan la ansiedad de los pacientes ante la presencia de resultados negativos. Se recomienda la realización de exámenes diagnósticos mínimos. Éstos incluyen biometría hemática y velocidad de sedimentación globular para descartar anemia o enfermedades inflamatorias; química sanguínea completa y examen general de orina, función tiroidea, coproparasitoscópicos seriados y sangre oculta en heces para descartar enfermedades infecciosas y sangrado gastrointestinal. Para excluir lesiones estructurales del colon en pacientes con síntomas leves o en aquellos menores de 50 años, se recomienda colon por enema y rectosigmoidoscopía flexible. En mayores de 50 años o en aquellos con cambios en el patrón de los síntomas se recomienda colonoscopía. Estudios de seguimiento de hasta nueve años han demostrado que si el diagnóstico se ha realizado de manera correcta con los criterios positivos y estudios diagnósticos mínimos, menos de 5% de los pacientes presentará otras patologías que expliquen los síntomas, tales como cáncer (8, 13).

En un estudio donde se evaluó la probabilidad pre-test de tener enfermedades orgánicas como enfermedad inflamatoria intestinal, disfunción tiroidea y malabsorción de lactosa, es similar al de la población general, por lo cual no se justifica su investigación. La probabilidad pre-test de tener cáncer de colon fue menor que la frecuencia en la población abierta, por lo que no se justifica su investigación en ausencia de signos de alarma. En cambio, la mayor probabilidad pre-test de enfermedad celíaca en pacientes con SII-D, la cual ha sido reportada de 4.67% en comparación con 0.25-0.5% en la población general, ha sido la razón de recomendar descartar ésta en países con alta prevalencia, quizás por encima de 1% en la población general. En México, la prevalencia de enfermedad celíaca es de aproximadamente 0.99% y cada vez se registran más casos, por lo cual se requiere de estudios para determinar si se justifica el tamizaje en pacientes con síntomas de SII-D en el país. Quizás en pacientes con síntomas relacionados con el consumo de trigo, historia familiar o sin respuesta al tratamiento, sí se debe descartar enfermedad celíaca (8, 13-14).

En los últimos años ha habido una actividad intensa en la investigación para determinar la presencia de biomarcadores para el SII y otros TIIC. Los biomarcadores son indicadores de un estado fisiológico o patológico que puede ser valorado y/o medido de manera objetiva. Lo ideal es que tengan alta sensibilidad y especificidad. Los bio-

marcadores permiten un diagnóstico confiable, discriminan diferentes TIIC entre sí, discriminan un TIIC de un trastorno orgánico, son potenciales variables de desenlace en estudios clínicos, y pueden predecir la historia natural y la respuesta a tratamientos (15). En la actualidad, existen varios biomarcadores que se utilizan para "excluir" otras enfermedades que pueden manifestarse como SII, por ejemplo, anti-transglutaminas para enfermedad celíaca; proteína C reactiva (PCR) y calprotectina fecal para EI. En un metaanálisis se analizó la utilidad de biomarcadores inflamatorios para EI como Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), PCR, Calprotectina y Lactoferrina Fecal y sólo se incluyeron estudios que reportaron medias e IC95% (16). Se determinó que la VSG no permite diferenciar EI de SII; una PCR  $\leq 0.5$  mg/dl prácticamente excluye EI, ya que estos pacientes presentan por lo menos 1.0 mg/dl; y una calprotectina fecal  $>40$  µg/g es indicativa de EI y la probabilidad incrementa exponencialmente conforme se elevan los valores, sin bien valores bajos ( $\leq 40$  µg/g) se pueden encontrar en SII. Finalmente, la lactoferrina no sirve para excluir SII, ya que también parece encontrarse elevada en SII y sería mejor predictor de SII que de EI (16). Lo ideal es contar con biomarcadores que permitan "incluir" o confirmar el diagnóstico de SII. Lo nuevo en este aspecto es la reciente validación de Anti-CdtB/Anti-Vinculina para SII-D y SII-Mixto (6). Estos anticuerpos surgen bacterias relacionadas con el SII-post infeccioso como *C. jejuni*, *Salmonella spp.*, *E. coli* y *Shigella*, que portan la toxina de distensión citoletal (CdtB). Ésta es una toxina heterotrimérica (A, B, C) cuya subunidad activa es la B. En un modelo validado de ratas con SII-like posterior a infección por *C. jejuni*, se observó una reducción significativa en las Células Intersticiales de Cajal (CIC) y reacción cruzada del Anti-CdtB contra la vinculina, una proteína presente en las CIC y en células mientéricas. Además, la vinculina está relacionada con la fijación de los filamentos de actina con cadherina, necesaria para la contracción adecuada del músculo liso intestinal y, por ende, con una motilidad normal (17). En estos modelos se desarrolló sobre población bacteriana del intestino delgado en probable relación con la pérdida de vinculina y las CIC, lo cual puede llevar a una reducción en la motilidad. Los niveles circulantes de Anti-CdtB/Anti-Vinculina en pacientes con SII-Roma III comparados con EI, celíacos y controles sanos, demostraron que discriminaban SII de EI con una sensibilidad de 83.8% y una especificidad de 91.6%, cuando se utiliza una densidad óptica  $\geq 2.80$  para Anti-CdtB y  $\geq 1.68$  para Anti-Vinculina. Con la presencia positiva de cualquiera de los dos anticuerpos se confirma el diagnóstico de SII-D (6). En nuestra experiencia clínica en México hemos observado que dichos anticuerpos se presentan sólo en pacientes con diarrea asociada al SII con una frecuencia de 59% (18). Además, en un modelo económico utilizando dichos anticuerpos como primera línea en el estudio de pacientes con SII-D, el ahorro económico en práctica privada es de 16% y hasta 25% (19).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de Roma II, III y IV para el SII**

Roma II	Roma III	Roma IV
<p>Al menos 12 semanas o más, no necesariamente consecutivas durante los 12 meses previos de malestar o dolor abdominal que tiene dos de las siguientes tres características:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mejora con las evacuaciones</li> <li>2. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las evacuaciones</li> <li>3. Inicio asociado con un cambio en la forma (apariencia) de las evacuaciones</li> </ol>	<p>Dolor o malestar abdominal por lo menos 3 días al mes durante los 3 meses previos asociado con dos o más de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mejora con las evacuaciones</li> <li>2. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las evacuaciones</li> <li>3. Inicio asociado con un cambio en la forma (apariencia) de las evacuaciones</li> </ol>	<p>Dolor abdominal recurrente por lo menos 1 día a la semana en promedio en los últimos 3 meses, asociado con dos o más de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Relacionado con las evacuaciones (aumenta o mejora)</li> <li>2. Asociado con un cambio en la frecuencia de las evacuaciones</li> <li>3. Inicio asociado con un cambio en la forma (apariencia) de las evacuaciones</li> </ol>
<p><i>En ausencia de anormalidades estructurales o metabólicas que explique los síntomas.</i></p>	<p><i>Los criterios deben llenarse durante los 3 meses previos con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.</i>  <i>*Malestar se refiere a una sensación incómoda no descrita como dolor.</i></p>	<p><i>Los criterios deben llenarse durante los 3 meses previos con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.</i></p>

Nótese la diferencia en el marco de tiempo y la frecuencia de los síntomas requeridos entre Roma II a Roma IV, la eliminación de "malestar" en Roma IV y la diferencia en la relación del dolor abdominal con las evacuaciones, que en Roma IV puede mejorar o aumentar. Los cambios introducidos en Roma IV se basan en una encuesta normativa que se realizó para determinar la frecuencia de los síntomas en la población general y se utilizó el percentil 90 para determinar el punto de corte entre sanos (normalidad) y pacientes con SII (9).

## PSICOMARCADORES

Recientemente, Laird y Lackner han revisado el papel del tamizaje para factores psicosociales en pacientes con SII que consultan al gastroenterólogo, considerando que estos factores desempeñan un papel importante tanto en el inicio como en la expresión de este trastorno (20). La respuesta a tratamientos convencionales se ve limitada en pacientes con síntomas graves o problemas psicosociales significativos. Por tanto, el cribado sistemático para factores psicosociales en pacientes con SII que asisten a una consulta de gastroenterología puede ser útil para identificar a aquellos con menor probabilidad de responder al tratamiento convencional (20). Esto generalmente se reserva para pacientes que consultan a niveles terciarios de atención, ya que son los que presentan la mayor prevalencia y gravedad de alteraciones

conductuales y psicológicas y quienes tienen el mayor compromiso en la calidad de vida y en su desempeño diario (12). Con base en la presencia de signos de alarma, llamadas “banderas rojas” para señalar la presencia de signos que deben alertar sobre la posibilidad de organicidad, se ha acuñado la expresión “banderas amarillas” para denominar los factores psicosociales que pueden asociarse a una pobre respuesta al tratamiento convencional (21). Por lo anterior, Laird y Lackner recomiendan una serie de instrumentos para ser utilizados en la práctica del gastroenterólogo que sirven para valorar aspectos psicosociales relacionados con el desenlace clínico de los pacientes (20) (tabla 2).

**Tabla 2. Instrumentos para tamizaje de factores psicosociales relacionados con el desenlace del SII**

Banderas Amarillas	Instrumentos de Evaluación
Dolor Abdominal	Escala Numérica Indice de Dolor Abdominal
Ansiedad	PROMIS Ansiedad SF (Versión Acortada) Escala GAD-7 (Trastorno por Ansiedad Generalizada)
Depresión	PROMIS Depresión SF (Versión Acortada) CES-D (Centro para Estudios Epidemiológicos de Depresión) PHQ (Cuestionario de Salud de los Pacientes)
Trauma	SPAN (Derivada de la Escala de Trauma de Davidson)
Maladaptación	CSQ (Cuestionario de Estrategias de Adaptación, Subescala de Catastrofismo)
Interferencia con Actividades Cotidianas	Días Saludables PROMIS Interferencia SF (Versión Acortada)
Otros Factores Psicosociales	
Gravedad de los Síntomas del SII	IBS-SSS (Sistema Gravedad de Síntomas del SII) GSR (Escala de Síntomas Gastrointestinales) Escala de Gravedad de Síntomas GI de UCLA
Mecanismos de Adaptación	PROMIS Manejo de los Síntomas SF (Versión Acortada)
Ansiedad GI Específica	VSI (Indice de Sensibilidad Visceral)
Calidad de Vida	IBS QoL (Calidad de Vida del Síndrome de Intestino Irritable)

En la columna de la izquierda se describen las “banderas amarillas” para denominar los factores psicosociales que pueden asociarse a una pobre respuesta al tratamiento convencional y a la derecha los instrumentos de tamizaje para los factores psicosociales que pueden explicar estos signos. PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System. Reproducido de NeuroGastroLatam Rev. 2017;1:144-5521 con autorización de Publicidad Permanyer SL.

## DIAGNÓSTICO BASADO EN SÍNTOMAS, BIOMARCADORES O PSICOMARCADORES

Debido a que el SII es un trastorno complejo, Sood y cols. llevaron a cabo una revisión sistemática para determinar la exactitud diagnóstica de los criterios basados en síntomas, biomarcadores, psicomarcadores o la combinación de todos, analizando 22 estudios con 7,106 pacientes (22). Se encontró que el cociente de probabilidad positivo y negativo para los criterios de Roma III, los cuales eran el estándar de oro en su momento, fueron de 3.35 (IC95%: 2.97-3.79) y 0.39 (IC95%: 0.34-0.46), respectivamente. Once biomarcadores analizados no fueron mejores que los criterios basados en síntomas y sólo un psicomarcador, el PHQ-12 (Patient Health Questionnaire/Cuestionario de salud del Paciente-12, donde se han eliminados tres preguntas gastrointestinales específicas) mostró buen resultado. En términos de cociente de probabilidad positiva, la combinación de calprotectina fecal, permeabilidad del intestino delgado y los criterios de Roma I mostraron el mejor resultado (26.4; 95% CI: 11.4-61.9); y en términos de cociente negativo, el mejor resultado lo presentó un panel de 34 biomarcadores séricos y psicomarcadores (0.18; IC95%: 0.12-0.25) (21). Estos biomarcadores resultan costosos y poco prácticos para aplicar en la clínica. Es de anotar, además, que al momento de la publicación de este estudio, no se contaba con los criterios de Roma IV ni con anti-CdtB/anti-Vinculina.

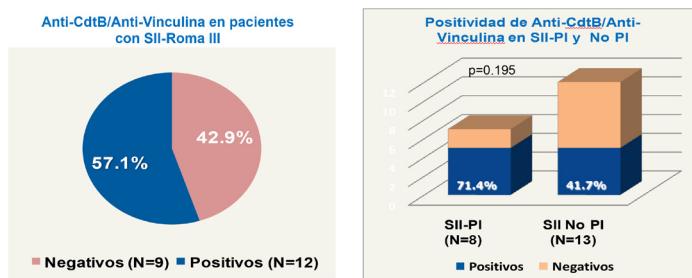
## PERFIL CLÍNICO MULTIDIMENSIONAL (PCMD)

Para integrar todo lo anterior, la Fundación de Roma ha publicado el PCMD, que integra cinco categorías del diagnóstico de los TIIC con el objeto de capturar todas las dimensiones que intervienen en la manifestación clínica de trastorno funcional en cada paciente en particular y poder formular un tratamiento individualizado (7). Éste es el primer intento de una medicina personalizada en los TFGI/TIIC y ha sido actualizado con respecto a los criterios de Roma IV (23). Las categorías del PCMD para el SII incluyen: A. Diagnóstico Categórico: Criterios de Roma IV para SII; B. Modificadores Clínicos: Predominio de D, E, M; Post-Infección (SII-PI), Sensibilidad al Gluten, Sensibilidad a FODMAP (Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polioles Fermentables); C. Impacto de la gravedad de los síntomas según la auto-percepción del paciente: Ninguno, Leve, Moderado o Grave, según la pregunta: En general, ¿qué tanto interfieren sus síntomas actuales con su vida diaria (trabajo, escuela, actividades sociales, cuidado personal, capacidad de concentración y rendimiento?); D. Modificadores y comorbilidades psicosociales: puede ser categórica (DSM), Dimensional (HAD, signos de alarma según Roma), Reportado por el paciente (Historia de abuso físico o sexual); Modificadores fisiológicos y Biomarcadores de relevancia que incrementan la comprensión del diagnóstico: Motilidad (Tránsito intestinal acelerado en un paciente con SII-D); Anti-CdtB/Anti-Vinculina (origen Post Infección o autoinmune del SII) (23). Cada vez que se establece el diagnóstico de un

paciente, se deben integrar las cinco categorías para poder formular un tratamiento personalizado. Por ejemplo: Paciente con SII-D según Roma IV; PI (Posterior a una enteritis por *C. jejuni*); Moderado (le impide disfrutar de sus actividades sociales y le limita el trabajo); Depresión por los síntomas; Anti-CdtB/Anti-Vinculina positivo.

Figura 2. Positividad de Anti-CdtB/Anti-Vinculina en una serie de pacientes con SII en México

## CONCLUSIONES



En el pie de la izquierda se representa la prevalencia de positividad de Anti-CdtB y/o Anti-Vinculina en pacientes con diarrea asociada al Síndrome de Intestino Irritable (con predominio de diarrea: SII-D y/o mixto: SII-M). En la derecha, la positividad de los biomarcadores en pacientes con SII-Post Infeccioso (SII-PI) y sin este antecedente, mostrando que no hubo diferencias significativas en la prevalencia de los anticuerpos entre los dos (18).

Los criterios de Roma siguen siendo el estándar diagnóstico para el SII. El PCMD integra cinco categorías que incluyen factores psicosociales y biomarcadores para excluir enfermedades orgánicas con manifestaciones similares al SII y para confirmar el diagnóstico basado en síntomas-criterios clínicos, cuando se encuentren disponibles. Todos éstos ayudan a individualizar el diagnóstico y formular un tratamiento personalizado del Síndrome de Intestino Irritable.

## REFERENCIAS

1. Drossman DA. History of Functional Gastrointestinal Symptoms and Disorders and Chronicle of the Rome Foundation. In: Drossman DE, Chang L, Chey W, Kellow J, Tack J, Whitehead WE, The Rome IV Committees, eds. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Volume I. Raleigh-NC: The Rome Foundation, 2016:549-576.
2. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262-1279.
3. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23:151-163.
4. Tack J, Drossman DA. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:e13053.
5. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, Murphy TB, Naliboff BD, Levy RL. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355-67.
6. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, Marsh E, Lembo A, Mirocha J, Leffler DA, Marsh Z, Weitsman S, Chua KS, Barlow GM, Bortey E, Forbes W, Yu A, Chang C. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One.* 2015;10:e0126438.
7. Drossman DA, Guest Ed, Azpiroz F, Chang L, Chey WD, Drossman DA, Kellow JE, Schmulson MJ, Simren M, Spiller R, Tack J, Whitehead WE. Multi-Dimensional Clinical Profile (MDCP) for the Functional Gastrointestinal Disorders. 1st ed. Raleigh, NC: The Rome Foundation 2015.
8. Mearin F, Lacy BE, Chang L et al. Bowel Disorders. In: Drossman DA, Chang LC, W., Kellow J, Tack J, Whitehead WE, and the Rome IV Committees, eds. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders—Disorders of Gut-Brain Interaction. Fourth Edition, Raleigh-NC: The Rome Foundation; 2016:967-1057.
9. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, Chang L, Chey W, Crowell MD, Keefer L, Lembo AJ, Parkman HP, Rao SS, Sperber A, Spiegel B, Tack J, Vanner S, Walker, LS, Whorwell P, Yang Y. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology* 2016;150:1481-91.
10. William E. Whitehead, Olafur S. Palsson, Miranda A. van Tilburg, Magnus Simren. Mo1637 Age but Not Sex Affects the Sensitivity of the Rome IV Diagnostic Criteria for IBS. *Gastroenterology* 2016;4:S-738.

11. Sperber AD, Dumitrescu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, Hungin APS, Kang JY, Minhu C, Schmulson M, Bolotin A, Friger M, Freud T, Whitehead W. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: A Rome Foundation working team literature review. Gut. 2017;66:1075-1082.
12. Drossman DA. Functional disorders and the Rome IV process. In: Drossman DE, Chang L, Chey W, Kellow J, Tack J, Whitehead WE, The Rome IV Committees, eds. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Volume II. Raleigh-NC.: The Rome Foundation, 2016:801-832.
13. López-Colombo A, Schmulson Wasserman MJ. Síndrome de Intestino Irritable. En Schmulson M, Ed. 100 Preguntas clave...en Trastornos Funcionales Gastrointestinales. Permanyer México. 2014. Capítulo 6: 43-52.
14. Olano Gossweiler C, Bustos Fernández L. Los alimentos, el eslabón perdido. Sensibilidad al gluten, FODMAP y más... En Schmulson M, Ed. 100 Preguntas clave...en Trastornos Funcionales Gastrointestinales. Permanyer México. 2014. Capítulo 10: 79-86.
15. Spiegel B, Irvin JE, Tack J, Crowell MD, Gwee K-A, Ke M, Schmulson MJ, Whitehead WE. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. In: Drossman DE, Chang L, Chey W, Kellow J, Tack J, Whitehead WE, The Rome IV Committees, eds. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Volume II. Raleigh-NC.: The Rome Foundation, 2016:1373-1444.
16. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol. 2015;110:444-54.
17. Pimentel M, Morales W, Pokkunuri V, Brikos C, Kim SM, Kim SE, Triantafyllou K, Weitsman S, Marsh Z, Marsh E, Chua KS, Srinivasan S, Barlow GM, Chang C. Autoimmunity links vinculin to the pathophysiology of chronic functional bowel changes following *Campylobacter jejuni* infection in a rat model. Dig Dis Sci. 2015;60:1195-205.
18. Schmulson M, Balbuena R, Corona de Law C. Clinical experience with the use of anti-CdtB and anti-vinculin antibodies in patients with diarrhea in Mexico. Rev Gastroenterol Mex. 2016;81:236-9.

19. Schmulson MJ, Castillo Barradas M, Pimentel M, Magar R, Purdy C. Impact of a novel IBS diagnostic blood panel for Mexico: Cost implications to the Mexican private practice for diarrhea predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). *Value Health.* 2015;18:A350.
20. Laird KT, Lackner JM. Screening for psychosocial factors in patients with irritable bowel syndrome. *NeuroGastroLatam Rev.* 2017;1:144-55.
21. Lackner JM, Gudleski GD, Haroon M et al. Proactive Screening for Psychosocial Risk Factors in Moderate to Severe Patients with Irritable Bowel Syndrome: The Predictive Validity of the Rome III Psychosocial Alarm Questionnaire. *Neuroenterology* 2012;1:1-7.
22. Sood R, Gracie DJ, Law GR, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: The accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:491-503.
23. Drossman DA, Senior Ed, Chang L, Chey WD, Kellow JE, Tack J, Whitehead WE, Eds. *Rome IV Multidimensional Clinical Profile for the Functional Gastrointestinal Disorders.* Second Edition. Raleigh-NC: The Rome Foundation, 2016.

# TRATAMIENTOS EMERGENTES EN SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Dra. Mónica R. Zavala Solares  
Dr. Jorge Meléndez Andrade

Unidad de Motilidad Gastrointestinal. Servicio de Gastroenterología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional del tracto gastrointestinal que está caracterizado por dolor o malestar abdominal que se asocia a cambios en el hábito intestinal durante al menos 6 meses (1). El diagnóstico final del SII se basa en la exclusión de enfermedades orgánicas que explicarían los síntomas y la ausencia de anomalías endoscópicas.

Roma IV lo define por dolor abdominal recurrente al menos 1 día por semana en promedio, durante los últimos 3 meses, que se asocia con 2 o más de los siguientes síntomas: dolor abdominal relacionado con la defecación, cambio en la frecuencia intestinal y cambio en la forma de las heces.

Hasta el momento, no existe un medicamento específico para el tratamiento del SII debido a que no hay una causa que explique toda la sintomatología que puede llegar a presentar el paciente. El tratamiento es encaminado al subtipo predominante, que puede ser estreñimiento, diarrea o mixto. En México, Valerio-Ureña J y cols. publicaron un estudio para determinar la prevalencia del síndrome de intestino irritable en población abierta de Veracruz, México. Se encuestó a individuos de 16 a 80 años mediante un cuestionario basado en los criterios de Roma II, el cual incluyó 459 individuos, obteniendo que 28.2% mostró predominio de diarrea, 50% de estreñimiento y 21.8% un patrón mixto (2, 3).

Es muy importante saber que la gama de fármacos disponibles y sus formulaciones varían en cada país y es fundamental que el médico que lo indica conozca la eficacia y seguridad del medicamento que va a elegir.

Habitualmente, se inicia el tratamiento con un antiespasmódico y un laxante o antiarrítmico, el cual dependerá del subtipo de padecimiento predominante (4). Los antiespasmódicos son un grupo de sustancias que previenen o interrumpen la contracción dolorosa e involuntaria (espasmo) del músculo liso intestinal.

Éstos se clasifican de acuerdo con su mecanismo de acción: a) agentes relajantes del músculo liso (mebeverina, trimebutina); b) anticolinérgicos (butilhioscina, hioscina,

hiosciamina, butilescopolamina, trimebutina y bromuro de cimetropio), c) agentes bloqueadores de los canales del calcio (bromuro de pinaverio, bromuro de otilonio, fenoverina, rociverina, pirenzepina, menta piperita).

Los antiespasmódicos son medicamentos capaces de regular las alteraciones de la motilidad gastrointestinal, como la defecación, dolor o malestar abdominal, con excelentes perfiles de seguridad.

Está demostrada la eficacia y seguridad de los antiespasmódicos en múltiples estudios en el tratamiento del SII, por lo cual mencionaremos los tratamientos más nuevos que están en estudio con seguridad ya demostrada en el tratamiento de este trastorno funcional. La tabla 1 resume los mecanismos de acción de cada fármaco.

**Tabla 1. Mecanismo de acción de fármacos utilizados en SII-D y SII-E**

Subtipo	Fármaco	Mecanismo de acción
SII-E	Linaclotide	Agonista de guanilato ciclasa-C (GC-C), el cual actúa en la luz intestinal, estimulando la GC-C de una manera independiente del pH
	Plecanatide	Estimula los receptores de GC-C en la mucosa gastrointestinal con la unión al receptor sensible al pH
	Lubiprostone	Estimula la secreción de cloro a través de la activación de los canales de cloro de tipo 2 (CIC-2) en el tracto gastrointestinal
	Polietilenglicol	Es un laxante osmótico con Polietilenglicol 4000
	Tenapanor	Es un inhibidor de pequeñas moléculas del intercambiador gastrointestinal de sodio / hidrógeno NHE3
SII-D	Alosetrón, Ramosetrón y Ondansetrón	Actúan sobre los receptores de serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), deben su efecto a estimulación o antagonismo

Rifaximina	Actividad antibiótica al unirse a la ARN-polimerasa bacteriana impidiendo la síntesis del ADN.
Eluxadoline	Actúa de manera local en el intestino mediante su actividad mixta en los receptores opioides: agonista de receptores $\mu$ y antagonista de receptores $\delta$ .
Colesevelam	Actúa en el sistema intestinal fijándose a los ácidos biliares producidos por el hígado y eliminando los ácidos biliares del cuerpo en las heces, evitando así que el cuerpo recicle los ácidos biliares de los intestinos de una forma normal
Asimadoline	Agonista del receptor opiáceo-kAPA
Probióticos	Inducción a pH inferior a 4, inhibición del crecimiento de bacterias patógenas, producción de ácido láctico, disminución de la permeabilidad intestinal, aumento en la actividad de la lactasa, efecto competitivo en otras bacterias patógenas

## SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE CON ESTREÑIMIENTO (SII-E)

Para los pacientes que cumplen criterios para SII-E, hay una serie de nuevas opciones en el tratamiento y otras que cuya seguridad y eficacia continúan en estudio. A continuación, detallamos los medicamentos para este subtipo:

### **Linaclotide**

Ha sido aprobada en Estados Unidos, la Unión Europea, Suiza, Canadá, México y Hong Kong (290  $\mu$ g) y Japón (500  $\mu$ g) para el tratamiento de SII-E en adultos. Debe tomarse una vez al día en una dosis de 290 $\mu$ g, 30 minutos antes de los alimentos. Es un agonista de guanilato ciclasa-C (GC-C), el cual actúa en la luz intestinal, estimulando la GC-C de una manera independiente del pH, el péptido activo se recupera en las heces, lo que hace que esté activo en todo el intestino delgado y colon: induce la secreción de líquido y acelera el tránsito intestinal.

La linaclotide demostró reducir la hipersensibilidad visceral a través de la modulación de cGMP por la inhibición directa en las fibras nerviosas aferentes, lo cual demuestra su mecanismo analgésico de acción independiente en la mejora de la función intestinal (5).

Andresen y cols. publicaron un estudio multicéntrico, no intervencional que evaluó a linaclotide en el tratamiento del SII-E en sitios especializados de gastroenterología en Alemania, los datos fueron recolectados en el transcurso de 5 visitas, aproximadamente 0, 4, 12 y 24 semanas después de comenzar el tratamiento y en la semana 5 o en el momento en que se detuvo el tratamiento. Las puntuaciones de intensidad del dolor abdominal, sensación de distensión, se redujeron en más de 50% de la visita 1 a la visita 5 ( $p <0.0001$ ). La frecuencia media de movimiento intestinal durante la semana previa a la visita de estudio aumentó significativamente en los pacientes que recibieron tratamiento con linaclotide, de 2.71 en la visita 1 a 4.38 en la visita 5 ( $p <0.0001$ ). La diarrea fue el evento adverso más común en 5.1% de los pacientes (6).

En China, Yang y cols. realizaron un ensayo fase 3, doble ciego, en pacientes con SII-E. Se les administró linaclotide 290 µg o placebo distribuidos de forma aleatoria, los resultados fueron mejoría con significancia en el dolor / malestar abdominal ( $\geq 30\%$  de disminución durante 6 a 12 semanas,  $P <0.05$ ), mejoría en los hábitos intestinales y en la frecuencia y consistencia de las heces (5). Es un medicamento recomendable para este subtipo de SII y está disponible en México.

### **Plecanatide**

Es el primer análogo de uroguanilina que estimula los receptores de GC-C en la mucosa gastrointestinal con la unión al receptor sensible al pH. Está indicado en el tratamiento de SII-E en pacientes de mayores de 18 años de edad.

Brenner y cols. presentaron un ensayo clínico fase 3 de plecanatide en SII con estreñimiento en la Semana de Enfermedades Digestivas en mayo de 2017, se discutieron dos estudios con plecanatide a dosis de 3 y 6 mg comparados con placebo por 12 semanas; hubo una mejoría clínicamente significativa en los sujetos tratados con plecanatide en el dolor abdominal y la frecuencia y consistencia de las heces. El evento adverso más común fue diarrea y no fue causa de retiro al tratamiento (7).

Shah y cols. publicaron un metaanálisis que incluyó 15 estudios tanto para estreñimiento funcional como para SII-E, 8 con linaclotide y 7 con plecanatide, se incluyeron 10,369 pacientes con SII-E, éstos recibieron dosis de linaclotide 290 µg y los de plecanatide 3 y 6 mg, la eficacia fue similar en los 2 grupos en mejoría del dolor abdominal y frecuencia de las deposiciones (8).

De acuerdo con los datos de ensayos clínicos, la única reacción adversa informada en 2% de los pacientes tratados con plecanatide y con una incidencia mayor que el placebo fue diarrea (9).

### **Lubiprostone**

Es un medicamento aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico desde el año 2006 y para el SII-E en 2008. Estimula la secreción de cloro a través de la activación de los canales de cloro de tipo 2 (ClC-2) en el tracto gastrointestinal. Esto provoca mejora en la secreción y el tránsito de los fluidos gastrointestinales y mejora los síntomas del estreñimiento. En 2 estudios fase 3, multicéntricos, doble ciego, donde se comparó lubiprostone (8 mcg) con placebo, se observó mejoría significativa en los síntomas globales de los pacientes con SII-E en comparación con placebo, beneficio que se mantuvo en las 12 semanas de tratamiento; los eventos adversos fueron similares en ambos grupos (10).

### **Polietilenglicol**

El polietilenglicol 3350 (PEG (macrogol) 3350) es un laxante osmótico ampliamente utilizado en todo el mundo para el tratamiento del SII-E en adultos y niños, se ha comprobado su eficacia y seguridad en la mejoría del estreñimiento, pero sin ser superior al placebo en lo que respecta a dolor abdominal o distensión (11).

Este medicamento es recomendable en el SII-E debido a su costo efectividad y seguridad.

### **Tenapanor**

Es un inhibidor de pequeñas moléculas del intercambiador gastrointestinal de sodio / hidrógeno NHE3. Esta proteína antiportadora se encuentra en el riñón y los intestinos, y normalmente actúa para regular los niveles de sodio absorbidos y secretados por el cuerpo.

Un ensayo de fase 2, doble ciego, con pacientes que cumplían criterios de SII-E según criterios de ROMA III, se aleatorizaron para recibir tenapanor a 5 mg, 20 mg, 50 mg 2 veces al día y placebo 2 veces al día por 12 semanas. Se presentó mejoría con significancia estadística a dosis de 50 mg en el estreñimiento y síntomas asociados que incluyen distensión y dolor en comparación con el placebo (12).

## SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE CON DIARREA

El SII-D afecta aproximadamente a 3% de la población general y representa alrededor de 20% de las visitas de gastroenterología en el Reino Unido (13); en México, es el subtipo menos frecuente.

Los receptores de serotonina han sido estudiados en el SII-D. Dentro de éstos tenemos el alosetrón, ramosetrón y ondansestrón. Los receptores de la 5-hidroxitriptamina (5 HT3) mejoran la consistencia de las heces, aumentan la absorción de líquidos mejorando la frecuencia y urgencia en el SII-D.

### Alosetrón

Está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento en mujeres con síndrome de intestino irritable subtipo de diarrea. Lacy y cols. publicaron un estudio prospectivo, multicéntrico de 12 semanas. Evaluaron a mujeres con SII-D a quienes se les administró alosetrón 0.5 mg 2 veces al día con incrementos hasta 1 mg vía oral cada 12 horas. Presentaron mejoría de más de 50% en la intensidad del dolor abdominal y la consistencia de las heces. Los eventos adversos fueron raros, pero incluyeron colitis isquémica y estreñimiento (14).

### Ramosetrón

En un metaanálisis que incluyó cuatro ensayos aleatorizados donde se comparó ramosetrón con placebo, ramosetrón demostró mejoría en los síntomas generales del SII, alivio de malestar o dolor abdominal, mejoría en los hábitos intestinales y en la consistencia de las heces con efectos beneficiosos en ambos sexos. Este tratamiento provocó heces más duras sin efectos adversos (15).

Fukudo y cols. llevaron a cabo un estudio de ramosetrón con placebo en 576 mujeres con SII-D en 70 centros gastroenterológicos en Japón donde demostró que ramosetrón 2.5 µg/ día redujo los síntomas y aumentó la consistencia de las heces y la calidad de vida (16).

El ramosetrón es eficaz con una seguridad a largo plazo para el tratamiento en adultos con síndrome de intestino irritable tipo estreñimiento.

### Ondansetrón

Ondansetrón es un agonista de la 5 HT3. Actualmente, existe evidencia de que este medicamento produce mejoría en pacientes con SII-D. Un estudio doble ciego, placebo controlado incluyó 120 pacientes que cumplían los criterios de ROMA III, se

les administró ondansetrón 4 mg, 3 veces al día y se comparó con placebo. Ondansetrón tuvo significancia estadística en la mejoría de la consistencia de las heces ( $p < 0.001$ ), en la frecuencia de la defecación ( $p = 0.002$ ) y menor distensión abdominal ( $p = 0.002$ ), sin embargo, no hubo mejoría en el dolor abdominal (13).

### Rifaximina

Rifaximina es un antibiótico oral de amplio espectro cuyo objetivo es actuar a nivel de intestino y está asociado a un riesgo de resistencia bacteriana bajo. Los 2 estudios más representativos sobre los beneficios de la rifaximina son TARGET 1 y TARGET 2. Se realizaron en pacientes con síndrome de intestino irritable sin estreñimiento que cumplían criterios de ROMA II, estudio doble ciego, placebo controlado, se aleatorizaron para recibir rifaximina a dosis de 550 mg vía oral 3 veces al día durante 2 semanas, con seguimiento durante 10 semanas sin medicamento. TARGET 1 incluyó 623 y TARGET 2 incluyó 637, el objetivo principal era aliviar los síntomas globales durante al menos 2 semanas tras concluir el tratamiento. El objetivo secundario fue comparar la mejoría de la distensión abdominal, observando alivio significativo global de los síntomas, mejora en la consistencia de las evacuaciones y percepción de la distensión. No hubo diferencias en cuanto a eventos adversos (17).

Schoenfeld y cols. publicaron un ensayo fase 3, doble ciego, placebo controlado, para evaluar la eficacia y seguridad de repetir el tratamiento con rifaximina. A los participantes se les administró rifaximina 550 mg vía oral 3 veces al día por 2 semanas y placebo. El porcentaje de respondedores fue mayor para los que recibieron rifaximina, además, se mantuvo una mejoría en la prevención de recurrencia, respuesta durable, pero sin mejoría en la consistencia de las heces (18).

Este medicamento ha demostrado ser eficaz para reducir los síntomas globales en SII-D. Con una mayor respuesta en mujeres y ancianos, su eficacia y seguridad no han sido establecidas más allá de 16 semanas.

### Ibodutan

Es un fármaco antagonista del receptor neuroquinina 2 (NK2) en el tratamiento de los pacientes con SII-D, fármacos que se han investigado en varios ensayos clínicos en los últimos años, hacen su efecto a nivel de hipercontractilidad y la hipersensibilidad del intestino.

Tack et al., en un ensayo controlado fase 2, multinacional, doble ciego, placebo controlado con 559 pacientes con SII-D según criterios de ROMA III, se administró ibudant 1 mg, 3 mg, 10 mg y placebo, observándose mejoría clínica con dosis de 10 mg y el perfil de seguridad fue similar a placebo (19).

Es un medicamento muy prometedor, pero su eficacia y seguridad a largo plazo todavía se encuentran en estudio.

### **Eluxadoline**

Medicamento aprobado por la FDA en mayo de 2015 para el tratamiento del SII-D en adultos. Actúa de manera local en el intestino mediante su actividad mixta en los receptores opioides: agonista de receptores  $\mu$  y antagonista de receptores  $\delta$ .

Tiene un efecto a nivel de la hipersensibilidad visceral, no así en la motilidad gastrointestinal. Se ha evaluado la seguridad y la tolerabilidad de eluxadoline en un estudio fase 2 y dos estudios de fase 3 (los pacientes cumplían criterios de ROMA III). En el estudio fase 2, se asignaron al azar a placebo o eluxadoline (75 o 100 mg) dos veces al día. El tratamiento fue de 26 semanas y 52 semanas. Los eventos adversos más frecuentes en los grupos placebo y eluxadoline 75 y 100 mg fueron estreñimiento y náuseas. Los eventos adversos fueron dolor abdominal agudo, elevación de aminotransferasas, pancreatitis (hallazgos que ocurrieron en pacientes sin vesícula biliar y con dosis elevada de eluxadoline) (20). Los 2 grandes estudios fase 3 han demostrado que este medicamento mejora la consistencia y la frecuencia de las deposiciones sin mejoría del dolor abdominal (21).

Recientemente, se ha publicado un estudio sobre la eficacia de eluxadoline en pacientes con tratamiento previo con loperamida y sin mejoría con dicho medicamento. Estudio fase 3, multicéntrico, doble ciego, placebo-controlado, hubo mejoría en los síntomas de SII-D como dolor abdominal y diarrea en pacientes que autoinforman el control adecuado o inadecuado de sus síntomas con un tratamiento previo con loperamida (22).

La vigilancia durante su comercialización ha identificado casos de pancreatitis graves que ocurrieron en pacientes sin vesícula biliar, por lo que eluxadoline está contraindicado en pacientes que se han sometido a colecistectomía.

### **Colesevelam**

Actúa en el sistema intestinal fijándose a los ácidos biliares producidos por el hígado y eliminando los ácidos biliares del cuerpo en las heces, evitando así que el cuerpo recicle los ácidos biliares de los intestinos de una forma normal.

Asimismo, 30-50% de los pacientes con SII-D tienen malabsorción de ácidos biliares de acuerdo con los últimos estudios realizados. Camilleri y cols. recientemente publicaron un ensayo de dosis única, no cegado, en un solo centro, con una dosis de 1,875 mg (tabletas 625 mg) por vía oral, dos veces al día, durante 10 días con excreción de ácido biliar total de 48 horas y Complemento 4 (C4) sérico en

ayuno. Se documentaron las funciones intestinales durante 8 días antes y 8 días durante el tratamiento con colesevelam. Se asoció con una excreción de ácido biliar total fecal significativamente incrementada y excreción de ácido desoxicólico, evitando la esteatorrea en pacientes con SII-D, además, aumentó la C4 sérica y mejoró la consistencia de las heces (23).

### **Asimadoline**

Es un agonista de los receptores kappa que mostró resultados positivos en un estudio fase 2 que incluyó a 600 pacientes, incluidos pacientes con los tres subtipos de SII. Los análisis de subgrupos definidos prospectivamente se realizaron por grado de dolor inicial, así como por género y subtipo IBS. Se administró asimadoline en dosis de 0.15 mg, 0.5 mg o 1.0 mg y ningún nivel de dosis se distinguió del placebo, se observó mejoría significativa con asimadoline en el dolor abdominal y la frecuencia de las deposiciones. La mejoría fue similar en ambos sexos (24).

### **Probióticos**

Los probióticos estimulan las células caliciformes para producir moco y mejoran la función de barrera intestinal, normalizan los movimientos intestinales y reducen la hipersensibilidad visceral. Varias cepas probióticas han mostrado mejoría en los síntomas en el SII. Un metaanálisis que incluyó 15 estudios elegibles, aleatorizados controlados con placebo investigó la eficacia de los probióticos en el SII. Se incluyeron 1,793 pacientes, se demostró mejoría con significancia estadística en el dolor abdominal, así como en el puntaje de síntomas globales (25).

El estudio de Bafutto y cols, en Brasil, con 53 pacientes, comparó el uso de mesalazina 800 mg/día sola o asociada con 200 mg de *Saccharomyces boulardii* por 30 días en pacientes con SII y se reportó mejoría en el dolor abdominal y evacuaciones en pacientes con terapia combinada ( $p < 0.05$ ) (26).

Chambrun y cols, evaluaron en Francia la respuesta de 200 pacientes al suministrar 500 mg de *Saccharomyces cerevisiae* o placebo por 8 semanas y concluyó que existe una leve mejoría clínica en el dolor abdominal y las molestias generales de los pacientes tratados con *Saccharomyces cerevisiae* ( $p = 0.04$ ), con adecuada tolerancia (27).

Hasta el momento, no se sabe qué cepa es la idónea para los pacientes con SII, pero en algunos países como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e Irlanda, *Bifidobacterium infantis* 35624 es en el que mejor evidencia se ha encontrado (25).

Los probióticos se pueden considerar para aliviar los síntomas globales, la distensión y la flatulencia en pacientes con síndrome de intestino irritable.

## Aceite de menta

Es un carminativo natural que causa relajación del músculo liso gastrointestinal a través del bloqueo de los canales de calcio. Se ha evaluado su seguridad y eficacia en varios estudios de SII, pero han sido ensayos de pequeño tamaño y con poco poder estadístico.

Un ensayo controlado con placebo con duración de 2 semanas evaluó a 726 pacientes donde el aceite de menta tuvo significancia en la mejoría global de los síntomas y del dolor abdominal. Estos pacientes fueron más propensos a presentar un evento adverso leve comparado con placebo, tiene mayor eficacia y seguridad a corto plazo y hacen falta estudios a largo plazo (28).

El SII es una enfermedad frecuente en la atención médica, con la presencia de gran cantidad de síntomas que afectan la calidad de vida de quien lo padece. El medicamento de elección para su tratamiento va a depender de la disponibilidad de cada país y de la experiencia del médico con éstos, teniendo en cuenta sus eventos adversos.

## REFERENCIAS

1. Song KH, Jung HK, Kim HJ, Koo HS, Kwon YH, Shin HD et al. Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome in Korea, 2017 Revised Edition. *J Neurolgastroenterol Motil* 2018;24:197-215.
2. J. Valerio-Ureña FV-F, A. Jiménez-Pineda, LF. Cortázar-Benítez, AA. Azamar-Jácome, ME. Duarte-Velázquez, V. Torres-Medina. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población abierta de la ciudad de Veracruz, México. 2010;75:5.
3. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chavez ME, Bielsa-Fernandez MV, Gomez-Escudero O, Bosques-Padilla F, Coss-Adame E et al. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:149-167.
4. Craig O. New therapies in Irritable Bowel Syndrome: what works and when. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34:50-56.
5. Yang Y, Fang J, Guo X, Dai N, Shen X, Yang Y et al. Linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation: A Phase 3 randomized trial in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:980-989.
6. Andresen V, Miehlke S, Beck E, Wiseman G, Layer P. Efficacy and tolerability of linaclotide in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation in a realworld setting - results from a German noninterventional study. *Z Gastroenterol* 2018.
7. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, Krause R, Eng P, Kirshoff R et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: Results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2018;113:735-745.

8. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:329-338.
9. Kamuda JA, Mazzola N. Plecanatide (Trulance) for Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *P T* 2018;43:207-232.
10. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:329-341.
11. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: Macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1508-1515.
12. Chey WD, Lembo AJ, Rosenbaum DP. Tenapanor Treatment of Patients With Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Trial. *Am J Gastroenterol* 2017;112:763-774.
13. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014;63:1617-1625.
14. Lacy BE, Nicandro JP, Chuang E, Earnest DL. Alosetron use in clinical practice: Significant improvement in irritable bowel syndrome symptoms evaluated using the US Food and Drug Administration composite endpoint. *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:1756284818771674.
15. Qi Q, Zhang Y, Chen F, Zuo X, Li Y. Ramosetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2018;18:5.
16. Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, Ida M, Akiko H, Nakashima Y et al. Ramo setron Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea and Improves Quality of Life in Women. *Gastroenterology* 2016;150:358-366 e358.
17. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
18. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016;151:1113-1121.
19. Tack J, Schumacher K, Tonini G, Scartoni S, Capriati A, Maggi CA et al. The neuropeptide-2 receptor antagonist ibudantim improves overall symptoms, abdominal pain and stool pattern in female patients in a phase II study of diarrhoea-predominant IBS. *Gut* 2017;66:1403-1413.
20. Cash BD, Lacy BE, Schoenfeld PS, Dove LS, Covington PS. Safety of Eluxadoline in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2017;112:365-374.

21. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374:242-253.
22. Lacy BE, Chey WD, Cash BD, Lembo AJ, Dove LS, Covington PS. Eluxadoline Efficacy in IBS-D Patients Who Report Prior Loperamide Use. *Am J Gastroenterol* 2017;112:924-932.
23. Camilleri M, Acosta A, Busciglio I, Boldingh A, Dyer RB, Zinsmeister AR et al. Effect of colestevam on faecal bile acids and bowel functions in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:438-448.
24. Mangel AW, Hicks GA. Asimadoline and its potential for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A review. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:1-10.
25. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3072-3084.
26. Bafutto M, Almeida JR, Leite NV, Costa MB, Oliveira EC, Resende-Filho J. Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with mesalazine and/or *Saccharomyces boulardii*. *Arq Gastroenterol* 2013;50:304-309.
27. Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, Cazaubiel M, Pelerin F, Justen P et al. A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2015;47:119-124.
28. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:505-512.

# **USO DE PSICOFÁRMACOS EN LAS MANIFESTACIONES DIGESTIVAS Y EXTRADIGESTIVAS DE LOS TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS**

Dr. José Ramón Arellano Cano

Dr. Eduardo Rey Torres Cisneros

Servicio de Psiquiatría y Psicología. División de Medicina Interna  
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí

El trastorno digestivo funcional (TDF) es una combinación de varios síntomas gastrointestinales y extraintestinales crónicos o recurrentes, con base en el trastorno de la interacción intestino-cerebro (1). Un modelo biopsicosocial que integra factores fisiológicos y psicológicos para explicar el TDF incluye la interacción compleja entre factores como alteraciones de la modulación de la microbiota intestinal y la inmunidad de la mucosa, hipersensibilidad visceral y desregulación en la modulación de la señalización y función motora intestinal por el sistema nervioso central. Esto se traduce en motilidad gastrointestinal anormal, aumento de la sensación de dolor visceral, cambios en los niveles séricos de hormonas y péptidos gastrointestinales, aumento en el número de mastocitos en el íleon terminal y somatización de trastornos psicológicos (2, 3, 4).

## **FISIOPATOLOGÍA DEL TDF**

Gran parte de la investigación durante los últimos años se centra en los roles patogénicos de la inflamación y la alteración en la microbiota entérica (5). La interacción de éstos con alteraciones en la función sensoriomotora intestinal, la actividad del sistema nervioso autónomo, el procesamiento central del dolor y la función psicosocial explican los mecanismos fisiopatológicos propuestos que incluyen: motilidad alterada, hipersensibilidad visceral, inflamación de bajo grado, microbiota alterada, activación inmunitaria, reacciones adversas a los alimentos y alteración a nivel de sistema nervioso central (que puede estar relacionada o no con alteración psicológica). Debido a que el TDF es heterogéneo, es probable que estos factores participen en distintos grados en cada paciente (5, 6, 7).

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El TDF representa una entidad nosológica con un espectro amplio de manifestaciones clínicas caracterizadas por dolor abdominal crónico y recurrente, así como alteración de los hábitos intestinales: diarrea y constipación (8).

En pacientes con síntomas severos o refractarios, la prevalencia de un trastorno psiquiátrico es entre 42% y 61% (9, 10). Ansiedad, depresión y trastornos somatomorfos se informan en pacientes con TDF. El inicio de la enfermedad psiquiátrica a menudo es anterior o coincide con la aparición del trastorno intestinal. Se ha encontrado que existen alteraciones en el procesamiento de los síntomas viscerales en pacientes con TDF y trastorno psiquiátrico concomitante que explicaría gran parte de la hipersensibilidad visceral experimentada por quien padece esta condición (2, 9, 11).

## TRATAMIENTO

El tratamiento del TDF se basa en diversos enfoques, incluida la modificación dietética, agentes antiespasmódicos, agentes antidiarreicos, medicamentos anticonvulsivos, agentes procinéticos, *herbolaria* y agentes psicofarmacológicos, predominantemente los antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (12).

## PSICOFÁRMACOS

El uso de psicofármacos ha crecido significativamente, al menos uno de cada 8 pacientes con TDF recibe un antidepresivo (13). Su uso se sustenta en que, como se mencionó previamente, Roma IV considera al TDF como un trastorno de la interacción intestino-cerebro (14). También un porcentaje importante de los pacientes con TDF tiene comorbilidad psiquiátrica que responderá a la intervención psicofarmacológica. Además, se ha postulado que la depresión, la ansiedad y otras formas de angustia emocional, con una evolución crónica, conducen a una pérdida de la densidad de neuronas corticales y los psicofármacos podrían revertir este proceso a través de la neurogénesis, con un incremento en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (10, 14, 15).

Los psicofármacos se usan para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y no psiquiátricos, con eficacia en el alivio de dolor (visceral/neuropático) crónico y mejoría de trastornos funcionales, entre ellos el digestivo. Metaanálisis han demostrado que éstos pueden reducir los síntomas con un beneficio clínicamente importante en el TDF. *Se ha observado que el efecto analgésico es independiente del efecto antidepresivo, y está escrito que la analgesia típicamente ocurre antes que la mejoría de las alteraciones en el estado de ánimo o la ansiedad.* El número necesario a tratar es de 3 para tener una probabilidad importante de mejorar, razón por la cual, agregado a su mecanismo de acción, son un componente casi indispensable en el manejo del TEF (9, 12, 16, 17).

## ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Los ATC son efectivos en el tratamiento del dolor visceral, y su uso en el TDF parece ser eficaz. En diversos ensayos, los ATC fueron más efectivos que los ISRS en la reducción del dolor. Algunos autores los consideraban los fármacos más efectivos en el tratamiento del TDF. Los ATC mejoran la diarrea al ralentizar el tránsito intestinal (14, 18, 19). Se ha evaluado el uso de amitriptilina, desipramina, doxepina, clomipramina, trimipramina y mianserina contra placebo, con un OR para la mejoría con antidepresivos de 4.2 (IC 95%: 2.3 – 7.9), y un número necesario a tratar de 3 (IC 95%: 2.1 – 6.5) (12). En un metaanálisis reciente se analizaron los datos de más de 1,000 pacientes tratados con antidepresivos, en el grupo tratado con ATC 57% de los pacientes tuvo mejoría contra 36% en el grupo placebo, con un número necesario a tratar de 4 (20).

En aquellos pacientes en que el TDF cursa con predominio de diarrea la respuesta al ATC es evidente, y se explica por su acción anticolinérgica. La inhibición del receptor H1 beneficia a aquellos pacientes con insomnio, por lo que las dosis nocturnas se recomiendan. Sin embargo, pueden ocurrir efectos secundarios (hipotensión postural, sedación, y en dosis altas la presencia de arritmias) hasta en 31% de los pacientes. Amitriptilina e imipramina presentan más efectos adversos por su mayor antagonismo colinérgico, adrenérgico e histamínico, lo que entorpece y puede exacerbar los síntomas del TDF. Los ATC deben evitarse en pacientes con cardiopatía isquémica, bloqueo de rama izquierda, bloqueo bifascicular o en aquellos con un intervalo QT prolongado. Se recomienda un electrocardiograma previo al inicio de un ATC (9, 14, 20).

Se han publicado numerosos estudios acerca de su eficacia, tanto con dosis bajas como dosis altas, por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas de ATC. Se puede comenzar con 25 mg/d, si después de una semana el paciente tolera bien, puede aumentarse a 50-100 mg/d (9,14).

- Amitriptilina de 25 a 150 mg/d
- Desipramina de 25 a 150 mg/d
- Imipramina de 25 a 150 mg/d
- Nortriptilina de 25 a 150 mg/d

## INHIBidores SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA (ISRS)

Aquellos pacientes con TDF que ya reciben un ATC, con dolor persistente y predominio de síntomas de ansiedad, como trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, fobias y trastorno de somatización, pueden beneficiarse del uso de ISRS. Cuando el predominio de los síntomas es el dolor, de primera elección sería un ATC o un inhibidor dual (IRSN). Sin embargo, se han producido resultados contradictorios con el uso de éstos (14, 19).

En estudios pequeños se reporta efectividad usando sertralina, paroxetina y citalopram. En un metaanálisis se encontró que la mejoría ocurrió en 55% de los pacientes tratados con ISRS, contra 33% de los pacientes tratados con placebo (14, 20). En un ensayo en el que se evalúo un curso de 6 semanas con fluoxetina 20 mg/d contra placebo en 40 pacientes con TDF, la fluoxetina redujo significativamente el número de pacientes que informaron dolor abdominal significativo en un subgrupo de pacientes con TDF y considerados hipersensibles. No se reportó mejoría en otros síntomas digestivos (21). En otro grupo de pacientes con TDF tratados con una dieta alta en fibra (25 gr de fibra al día), sólo 26% consideró que su condición había mejorado. El resto de pacientes fue asignado al azar a recibir paroxetina contra placebo, en los resultados se informó que 63% de los pacientes tratados con paroxetina refería una mejora importante en su padecimiento, contra 26% de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0.001$ ) (22).

Los ISRS mejoran el estreñimiento al acelerar el tránsito intestinal, por lo que puede presentarse diarrea como efecto adverso. Las interacciones farmacológicas deben tomarse en cuenta al elegir entre los ISRS, así como el riesgo de síndrome de discontinuación de ISRS. Fluoxetina y paroxetina tienen un mayor riesgo de interacción farmacológica (14, 20, 23). Se recomienda iniciar con la mitad de la dosis habitual al utilizar por primera vez el ISRS. La dosis se puede aumentar a la habitual/terapéutica después de una semana, aunque el beneficio puede tardar hasta 3-4 semanas en presentarse.

- Citalopram de 10 a 40 mg/d
- Escitalopram de 5 a 20 mg/d
- Fluoxetina de 10 a 40 mg/d
- Paroxetina de 10 a 40 mg/d
- Sertralina de 50 a 150 mg/d

Escitalopram puede ser el ISRS preferido debido a su perfil de tolerancia y menor cantidad de interacciones farmacológicas, siendo citalopram la alternativa (24).

### **INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)**

Los IRSN son psicofármacos indicados en el tratamiento de neuropatía diabética, fibromialgia y dolor musculoesquelético crónico. En los pacientes con TDF y predominio de dolor, el uso de IRSN tiene menos efectos secundarios que los ATC, por lo que pueden ser de elección en aquellos pacientes con intolerancia al ATC. Duloxetina a dosis de 60 mg/d ha demostrado ser efectivo para controlar dolor y disminuir la diarrea, aunque el estreñimiento puede impactar en la calidad de vida. También la presencia de náuseas es un efecto adverso importante, sobre todo con venlafaxina (14, 25, 26).

- Duloxetina de 30 a 90 mg/d
- Milnacipram de 50 a 100 mg/d
- Venlafaxina de 75 a 225 mg/d

## ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Hasta el momento, no existe la aprobación de alguna indicación por autoridades sanitarias regulatorias del uso de neurolépticos para el Síndrome de Intestino Irritable, de esta manera, su uso se recomienda de acuerdo con la evidencia aportada por expertos en la materia en diferentes tipos de investigación clínica.

Los antipsicóticos tienen una farmacodinamia incidente en el bloqueo de la acción dopaminérgica y de glutamato, así como la inhibición de la recaptura de serotonina y norepinefrina, además del agonismo sobre receptores de acetilcolina e histamina.

Por tanto, el impacto sobre la patología digestiva funcional radica en la interfaz neuroendocrinoinmunológica con una regulación de la producción de factores neurotróficos, la estabilización de interleucinas proinflamatorias, y la recuperación de las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal.

Directamente sobre el tracto gastrointestinal tiene una acción de modificar la motilidad mediante contracción por sus efectos anticolinérgicos, antidopaminérgicos, antihistamínicos y el agonismo de receptores 5HT1A. Asimismo, recientes investigaciones han demostrado la regulación de la flora intestinal.

Es de interés la propiedad analgésica atribuida a la facilitación de la actividad del sistema opioide y la inhibición de autorreceptores alfa 2 presinápticos en los cordones posteriores de la médula espinal, que disminuyen los síntomas dolorosos, en especial aquellos relacionados con dolor neuropático.

Sin embargo, en la dualidad mente-cuerpo, los síntomas físicos tienen mejoría cuando los síntomas psiquiátricos se controlan o son curados. De acuerdo con esta premisa, al impactar los neurolépticos como tratamiento para depresión, ansiedad, errores de conducta y alteraciones del sueño, también disminuye la percepción y disfunción generadas por las molestias gastrointestinales.

Los antipsicóticos que han mostrado evidencia son quetiapina y olanzapina, a dosis menores que las utilizadas para los padecimientos psiquiátricos.

Es importante hacer una vigilancia estrecha de los efectos secundarios tales como somnolencia, incremento de apetito y peso y alteraciones en glucosa o lípidos (14, 27).

Es meritorio destacar que se consideran de segunda línea en el TDF.

- Aripiprazol de 2.5 a 5 mg/d
- Quetiapina de 25 a 200 mg/d
- Bexipiprazol de 1 a 1.5 mg/d
- Olanzapina de 2.5 a 10 mg/d (indicación agregada de náuseas de forma crónica).

## PSICOFÁRMACOS VARIOS

Existe poca evidencia para recomendar el uso de buspirona, trazodona y mirtazapina en los pacientes con TDF (14).

## PSICOFÁRMACOS Y EFECTOS ADVERSOS

Los principales efectos adversos incluyen: náusea y vómito, alteración en la motilidad intestinal, sedación, disfunción sexual, sangrado gastrointestinal, síndrome serotonínergico, hepatotoxicidad, y al suspender de forma abrupta (ISRS/RSN) el riesgo de síndrome de discontinuación de ISRS (14).

Existe claramente un papel para los psicofármacos en el tratamiento del TDF, pero la utilidad de éstos está limitada por los efectos adversos y tolerancia del paciente. Sin embargo, el tratamiento adecuado continúa siendo un reto debido a la comprensión insuficiente de la compleja naturaleza de estos trastornos, la falta de estudios bien diseñados y la variabilidad entre los puntos finales de eficacia del tratamiento.

## ENFOQUE DE ELECCIÓN DEL PSICOFÁRMACO

El uso de psicofármacos se recomienda en los pacientes con trastornos moderados a severos, y se indica en todos los pacientes que tengan enfermedades mentales comórbidas (4).

Antes de la prescripción resulta de utilidad hacer psicoeducación al paciente acerca de los objetivos de los psicofármacos, la duración del tratamiento, las expectativas terapéuticas y los probables efectos secundarios. Merece especial atención la explicación de las propiedades analgésicas y la acción directa sobre el tracto gastrointestinal, todo lo anterior con la finalidad de disminuir el estigma del uso de medicamentos psiquiátricos y mejorar el apego a tratamientos.

Es sugerible seguir las siguientes recomendaciones:

1. Elegir el fármaco: con base en síntomas específicos, perfil de efectos adversos, costo, experiencia previa y comorbilidad psiquiátrica.

2. Iniciar tratamiento: establecer un plan, iniciar con dosis baja, considerar medicamentos concomitantes.
3. Dosis: aumentar la dosis 25-50% por semana para lograr un efecto terapéutico con la menor dosis. Modificar dosis acorde a efectos secundarios. Seguimiento semanal y posterior cada 2 a 3 semanas. Verificar adherencia. Consultar con psiquiatría: combinación de psicofármacos si después de 6-8 semanas con dosis altas no existe mejoría.
4. La duración del tratamiento es de 6 a 12 meses con la menor dosis efectiva. En algunos pacientes puede beneficiar terapia a largo plazo. Prevenir síntomas de abstinencia.

## REFERENCIAS

1. Drossman D, Hasler W. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterol* 2016;150(6):1257-1261.
2. Stasi C, Nisita C, Cortopassi S et al. Subthreshold Psychiatric Psychopathology in Functional Gastrointestinal Disorders: Can It Be the Bridge between Gastroenterology and Psychiatry. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 1-8.
3. Vanner SJ, Meerveld BG, Mawe G et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterol* 2016;150(6):1280-1291.
4. Grover M, Drossman D. Psychotropic agents in functional gastrointestinal disorders. *Current Opinion in Pharmacology* 2008;8:715-723.
5. Chang L, Lorenzo C, Farrugia G et al. Functional Bowel Disorders: A Roadmap to Guide the Next Generation of Research. *Gastroenterol* 2018;154:723-735.
6. Tack J, Corsetti M, Camilleri M et al. Plausibility criteria for putative pathophysiological mechanisms in functional gastrointestinal disorders: A consensus of experts. *Gut* 2017;0:1-9.
7. Hasler W. Traditional Thoughts on the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40:21-43.
8. Drossman D. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterol* 2016;150(6):1262-1279.
9. Jones M, Crowell M, Olden K et al. Functional Gastrointestinal Disorders: An Update for the Psychiatrist. *Psychosomatics* 2007;48:93-102.
10. Aziz I, Palsson OS, Tornblom H et al. The prevalence and impact of overlapping Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders on Somatisation, quality of life, and healthcare utilization: Results from a three-country general population study. *Gut* 2017;66:A29-A30.
11. Lydiard R, Fossey M, Marsh W et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 1993;34(3):229-234.
12. Jackson JL, O'Malley P, Tomkins G et al. Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders with Antidepressant Medications: A Meta-Analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.

13. Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: Modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:919-933.
14. Harley-Sobin W, Heinrich TW, Drossman D. Central Neuromodulators for Treating Functional GI Disorders: A Primer. *Am J Gastroenterol* 2017; 1-10.
15. Brunoni A, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(8):1169-80.
16. Van Oudenhove L, Levy R, Crowell M et al. Bio psychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol* 2016;150:1355-1367.
17. Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK. On the anti-nociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin-reuptake inhibitor. *Brain Research* 2001;915:218-226.
18. Talley N, Locke G, Saito Y et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterol* 2015;149(2):340-349.
19. Keefer L, Drossman D, Guthrie E et al. Centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain. *Gastroenterol* 2016;150(6):1408-1419.
20. Ford A, Quigley E, Lacy B et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1350-1365.
21. 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;1:219-228.
22. Tabas G, Beaves M, Wang J. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: A double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;99:914-920.
23. Sandson N, Armstrong S, Cozza K. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics* 2005;46(5):464-494.
24. Sanchez C, Reines E, Montgomery S. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike?. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29(4):185-96.
25. Welsch P, Ücayler N, Klose P et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Online: 10.1002/14651858.CD010292.pub2
26. Chial H, Camilleri M, Ferber I et al. Effects of Venlafaxine, Buspirone, and Placebo on Colonic Sensorimotor Functions in Healthy Humans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:211-218.
27. Grover M, Dorn S, Weinland S et al. Atypical antipsychotic quetiapine in the management of severe refractory functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 2009;54(6):1284-1291.

## MEDICINA ALTERNATIVA Y COMPLEMENTARIA EN GASTROENTEROLOGÍA: REVISIÓN CRÍTICA

Dr. Paulo César Gómez Castaños<sup>1</sup>

Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán<sup>2</sup>

Dra. Martha Gabriela Rojas Loureiro<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Laboratorio de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Hospital Civil de Culiacán CIDOCS - UAS. Culiacán, Sinaloa

<sup>3</sup>IMSS Hospital General de Zona 58, León, Guanajuato

La medicina alternativa y complementaria (MAC) son un grupo de productos de uso medicinal y prácticas que no son consideradas como parte de la medicina convencional. Por lo general, la MAC se encuentra basada en ideas de prácticas ancestrales o remedios "naturales", los cuales presentan una menor frecuencia de efectos adversos en comparación con los medicamentos convencionales basados en estudios científicos (1). El Centro Nacional para la Medicina Alternativa y complementaria de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos divide a la MAC en cuatro grandes grupos; el primero es la medicina de cuerpo y mente (hipnosis, meditación, biorretroalimentación y terapia conductual cognitiva, yoga, taichí, *qi jong*). El segundo grupo es el de las prácticas basadas en la biología (prebióticos, probióticos, suplementos dietéticos, productos naturales y herbolarios). El tercer grupo son las prácticas basadas en la manipulación corporal (masajes, quiropráctica y reflexología). El cuarto grupo comprende la medicina energética (acupuntura, moxibustión, magnetoterapia, *reiki*). Es por ello que esta diversidad de alternativas terapéuticas se puede combinar para crear los llamados sistemas médicos integrales, en donde se integran varias disciplinas, con sus propios fundamentos para aplicarlos con fines terapéuticos específicos, como por ejemplo en el área de la gastroenterología.

El consumo de los diversos componentes de la MAC ha ido en aumento en la última década; de acuerdo con la National Health Interview Survey (NHIS) de Estados Unidos, en el año 2012, se estima que de los 13,505 encuestados, 42% afirmó haber utilizado MAC para el tratamiento de diversos trastornos y 3% de ellos lo usó en enfermedades gastrointestinales (dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alergias alimentarias, enfermedades hepáticas, náusea y/o vómito, úlcera péptica). De los pacientes con trastornos digestivos en tratamiento con MAC, 47% utilizó tres o más terapias de MAC distintas, de los cuales 80% refirió mejoría en cuanto a su sintomatología (2). Entre los productos o suplementos mayormente utilizados en los trastornos gastrointestinales se encuentra el aceite de pescado, prebióticos o probióticos, glucosamina, melatonina, equinácea, sólo por mencionar algunos. Las diferentes modalidades de CAM para el tratamiento de enfermedades digestivas fueron recomendadas principalmente por familiares del paciente (38%), por médicos (33%) y por amigos (30%). Es por todo ello que el estudio de estas opciones de tra-

tamiento alternativo puede proporcionarnos más información y evidencia científica para el mejor aprovechamiento y aplicación de estos recursos para la optimización de la práctica médica.

## MAC PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es uno de los principales motivos de consulta en atención médica de primer nivel, así como de los médicos especialistas a nivel mundial. En un metaanálisis en el que se revisaron estudios de varios centros de Estados Unidos y China, se evaluó la efectividad de la acupuntura en el tratamiento de la ERGE. Se analizaron 12 ensayos clínicos, en los cuales se incluyó un total de 1,235 pacientes divididos en dos grupos, en uno de ellos se administró solamente tratamiento convencional con inhibidores de bomba de protones (TC) y en el otro grupo se aplicó acupuntura manual (AM), electroacupuntura (EA) e IBP. En 6 estudios, los pacientes tratados con AM/EA combinado con TC tuvieron una mejoría global de síntomas superior en comparación con los que recibieron TC solamente (RR 1.17%, IC 95% 1.09-1.26; p= 0.03). La recurrencia sintomática fue menor en los que recibieron AM/EA en comparación con los del grupo en TC (RR 0.42, IC 95% 0.29-0.61; p= 0.001). En el resto de los ensayos clínicos no se obtuvieron resultados significativos. Por lo que este metaanálisis nos sugiere que la acupuntura en sus distintas modalidades podría ser un tratamiento efectivo y seguro para el tratamiento de la ERGE; sin embargo, el diseño metodológico y la muestra de pacientes de los ensayos clínicos es deficiente, por lo que no se puede recomendar ampliamente su utilización (3).

En otro metaanálisis se estudió el uso de la herbolaria en la ERGE. Se incluyeron 13 estudios en seres humanos, en los que se evaluó la efectividad de distintos extractos herbolarios. El mecanismo de acción de estas preparaciones consiste principalmente en el efecto antioxidante y antiinflamatorio que se ha demostrado en estudios con modelos animales en ERGE (4). La administración de jarabe de acinidol (mezcla de hierbas) durante 4 semanas en pacientes con síntomas crónicos de pirosis y regurgitación, mostró mejoría general de los síntomas en un porcentaje significativo de sujetos. El mecanismo de acción de esta mezcla es similar a los de los IBP al reducir la secreción ácida en el estómago (5). En otro ensayo clínico aleatorizado, la administración del extracto de la fruta *Myrtus communis* disminuyó los síntomas de reflujo y dispepsia reduciendo el volumen de jugo gástrico y de ácido (6). El rikkunshito es un medicamento tradicional japonés a base de una mezcla de distintas hierbas, que administrándolo junto con rabeprazol durante 4 semanas disminuye significativamente la intensidad y la frecuencia de los síntomas de ERGE (7); su probable mecanismo de acción es la disminución de los espacios intercelulares dilatados incrementando los niveles de claudina insoluble 3 NP-40 (8). En la medicina tradicional china, la administración de gránulos de tongjilang en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo (ERNE) durante 4 semanas, mejoró los síntomas y calidad

de vida en los pacientes sin efectos adversos (9). A pesar de los resultados mencionados, la evidencia continua siendo débil para la recomendación de este tipo de preparaciones para el tratamiento de pacientes con dicho padecimiento.

## MAC PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR TORÁCICO NO CARDIACO

El dolor torácico no cardiaco (DTNC) es un padecimiento frecuente y alarmante; una vez descartado el origen cardiaco, las causas esofágicas son las más habituales. La ERGE, la dismotilidad esofágica, la hipersensibilidad al reflujo y los trastornos de ansiedad se han asociado a DTNC, por lo que su tratamiento representa un desafío para el gastroenterólogo; por esta razón, se han buscado nuevas estrategias de tratamiento en los pacientes con esta patología (10). En un ensayo clínico se incluyeron 28 pacientes que se aleatorizaron para recibir hipnoterapia o terapia verbal más placebo. El grupo tratado con hipnoterapia presentó mejoría del dolor torácico ( $p= 0.008$ ) y reducción en su intensidad ( $p= 0.046$ ) en comparación con el grupo placebo, pero no hubo diferencia en cuanto a la frecuencia y el bienestar global (11). En un estudio controlado pequeño, en donde se usó la terapia cognitiva conductual (TCC) versus el tratamiento convencional, 31% de los pacientes obtuvo remisión completa de los síntomas y 34% fue respondedor parcial. También se presentó mejoría en los niveles de depresión y ansiedad (12). En otro estudio, 37 pacientes con dolor torácico no cardiaco persistente, sin ERGE, recibieron 12 sesiones de TCC; a los 3 meses, los pacientes en el grupo de TCC presentaron disminución en la frecuencia e intensidad del dolor y a los 6 meses presentaron mejoría en el aspecto físico y social. Sin embargo, los puntos débiles en este ensayo clínico fueron el gran número de pacientes que abandonaron el estudio y no se realizaron pruebas para descartar ERGE (13). En otro estudio abierto de un tratamiento psicológico (ejercicios respiratorios, educación, relajación y actividad física gradual) en 60 pacientes con DTNC, se presentó una reducción significativa ( $p <.01$ ) en los episodios de dolor torácico de 6.5 a 2.5 episodios por semana. Se obtuvo mejoría significativa en los puntajes de ansiedad y depresión ( $p <.05$ ), días de incapacidad ( $p <.0001$ ) y tolerancia al ejercicio ( $p <.05$ ) que se mantuvieron durante 6 meses. Este estudio no fue ciego y no se descartó la ERGE como causa de DTNC (14). En otro estudio se realizó tratamiento con biorretroalimentación (ejercicios diafragmáticos), técnicas de respiración, y autocontrol de estrés utilizando retroalimentación con resistencia galvánica cutánea. Esta técnica mejoró los síntomas en 5 de los 9 pacientes con DTNC funcional, pero los pacientes con pirosis funcional no obtuvieron mejoría de los síntomas (15). En un ensayo clínico controlado, 39 pacientes con DTNC funcional se aleatorizaron para recibir 20 minutos de tratamiento con Johrei (sanación con energía espiritual) durante 6 semanas; hubo reducción significativa en los puntajes de intensidad de dolor torácico ( $p <.0002$ ) en el grupo Johrei, pero no en el grupo control (20.2 vs. 23.1,  $p= NS$ ). Se requieren de más estudios que evalúen la eficacia de esta estrategia, ya que en este estudio piloto no está claro el mecanismo de acción y no se incluye tratamiento “impostor” (16). El uso de la MAC en pacientes con DTNC con

poca respuesta al tratamiento convencional puede ser de utilidad en algunos grupos de pacientes; se requieren de estudios de mejor calidad para obtener evidencia suficiente para su recomendación.

## MAC PARA EL TRATAMIENTO DE DISPEPSIA

De acuerdo con los criterios de Roma IV, la dispepsia funcional (DF) se refiere a un grupo heterogéneo de síntomas que se presentan en epigastrio en ausencia de enfermedad orgánica que pueda explicar el origen de los síntomas (17). En los últimos años se ha incrementado la cantidad de pacientes que recurren a la MAC para el tratamiento de la DF, sobre todo de aquellos que han presentado pobre respuesta al tratamiento convencional en cuanto a la mejoría de sus síntomas. Una de las opciones en MAC es el uso de la herbolaria; por ejemplo, la administración de *Mentha piperita* y *Carum carvi*, cuyo probable mecanismo de acción se da por la inhibición de la contractilidad del músculo liso solos o en combinación (18). El aceite de menta parece tener también un efecto espasmolítico en el esófago, estómago y bulbo duodenal cuando se administra por vía oral en pacientes con dispepsia (19); esto se demuestra en el más reciente ensayo clínico controlado, en el que participaron 96 pacientes con DF que fueron tratados con una combinación de aceite de menta y aceite de alcaravea (PCC; Enteroplant) o placebo durante 4 semanas. El porcentaje de intensidad del dolor epigástrico disminuyó hasta en 40% en los pacientes en quienes se administró la combinación herbolaria comparado con 22% de los que recibieron placebo (20). La capsaicina se ha utilizado tradicionalmente para tratar varios síndromes dolorosos por ser antagonista selectivo de las fibras nociceptivas (21). El polvo de pimienta roja (*Capsicum annum*) fue más efectivo que el placebo en mejorar los síntomas de dispepsia en un pequeño ensayo clínico controlado (30 participantes). Los autores suponen un mecanismo de acción en la nocicepción visceral gástrica, pero estudios posteriores no han replicado estos resultados (22). El jengibre (*Zingiber officinale*) se ha utilizado tradicionalmente en el tratamiento de la dispepsia. Recientemente, se ha investigado el efecto del jengibre en la función motosensorial gástrica en 11 pacientes con DF. En este estudio abierto, el jengibre mostró efectos prokinéticos, pero no tuvo impacto en la sensación gástrica, síntomas de dispepsia o en las hormonas y péptidos intestinales (23). Por otro lado, en un ensayo clínico doble ciego multicéntrico, 247 pacientes con DF fueron tratados con un preparado comercial de extracto de hoja de alcachofa (EHA) o placebo. Después de 6 semanas, la preparación EHA fue significativamente más efectiva en el análisis de intención a tratar, comparado con placebo en alivio de los síntomas ( $p <0.001$ ) y en mejorar el índice de calidad de vida en pacientes con DF. Llama la atención que los pacientes reportaron mejoría sintomática desde la primera semana de tratamiento con EHA (24). Finalmente, el suplemento herbolario mejor investigado para tratar la DF es el STW5, conocido como Iberogast, que es una mezcla realizada de manera empírica con varios suplementos herbolarios que se utiliza para tratar síntomas gastrointestinales en

países de idioma alemán. El Iberogast es un extracto alcohólico de 9 hierbas cuyo mecanismo de acción propuesto es el de modular la mayoría de las potenciales alteraciones en DF. En un ensayo clínico controlado, doble ciego con 315 pacientes con DF (criterios Roma II) después de un periodo de lavado de 7 días, los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con STW2 durante 8 semanas o placebo. Después de 4 y 8 semanas de tratamiento, la mejoría en el puntaje de síntomas gastrointestinales fue significativamente mayor en el grupo tratado con STW5 comparado con el grupo placebo ( $p <0.05$ ). Además, un ensayo clínico controlado doble ciego de no inferioridad ha comparado Iberogast con cisaprida en 186 individuos con DF mostrando efectos similares con ambos medicamentos (26). La efectividad del Iberogast también se ha comprobado por varios metaanálisis, el más reciente de los cuales incluye a más de 637 pacientes mostrando una diferencia de -1.1 sobre placebo, a pesar de que se encontró heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (27).

La medicina tradicional china y japonesa se ha utilizado durante siglos para tratar diversos síntomas y enfermedades, la preparación más estudiada es el tratamiento con rikkunshito, que se ha mencionado en la literatura japonesa desde el año 1500. El rikkunshito es un remedio herbolario complejo compuesto por 8 ingredientes. En un ensayo clínico multicéntrico reciente realizado en Asia en 247 pacientes con DF (Roma III) para comparar la eficacia de rikkunshito vs. placebo por 8 semanas, se registró la mejoría sintomática, así como los niveles de grelina plasmáticos antes y después del tratamiento. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes a los que se les administró rikkunshito presentó incremento en los niveles de grelina plasmática sin significancia estadística versus placebo ( $p= 0.09$ ). Por lo contrario, el dolor epigástrico mejoró significativamente en los pacientes tratados con rikkunshito comparados con los que recibieron placebo (28).

La acupuntura se ha utilizado para tratar la DF en los países de oriente durante varios milenios, sin embargo, no se ha determinado cuál es su mecanismo de acción. La práctica de la acupuntura consiste en insertar pequeñas agujas (32 a 36 gauge) en puntos del cuerpo seleccionados (acupuntos). Existen más de 300 puntos localizados en la superficie corporal. En un ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia de la acupuntura en pacientes con DF comparado con itoprida, 712 pacientes con DF fueron aleatorizados para recibir acupuntura en acupuntos específicos y no específicos versus acupuntura "impostora" y un grupo control recibió fármaco durante 4 semanas. La eficacia del tratamiento fue evaluada al final del tratamiento y en un seguimiento a 12 semanas. Todos los grupos tuvieron mejoría sintomática y en calidad de vida. La respuesta global fue significativamente mayor en el grupo que recibió acupuntura en acupuntos específicos (70.69%) que los otros grupos con menor respuesta observada en el grupo con acupuntura sham (34.75%). También la calidad de vida mejoró significativamente en el grupo con acupuntura (29). Recientemente, se realizó un estudio en el que se evaluaron las respuestas cerebrales

en DF de la acupuntura. Setenta y dos pacientes con DF se asignaron al azar para recibir acupuntura clásica o acupuntura “impostora” de 4 puntos específicos: ST34 (Liangqiu), ST36 (Zusanli), ST40 (Fenglong), and ST42 (Chongyang). Diez pacientes en cada uno de los grupos fue aleatorizado para realizar tomografía computada con emisión de positrón fluor-18 fluorodeoxiglucosa (TC-EPT) para detectar cambios en el glucometabolismo cerebral. La neuroimagen indicó que al grupo que se le practicó acupuntura mostró desactivación extensa en la actividad cerebral en comparación con los que se les proporcionó acupuntura “impostora”. Esta desactivación se asoció con mejoría de síntomas, lo que sugiere la efectividad potencial de la acupuntura en sitios específicos (30). Más recientemente, un metaanálisis concluye que “la acupuntura parece ser eficaz en aliviar los síntomas de DF y en mejorar la calidad de vida”. Cabe destacar que algunos estudios se realizaron en países de occidente y no reportan resultados positivos (31).

La hipnosis se define como un estado de conciencia alterado, diferente al dormir y el estado consciente, caracterizado por un estado de concentración máxima (32). Recientemente, en un estudio en el cual se aleatorizaron 126 pacientes con dispepsia funcional para dar terapia con hipnosis, terapia de soporte más placebo o tratamiento médico (ranitidina 300 mg/día) durante 16 semanas, durante el seguimiento a corto plazo, la hipnoterapia fue significativamente más efectiva que la terapia de soporte y el tratamiento médico en cuanto a mejoría sintomática y puntaje de calidad de vida, incluso en el seguimiento a largo plazo (33). En otro estudio se evaluó el vaciamiento gástrico mediante ultrasonido y sensaciones epigástricas en 11 sujetos sanos y 15 pacientes durante tres condiciones diferentes: a) basal, b) posterior a ingesta de cisaprida 10 mg y c) durante 90 minutos de trance hipnótico con orientación intestinal; a 8 sujetos sanos se les realizó un estudio de vaciamiento mientras escuchaban música de relajación. La hipnosis fue significativamente más efectiva que cisaprida y que la música de relajación en disminuir el tiempo de vaciamiento gástrico en los pacientes con dispepsia y en los voluntarios sanos ( $p < 0.005$ ). Los síntomas mejoraron significativamente con la hipnosis en pacientes con DF, pero no se encontró correlación con el tiempo de vaciamiento gástrico (34). Por todo esto, se requieren más ensayos clínicos controlados para recomendar la terapia de hipnosis en pacientes con dispepsia funcional.

## MAC PARA EL TRATAMIENTO DE GASTROPARESIA DIABÉTICA, NÁUSEA Y VÓMITO

La gastroparesia diabética (GPD) es un síndrome que se caracteriza por retraso en el tiempo de vaciamiento gástrico en ausencia de una obstrucción mecánica gástrica en pacientes con diabetes. Dentro de los síntomas clásicos de gastroparesia se encuentran la saciedad temprana, la sensación de plenitud posprandial, náusea y vómito. En una revisión sistemática reciente se evaluó la efectividad de la decocción de Banxiaixixin (BXXD), que es un medicamento herbolario tradicional en la medicina

China, el cual contiene 7 diferentes hierbas (*Pinellia ternata*, *Radix scutellariae*, *Rhizoma zingiberis*, *Panaxginseng*, *Radix glycyrrhizae*, *Coptischinensi*, y *Fructus jujubae*) y es ampliamente utilizada para tratar malestares intestinales en la práctica clínica en China desde hace mucho tiempo. Se incluyeron 16 ensayos clínicos controlados en los que participaron 1,302 sujetos, sin embargo, los estudios presentaban baja calidad metodológica. Los resultados mostraron que los efectos de BXXD para GPD fueron superiores al grupo control ( $n = 1302$ , RR 1.23, 95% CI 1.17 to 1.29,  $= 8.04$ ,  $< 0.00001$ ). Sin embargo, en ninguno de los estudios se dio seguimiento a largo plazo y presentaban deficiencias metodológicas, por lo que estos hallazgos deben interpretarse con precaución y no se puede recomendar ampliamente el uso de esta preparación hasta no contar con suficiente evidencia (35). En un pequeño estudio aleatorizado, en el cual se utilizó electroacupuntura en pacientes diabéticos con gastroparesia, se redujeron los síntomas de dispepsia de GPD y se aceleró el vaciamiento gástrico a sólidos (36). En un metaanálisis en el que se evaluó la efectividad de la acupuntura para el tratamiento de la gastroparesia diabética se analizaron 16 ensayos clínicos controlados en los que se encontraron altas tasas de respuesta en comparación con los grupos control (RR, 1.20 [IC 95% 1.12-1.19],  $p < 0.00001$ ), y hubo mejoría significativa en los síntomas dispépticos en comparación con el grupo control. No hubo diferencia en el vaciamiento gástrico de sólidos. La acupuntura mejoró los síntomas de náusea y vómito, pérdida de apetito y sensación de plenitud posprandial. Los resultados sugieren un efecto benéfico en los pacientes con GPD, pero por la baja calidad del diseño de los estudios, no se puede emitir una recomendación amplia (37).

#### MAC PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En los últimos años, han ido en aumento las publicaciones sobre el uso de la MAC para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. En una revisión sistemática reciente, se incluyó un total de 26 ensayos clínicos controlados y ensayos clínicos en herbolaria, por ejemplo, Con gel de aloe vera, *andrographis paniculata*, *artemisia absinthium*, preparado de cebada, *boswellia serrata*, cannabis, curcumina, aceite de onagra, *Myrrhinil intest®*, *plantago ovata*, silimarina, sophora, tormentil, zumo de trigo y ajenjo; 1 ensayo clínico controlado para *trichuris suis ovata*; 7 ensayos clínicos para intervenciones mente/cuerpo como modificaciones al estilo de vida; y 2 ensayos clínicos en acupuntura. La mejor evidencia se obtuvo del tratamiento herbolario, por ejemplo, *plantago ovata* y curcumina como tratamiento de mantenimiento en CUCI, ajenjo en EC, terapia de cuerpo/mente en CU, y acupuntura en CU y EC. La MAC puede ser efectiva para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal; sin embargo, por el escaso número de ensayos clínicos controlados y su deficiente calidad, la utilización de estas opciones terapéuticas no se recomienda ampliamente (38).

## MAC PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno digestivo más frecuentemente diagnosticado en la práctica clínica. Es un trastorno funcional caracterizado por dolor o malestar abdominal que se asocia con alteraciones del hábito intestinal y con otros síntomas gastrointestinales como distensión y sensación de inflamación abdominal, evacuación incompleta, urgencia, pavo y tenesmo. Es una condición clínica cuyos síntomas no pueden ser explicados por causas orgánicas, metabólicas ni infecciosas subyacentes (39). Los estudios controlados con acupuntura "impostora" no han demostrado beneficios sobre los síntomas del SII en estudios controlados. En pacientes con SII la aplicación de acupuntura en los puntos verdaderos no ha demostrado diferencia significativa en comparación con la aplicación de acupuntura en puntos falsos sobre la gravedad de los síntomas o la calidad de vida. Debido a la seguridad de la acupuntura y a que no contamos con tratamientos altamente efectivos para la mejoría del SII, evaluar este tratamiento es relevante. No hay una definición clara sobre lo que significa el placebo en la acupuntura (40). Con respecto a la medicina herbolaria, algunos documentos proponen que el extracto de hoja de alcachofa (ALE) es útil para curar el SII. Se realizó un estudio de supervisión posterior a la comercialización de ALE durante 6 semanas en 279 pacientes con SII. Se indicaron reducciones considerables mediante el análisis de los datos sobre la gravedad de los síntomas del SII. El informe de 96% de los pacientes que toman ALE muestra que el AEA actúa no sólo igual o mejor que algunas terapias administradas por sus síntomas, sino que también los pacientes lo toleran bien. En otra investigación se indagaron los efectos del AEA en 208 pacientes con SII con dispepsia. Después del periodo de intervención, el análisis de los datos mostró una mejora significativa en la aparición de IBS de 26.4% ( $p <0.001$ ). Se consideró un cambio significativo en los movimientos intestinales habituales autoinformados que van desde el "estreñimiento / diarrea periódica" a "normal" ( $p <0.001$ ). Se encontró una mejoría significativa en la puntuación de la calidad de vida total (QOL) en el subconjunto después del tratamiento. En un estudio, basado en los metabolitos activos, se describió la actividad antiespasmódica de ciaropicrina, como una lactona sesquiterpénica de *Cynara scolymus*, en el tratamiento del SII. Tiene un buen potencial para mejorar los síntomas del SII. La cúrcuma (*Curcuma longa*) se ha usado de manera convencional en la medicina tradicional iraní y china para la digestión, el dolor abdominal y la distensión. Miquel y cols. realizaron un estudio piloto, parcialmente ciego, aleatorizado con administración de dos dosis de extracto de cúrcuma en pacientes con SII durante 8 semanas. Aproximadamente dos tercios de todos los sujetos informaron una mejoría en los síntomas después del tratamiento, se concluyó que la curcumina tiene agentes antiinflamatorios y antioxidantes. En un artículo de revisión desarrollado por Gilani et al., éstos expusieron las bases científicas para el uso medicinal de la cúrcuma en trastornos gastrointestinales como SII, los datos sugirieron que los efectos inhibidores del extracto de cúrcuma (curcumina) están mediados principalmente por un bloqueo del canal de calcio en estados hiperactivos del intestino y las vías

respiratorias. La eficacia de la cúrcuma en el SII puede deberse a actividades antibacterianas, antiinflamatorias y espasmolíticas. *Mentha piperita* (MP) se ha utilizado durante miles de años en la medicina tradicional persa. Las evidencias para usar MP en enfermedades gastrointestinales son mayores que en otras hierbas medicinales. Varios estudios controlados han demostrado que el MP denominado aceite de menta con cubierta entérica es eficiente en el tratamiento del SII. En un estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 110 pacientes con SII, se evaluó el aceite de menta (tres a cuatro veces al día, 15-30 minutos antes de las comidas, durante 1 mes) en comparación con el placebo. Las mejorías de los síntomas fueron significativamente más altas que el grupo placebo ( $p < 0.05$ ). Por tanto, en este ensayo, el aceite de menta fue eficaz y bien tolerado. En un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo por Merat et al. en 90 pacientes con SII que tomaron una cápsula de aceite de menta de liberación retardada con recubrimiento entérico (Colpermin) o placebo tres veces al día durante 8 semanas, encontraron que la gravedad del dolor abdominal se reducía significativamente en el grupo Colpermin en comparación con los controles, y Colpermin mejoró significativamente la calidad de vida ( $p < 0.001$ ). No hubo una reacción adversa significativa. Khanna et al., al revisar 9 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de las cápsulas de aceite de menta con cubierta entérica en 726 pacientes que reportaron SII, el aceite de menta fue efectivo para controlar los síntomas del SII (5 estudios, 392 pacientes), y el dolor abdominal (5 estudios, 357 pacientes), en donde la mejoría fue significativa. Los eventos adversos de aceite de menta fueron leves y transitorios, la principal complicación fue dispepsia. El efecto farmacodinámico del aceite de menta en el SII puede deberse a a) reducción de la motilidad gástrica, b) efecto antiespasmódico en los músculos lisos debido a la interferencia del mentol con el movimiento del calcio a través de la membrana celular, c) actividades antiinflamatorias y antimicrobianas en el intestino delgado. Con base en las investigaciones, la colpermina es segura y efectiva como método terapéutico en el tratamiento del dolor abdominal o la incomodidad en el SII (41). Las terapias cognitivo conductuales también se han utilizado en pacientes con SII, sin embargo, de acuerdo con el consenso mexicano de síndrome de intestino irritable, se concluye que la terapia de relajación, la terapia conductual autoadministrada o de contacto mínimo, la terapia cognitiva conductual administrada por internet, la terapia de manejo del estrés, la terapia psicológica multicomponente por teléfono y la terapia tipo "plenitud mental" no han demostrado ser efectivas para mejorar los síntomas del SII, ya que en los metaanálisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo se encuentra una importante heterogeneidad en los resultados, el número de pacientes incluidos es pequeño y es imposible hacer estudios cegados por la naturaleza del tratamiento. Además, existe la desventaja de que en estos estudios no se reportan los efectos adversos, que potencialmente existen en cualquier tratamiento (42).

## MAC PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

El estreñimiento crónico (EC) es una condición muy frecuente que afecta a la población general y que impacta la calidad de vida de los sujetos que la padecen. El manejo de EC es variable, a menudo ineficaz y puede estar asociado con efectos secundarios adversos (43). La acupuntura es una de las terapias alternativas que se han utilizado en este trastorno, varias revisiones sistemáticas, incluido el metaanálisis, indicaron que la acupuntura para EC era efectiva y no causaba eventos adversos. La tasa global de mejoría de la acupuntura para el estreñimiento funcional crónico fue de 52%, mejorando la cantidad de evacuaciones espontáneas, dolor abdominal, dificultad de evacuación, tenesmo, defecación disinérgica, dependencia del consumo de laxantes y calidad de vida, así como puntuación de los síntomas psicológicos (44).

La tasa de mejoría global de la electroacupuntura (EA) para el estreñimiento funcional crónico fue de 54.6 a 94.4%. La EA aumentó la frecuencia de defecación semanal, disminuyó el grado de síntomas asociados a estreñimiento, así como también el grado de síntomas acompañantes y tiempo de tránsito gastrointestinal (GITT) (45). Con respecto a la herbolaria, los laxantes a base de hierbas a granel *Psyllium* y *Ficus carica* son los más usados. El efecto estimulador intestinal de *Psyllium*, mediado parcialmente por el receptor 5-HT4 (5-hidroxitriptamina 4) y la activación del receptor muscarínico aumenta la frecuencia de las evacuaciones y mejora la consistencia de las heces, pero no es efectiva en la disminución del tiempo de tránsito del colon ni en la motilidad anorrectal, aumenta el contenido de agua y el peso de las heces, provoca mayor producción total de heces y puntajes de rangos O'Brien más altos que el docusato de sodio según un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de diseño paralelo en el que 170 sujetos con estreñimiento crónico se trajeron durante 2 semanas. Sin embargo, la dosis alta de *Psyllium* es efectiva en la diarrea como resultado de su efecto inhibitorio sobre el intestino posiblemente mediado por la activación de las vías del óxido nítrico cíclico guanosina monofosfato y el bloqueo de los canales de Ca<sup>2+</sup>. Los laxantes estimulantes contienen antranoides, los más frecuentes incluyen sen, aloe, rheum. Las antraquinonas son componentes activos en este tipo de laxantes y se ha documentado que mejoran la frecuencia y consistencia de las deposiciones en una serie de estudios clínicos. La pseudomelanosa coli o melanosis coli, que es una decoloración marrón oscuro de la mucosa del colon, es un efecto secundario por la antraquinona con uso de 9 a 12 meses y desaparece en semanas o meses después de la interrupción de su uso (46). Se necesitan terapias novedosas e innovadoras de medicina complementaria y alternativa para tratar el estreñimiento. Para aumentar la eficacia de los métodos existentes, se pueden explorar los métodos combinados. De igual manera, se necesitan estudios mecanísticos para mejorar y difundir la aplicación de las terapias complementarias y alternativas disponibles para el estreñimiento.

**Tabla 1. Elementos de la MAC utilizados en Gastroenterología**

Enfermedad por reflujo gastroesofágico	<i>Artemisa asiática</i> <i>Curcuma longa</i> <i>Lonicera Japonica</i> <i>Morus alba</i> <i>Panax quinquefolium</i> <i>Rikkunshito</i> <i>Rubus spp.</i> <i>Salvia miltiorriza</i> <i>Iberogast</i> <i>Jarábe de acidinol</i> <i>Ceratonia Siliqua</i> <i>Cydonia Oblonga</i> <i>Myrtus communis</i> <i>Olea europea</i> <i>Gránulos de Tongjilang</i> <i>Acupuntura</i>
Dolor torácico no cardiaco	<i>Johrei</i> Biorretroalimentación Hipnoterapia Acupuntura
Dispepsia	Polvo de plátano deshidratado <i>Curcuma longa</i> <i>Mentha piperita</i> <i>Carum Carvi</i> <i>Capsicum annum</i> <i>Cynara scolymus</i>
Gastroparesia diabética	<i>Iberogast</i> <i>Rikkunshito</i> Hipnoterapia Acupuntura <i>Iberogast</i> Acupuntura/Electroacupuntura <i>Rikkunshito</i> <i>Simotang</i> <i>Taraxacum officinale</i> <i>Dai-kenchu-to</i> <i>Xiaoyao San</i> <i>Banxiaiexina</i>
Enfermedad inflamatoria intestinal	<i>Aloe vera</i> <i>Curcuma longa</i> <i>Andrographis paniculata</i> <i>Triticum aestivum</i>

Síndrome de Intestino Irritable	Microfisioterapia
	Acupuntura
	Moxibustión
	<i>Aloe vera</i>
	Alcachofa
	<i>Fumaria officinalis</i>
	<i>Curcuma longa</i>
	<i>Hypericum perforatum</i>
	<i>Mentha piperita</i>
	<i>Carmint</i>
	<i>Tongxie</i>
	Hipnoterapia
	Terapia conductual
Estreñimiento	Acupuntura/Electroacupuntura
	Moxibustión
	Masaje
	<i>Psyllium y Ficus carica</i>
	Sen
	<i>Aloe vera</i>
	<i>Rheum</i>
	Píldora Ma Zi Ren

## REFERENCIAS

1. Hung A, Kang N, Bollom A et al. Complementary and alternative medicine use is prevalent among patients with gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 2015;60:1883-8.
2. Dosset ML, Davis RB, Lembo AJ et al. Complementary and alternative medicine use by US adults with gastrointestinal conditions: Results from the 2012 National Health Interview Survey. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1705-1711.
3. Zhu J, Guo Y, Liu S et al. Acupuncture for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: A systemic review and meta-analysis. *Acupunct Med* 2017;35:316-323.
4. Salehi M, Karegar-Borzi H, Karimi M et al. Medicinal plants for management of gastroesophageal reflux disease: A review of animal and human studies. *J Altern Complement Med* 2017;23(2):82-95.
5. Nautiyal JN, Maniar C. Efficacy study of ACIDINOL syrup in patients with acid peptic disorders. *Asian J Pharm Clin Res* 2013;6:274-276.
6. Sumbul S, Ahmad MA, Asif M et al. Evaluation of *Myrtus communis* Linn. berries (common myrtle) in experimental ulcer models in rats. *Hum Exp Toxicol* 2010;29:935-944.

7. Tominaga K, Iwakiri R, Fujimoto K et al. Rikkunshito improves symptoms in PPI-refractory GERD patients: A prospective, randomized, multicenter trial in Japan. *J Gastroenterol* 2012;47:284-292.
8. Miwa H, Koseki J, Oshima T et al. Rikkunshito, a traditional Japanese medicine, may relieve abdominal symptoms in rats with experimental esophagitis by improving the barrier function of epithelial cells in esophageal mucosa. *J Gastroenterol* 2010;45:478-487
9. Li BS, Li ZH, Tang XD et al. A randomized, controlled, double-blinded and double-dummy trial of the effect of tongjiang granule on the nonerosive reflux disease of and Gan-Wei incoordination syndrome. *Chin J Integr Med* 2011;17:339-345.
10. Coss-Adame E, Erdogan A, Rao SCS. Treatment of esophageal (noncardiac) chest pain: An expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1224-1245.
- 11.ones H, Cooper P, Miller V et al. Treatment of non-cardiac chest pain: A controlled trial of hypnotherapy. *Gut* 2006;55:1403-1408.
12. Klimes I, Mayou RA, Pearce MJ et al. Psychological treatment for atypical non-cardiac chest pain: A controlled evaluation. *Psychol Med* 1990;20:605-611.
13. Mayou RA, Bryant BM, Sanders D et al. A controlled trial of cognitive behavioural therapy por non-cardiac chest pain. *Psycol Med* 1997;27:1021-1031.
14. Potts SG, Lewin R, Fox KA et al. Group psychological treatment for chest pain with normal coronary arteries. *QJM* 1999;92:81-86.
15. Shapiro M, Shanani R, Taback H et al. Functional chest pain responds to biofeedback treatment but functional heartburn does not: What is the difference? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:708-714.
16. Gasiorowska A, Navarro -Rodríguez T, Dickman R et al. Clinical trial: The effect of Johrei on symptoms of patients with functional chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:126-134.
17. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-1392.
18. Micklefield GH, Greving I and May B. Effects of peppermint oil and caraway oil on gastroduodenal motility. *Phytother Res* 2000;14:20-23.
19. Mizuno S, Kato K, Ono Y et al. Oral peppermint oil is a useful antispasmodic for double-contrast barium meal examination. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1297-1301.
20. May B, Köhler S and Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1671-1677.
21. Mayer EA and Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994;107:271-293.
22. Johns Cupp M. Toxicology and clinical pharmacology of herbal products. Totowa, NJ (USA): Humana Press, 2000: 123-129.
23. Hu ML, Rayner CK, Wu KL et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011;7:105-110.

24. Holtmann G, Adam B, Haag S et al. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: A six-week placebo controlled, double-blind, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1099-1105.
25. Von Arnim U, Peitz U, Vinson B et al. STW 5, a phytopharmacon for patients with functional dyspepsia: Results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1268-1275.
26. Braden B, Caspary W, Börner N et al. Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:632-638.
27. Holtmann G, Nandurkar S, Talley NJ et al. Herbal medicine for the treatment of functional dyspepsia: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastroenterology* 2007;132(Suppl 2): abstract W1204.
28. Togawa K, Matsuzaki J, Kobayakawa M et al. Association of baseline plasma des-acyl ghrelin level with the response to rikkunshito in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:334-341.
29. Ma TT, Yu SY, Li Y et al. Randomised clinical trial: An assessment of acupuncture on specific meridian or specific acupoint vs. sham acupuncture for treating functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:552-561.
30. Zeng F, Qin W, Ma T et al. Influence of acupuncture treatment on cerebral activity in functional dyspepsia patients and its relationship with efficacy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1236-1247.
31. Zhou W, Su J and Zhang H. Efficacy and safety of acupuncture for the treatment of functional dyspepsia: Meta-analysis. *J Altern Complement Med* 2016;22:380-389.
32. Chiariioni G, Palsson OS and Whitehead WE. Hypnosis and upper digestive function and disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:6276-6284.
33. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P et al. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002;123:1778-1785.
34. Chiariioni G, Vantini I, De Iorio F et al. Prokinetic effect of gut-oriented hypnosis on gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1241-1249.
35. Tian J, Li M, Liao J et al. Chinese herbal medicine Banxiaixixin decoction treating diabetic gastroparesis: A systematic review of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:74995.
36. Wang CP, Kao Ch, Chen WK et al. A single-blinded, randomized pilot study evaluating effects of electroacupuncture in diabetic patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *J Altern Complement Med* 2008;14(7):833-9.
37. Yang M, Li X, Liu S et al. Meta-analysis of acupuncture for relieving non-organic dyspeptic symptoms suggestive of diabetic gastroparesis. *BMC Complement Altern Med* 2013;(9)13:311.

38. Langhorst J, Wulfert H, Lauche R et al. Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9(1):86-106.
39. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *JAMA* 2015;313:949-58.
40. Manheimer E, Cheng K, Wieland LS et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005111.
41. Hamid Reza Bahram. Herbal Medicines for the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. 2016; 8(8): 2719-2725.
42. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Revista de Gastroenterología de México* 2016;81(3):149-167.
43. Remes-Troche JM. Consenso mexicano sobre estreñimiento crónico. *Revista de Gastroenterología de México* 2018; 22.
44. Xinjun Wang. Complementary and Alternative Therapies for Chronic Constipation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015; 396396: 11. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/396396>.
45. Ashraf W, Pfeier RF, Park F, Lof J, Quigley EMM. Constipation in Parkinson's disease: Objective assessment and response to psyllium. *Movement Disorders* 1997;12(6): 946-951.



# MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE LA HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO PROXIMAL

Dr. Louis Francois De Giau Triulzi<sup>1</sup>, Dra. Luz María Castro Reyes<sup>2</sup>  
Dra. Paulina Gálvez Castillejos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

<sup>2</sup>Residente Endoscopia digestiva

Hospital Universitari Vall d'Hebron

<sup>3</sup>Residente de Gastroenterología,<sup>1,3</sup>Hospital Español de México

## INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva proximal (HDP) es una de las patologías gastrointestinales más comunes en el ámbito intrahospitalario y representa un problema de salud pública por su frecuencia y elevada mortalidad. La incidencia global en países occidentales se estima en 50 a 170 casos por 100,000 habitantes. Es dos veces más común en hombres que en mujeres y la mortalidad general para pacientes hospitalizados es de aproximadamente 4.5 a 8.2% (1). En México se ha reportado una mortalidad similar estimada en 8.5% con un marcado incremento con la edad avanzada y comorbilidades (2). Esta enfermedad comprende numerosos factores relacionados con su etiología, características del paciente y comportamiento clínico que hacen de ésta una entidad compleja y de curso clínico variable que requiere un abordaje integral y multidisciplinario para su manejo adecuado. Anatómicamente, se define como hemorragia proximal al ligamento de Treitz; la presentación clínica varía de la hematemesis, vómito en “posos de café” o melena y hasta en 15% hematoquezia (3).

La causa más común es no variceal hasta en 80 a 90% de los casos; se incluyen entre ellas úlceras pépticas en 28 a 59% de los casos (duodenales 17 a 37%, gástricas 11 a 24%); enfermedad erosiva de la mucosa de esófago, estómago y duodeno (1 a 47%); síndrome de Mallory Weiss (4 a 7%); neoplasias de tubo digestivo (2 a 4%); otros diagnósticos como ectasias vasculares, lesión de Dieulafoy, hemorragia de conductos biliar o pancreático y fistulas aortoentéricas (2 a 7%); y causas no identificadas hasta en 25% (4, 5).

## MANEJO INICIAL

El abordaje inicial del paciente con HDP comienza con una evaluación general del estado hemodinámico para establecer la severidad del sangrado de acuerdo con signos vitales y factores de riesgo individuales; la taquicardia (frecuencia cardiaca >100 latidos por minuto), hipotensión (presión arterial sistólica <100 mmHg), edad mayor de 60 años y comorbilidades mayores son factores que incrementan el riesgo de sangrado posterior y muerte (6).

La reanimación hemodinámica intensiva de los pacientes con hemorragia digestiva aguda ha probado disminuir significativamente la mortalidad. Las metas de dicha reanimación son: corregir el estado de hipovolemia, restaurar la perfusión tisular y prevenir falla orgánica múltiple. La selección del tipo de solución intravenosa a utilizar depende de diversas consideraciones inherentes al paciente y su estado clínico, se recomiendan cristaloides a dosis altas y monitoreo de constantes vitales y parámetros bioquímicos para valorar respuesta (4, 6).

Algunos autores señalan que el uso de eritromicina (250 mg IV 30 minutos previos a la endoscopia) incrementa la motilidad gástrica y mejora la visualización de la mucosa gástrica, lo cual se ha visto que disminuye la necesidad de repetir dicho procedimiento. No existe evidencia actual que sustente el beneficio de colocar sonda nasogástrica como parte del abordaje inicial (6).

Los niveles de hemoglobina deben ser monitorizados, sin embargo, a diferencia de la presión arterial y frecuencia cardiaca, es un marcador pobre para determinar la severidad de la hemorragia, ya que no disminuye inmediatamente después de iniciado el sangrado, sino que toma algunas horas para establecerse y equilibrarse mientras el volumen intravascular es reabastecido con fluidos intravenosos e intersticiales (6). El manejo de trasfusiones sanguíneas es una parte fundamental del abordaje integral, el objetivo primario es mejorar la distribución de oxígeno a los tejidos (7). Sin embargo, existe aún controversia acerca del nivel de hemoglobina sobre el cual debe iniciarse dicha intervención, convencionalmente se ha establecido para la mayoría de los pacientes (cuya etiología del sangrado es no variceal) el punto de corte que corresponde a 7g/dl, algunas publicaciones consideran un rango de 7 a 8 g/dL (9). Recientemente, en la literatura se ha incrementado el interés y preocupación por los resultados adversos que se han observado en pacientes que son manejados con estrategias transfusionales liberales y no restrictivas (4, 9). En un estudio reciente aleatorizado controlado donde se incluyeron 921 pacientes con hemorragia gastrointestinal alta severa, se asignó aleatoriamente a 461 de ellos a una estrategia transfusional restrictiva (administración de concentrados eritrocitarios con hemoglobina por debajo de 7 g/dL) y a 460 pacientes a una estrategia liberal (transfusión sanguínea con cifras de hemoglobina por debajo de 9 g/dL). La supervivencia a 6 semanas fue mayor en el grupo de estrategia restrictiva que en la estrategia liberal (95% vs. 91% OR con estrategia restrictiva 0.55; IC 95% 0.33 – 0.92; P= 0.02). El resangrado ocurrió en 10% de los pacientes en la estrategia restrictiva comparado con 16% en el grupo liberal (P= 0.01). Los eventos adversos ocurrieron en 40% y 48% de los grupos, respectivamente (P= 0.02) (7). Se observó además mejoría en otros parámetros que favorecen el manejo transfusional restrictivo como la necesidad de terapias de rescate por resangrado, la reducción de estancia intrahospitalaria, efectos adversos inmunológicos relacionados con transfusiones, incremento en la presión portal principalmente en el escenario de sangrado variceal y anomalidades en la coagulación (7, 8).

La transfusión de plasmas frescos congelados a dosis estándar (12 a 15 ml/kg) puede ser una intervención útil para repletar factores procoagulantes y anti fibrinolíticos perdidos con la hemorragia y como fuente de fibrinógeno para promover la hemostasia. La mayoría de la experiencia en transfusión de plasmas se tiene en el área de traumatología y cirugía. Sin embargo, las recomendaciones actuales sugieren la transfusión de plasmas frescos congelados cuando el INR, TTPa y/o TP se encuentran 1.5 veces por arriba del límite superior normal.

Hasta 50% de los pacientes que se presentan con hemorragia digestiva alta consume antiagregantes plaquetarios cuyo efecto dura de 7 a 10 días. Actualmente, no existe evidencia que sustente el uso de transfusiones plaquetarias en pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal, sin embargo, existen estudios que apoyan el uso de esta estrategia en pacientes cirróticos con sangrado variceal.

Cabe mencionar la importancia de reconocer y tratar la coagulopatía post hemorragia, ya que ha sido reportada como un predictor independiente de mortalidad con estrategias transfusionales enfocadas en el inicio temprano del manejo transfusional (9).

## ESCALAS DE VALORACIÓN

Con la finalidad de estratificar a los pacientes de acuerdo con el riesgo de presentar complicaciones como resangrado o muerte, así como predecir la necesidad de intervención clínica, se han propuesto múltiples escalas de riesgo y su uso es recomendado por las guías internacionales. Facilitan la distinción entre pacientes de alto riesgo que requieren hospitalización e intervención clínica y aquellos pacientes de bajo riesgo con mínimas probabilidades de desarrollar complicaciones y en quienes el manejo ambulatorio puede ser considerado. Las escalas más utilizadas son:

*Rockall*: utiliza parámetros clínicos y endoscópicos: edad, estado hemodinámico, comorbilidades, diagnóstico endoscópico y la presencia de estigmas de hemorragia reciente. Predice riesgo de resangrado y muerte; cuenta con una variante previa a tratamiento endoscópico que considera únicamente variables clínicas y bioquímicas. Una validación prospectiva de esta escala mostró que los pacientes con un puntaje igual o menor a 2 tenían un riesgo de resangrado de 4.3% y tasa de mortalidad de 0.1%, sugiriendo que podrían ser manejados en forma ambulatoria, mientras que pacientes con más de 8 puntos tienen pobres resultados. *Glasgow Blatchford*: emplea variables clínicas y de laboratorio: frecuencia cardiaca, cifra de hemoglobina, BUN, presión arterial sistólica, melena, síntoma, enfermedad hepática y falla cardiaca para determinar la probabilidad de requerir intervención terapéutica (transfusiones sanguíneas, endoscopia o intervención quirúrgica). Con una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, pacientes con 0 puntos pueden ser egresados son seguridad y manejados en forma ambulatoria (10).

La escala de Glasgow Blatchford >0 puntos tiene una sensibilidad de 100%, especificidad de 3.41%, valor predictivo positivo de 71.67%, valor predictivo negativo de 100%. El puntaje de Rockall pre endoscópico >0 puntos, 98.6%, 5.68%, 72% y 62.5%, respectivamente, y el score de Rockall completo >2 puntos, 96.7%, 11.4%, 72.7, 58.8%, respectivamente. Los autores recomiendan tomar con reserva la capacidad de dichas escalas para predecir la mortalidad a 30 días (11).

La importancia de considerar diferentes variables en las escalas de valoración radica en que existe evidencia de que la mayor parte de mortalidad en pacientes con HDP no está directamente relacionada con el sangrado, sino que se atribuye a factores asociados que deberán individualizarse en cada caso (10, 11). En la actualidad, continúa el estudio e interés clínico por identificar variables que representen factores de riesgo para la evolución y pronóstico de estos pacientes; recientemente, un estudio prospectivo demostró que una cifra inicial de leucocitos totales al ingreso mayores al punto de corte  $8.5 \times 10^3/\mu\text{L}$  se asoció con una mortalidad 2.5 veces más elevada que en aquellos pacientes con cifras normales. Los pacientes admitidos con cifras de ALT al menos 4 veces por arriba del límite superior normal y bilirrubinas totales elevadas han mostrado un riesgo incrementado de mortalidad (12).

## MANEJO FARMACOLÓGICO

Los inhibidores de bomba de protones para supresión de ácido mejoran los resultados al reducir el resangrado y la necesidad de intervención quirúrgica. Un medio ácido favorece la lisis del coágulo. Específicamente a un pH intragástrico <6, el pepsinógeno se convierte en pepsina, lo cual digiere los coágulos formados como mecanismo hemostático natural para contención del sangrado, por tanto, la neutralización del pH gástrico como manejo inicial confiere estabilidad al coágulo y hemostasia (13). Al comparar terapia intermitente de inhibidor de bomba de protones contra la administración de un bolo de 80 mg seguido de infusión continua de 8 mg/h durante 72 h para reducción del sangrado por úlceras a los 30 días, el riesgo de cirugía y mortalidad, no se encontró diferencia significativa entre ambos regímenes. Algunos estudios sugieren que la ausencia de diferencia significativa no es suficiente para documentar que los dos tratamientos son comparables y es necesario continuar investigando, sin embargo, con la evidencia disponible hasta el momento, se sabe que la terapia de administración intermitente de inhibidor de bomba de protones no es inferior a la infusión continua previo bolo del mismo medicamento (13, 14). Después de un tiempo medio de infusión de 16 horas se observó una reducción significativa en el número de úlceras con sangrado activo, con lo que se demostró una reducción significativa en el requerimiento de terapia endoscópica, convirtiéndose en una estrategia costo-efectiva.

El ácido tranexámico es un fármaco antifibrinolítico, inhibe la plasmina que afecta la estabilidad del coágulo y empeora el sangrado, aunque su mayor utilidad ha sido en

el área quirúrgica y de traumatología, se ha observado una notable reducción en la necesidad de transfusiones y mortalidad asociada. La mayor preocupación relacionada con su uso es la ocurrencia de eventos tromboembólicos. A pesar de estas limitaciones, su uso parece ser benéfico en pacientes con sangrado de tubo digestivo alto.

La hemorragia variceal es una de las complicaciones más serias de la cirrosis descompensada confiriendo una mortalidad a 6 semanas de al menos 20%. La introducción de tratamientos vasoactivos junto con antibióticos y manejo endoscópico ha contribuido a mejorar la supervivencia en las últimas dos décadas. La vasopresina es uno de los primeros agentes vasoactivos en ser utilizados debido a la vasoconstricción sistémica y esplácnica que genera; sus potenciales efectos adversos incluyen isquemia cardiaca, intestinal y periférica, arritmias cardíacas, hipertensión, hiponatremia y retención de líquidos. En contraste, la terlipresina, un derivado sintético de la vasopresina, tiene la ventaja de acompañarse de menos efectos adversos a su administración intermitente por su vida media más prolongada.

La somatostatina y uno de sus análogos sintéticos, el octreótide, inhiben la liberación del vasodilatador glucagón, resultando en vasoconstricción esplácnica. Un metaanálisis de 30 estudios que involucró cerca de 3,000 pacientes en 2012 concluyó que la medicación vasoactiva y los análogos mejoraron la hemostasia (OR 1.21; IC 95% 1.13-1.30), resultaron en hospitalizaciones más cortas (diferencia media de -0.71 días; IC 95% -1.23-0.19) y redujeron la mortalidad a 7 días (OR 0.74; IC 95% 0.57-0.95).

Los antibióticos tienen un papel importante en el manejo agudo de hemorragia variceal. La cirrosis se considera un estado de inmunocompromiso, los pacientes hospitalizados, particularmente aquellos con sangrado gastrointestinal, están en riesgo de desarrollar diversas infecciones que pueden contribuir al choque séptico, falla multiorgánica y muerte, por tanto, se recomienda su administración en conjunto con fármacos vasoactivos para manejo de la hemorragia aguda (14).

## TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Cuando se sospecha hemorragia digestiva alta, la endoscopia tiene ventajas por ser un procedimiento de diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad, siendo útil para la estratificación del riesgo, así como para manejo terapéutico.

Dentro de estas estrategias endoscópicas, las cuales han evolucionado rápidamente en los últimos años, hoy en día varias alternativas están disponibles, e incluyen terapia con inyección (epinefrina o agente esclerosante), terapia térmica, terapia mecánica (hemoclips, ligadura con bandas) y recientemente agentes tópicos (como Hemospray o Endo Clot) (1).

De los diferentes métodos hemostáticos, el mecanismo principal de acción de la terapia de inyección es el taponamiento local resultante de un efecto de volumen. La epinefrina diluida (1:10,000 o 1:20,000 con solución salina normal inyectada alrededor de la base de la úlcera) produce vasoconstricción local; sin embargo, los agentes esclerosantes como el etanol y el polidocanol producen hemostasia, causando lesión tisular directa y trombosis. Los dispositivos térmicos sin contacto incluyen herramientas de coagulación con plasma de argón (APC), el calor generado a partir de estos dispositivos produce edema, coagulación de proteínas tisulares, contracción de los vasos y activación indirecta de la cascada de coagulación, lo que produce hemostasia. Las terapias mecánicas endoscópicas incluyen clips y ligadura. Los clips se colocan directamente en un sitio de sangrado y generalmente se desprenden en cuestión de días o semanas después de la colocación, la hemostasia se logra por compresión mecánica del sitio de sangrado (4).

Respecto a los polvos hemostáticos, el Hemospray (TC-325) es un polvo absorbente inorgánico que concentra rápidamente los factores de coagulación en el sitio de sangrado, formando un coágulo. La cantidad máxima de TC-325 que se puede administrar con seguridad durante una única sesión de tratamiento aún no se ha establecido; el coágulo generalmente se desprende en 3 días y se elimina naturalmente. El uso de Hemospray como monoterapia primaria para controlar la hemorragia por úlcera activa se ha informado con una tasa de éxito de 95%; sin embargo, como terapia de rescate se ha reportado lograr hemostasia de 100% (18).

Respecto al tipo de tratamiento endoscópico dependiendo del tipo de lesión, la ESGE recomienda que las úlceras pépticas con sangrado abundante o exudado (clasificación I y II de Forrest, respectivamente) o que presenten un vaso visible (clasificación IIa de Forrest) reciban hemostasia endoscópica porque estas lesiones tienen un alto riesgo de resangrado; la estrategia utilizada incluye coagulación térmica o clips, con o sin terapia de inyección. Pacientes con úlcera de base limpia o una mancha de hematina no necesitan ninguna intervención endoscópica. En las úlceras pépticas con un coágulo adherido, se recomienda retirar el coágulo por vía endoscópica (clasificación Forrest IIb). Una vez que se ha retirado, identificar hemorragia activa subyacente (clasificación Ia o Ib de Forrest) o vaso visible no sangrante (clasificación IIa de Forrest) que debe recibir hemostasia endoscópica (1, 4).

De acuerdo con la literatura:

- Síndrome de Mallory-Weiss: se recomienda el uso de diferentes herramientas hemostáticas, como la terapia inyectable (epinefrina u otros agentes esclerosantes), la terapia térmica y los métodos mecánicos.

- Lesiones de Dieulafoy: se pueden tratar eficazmente con terapias mecánicas (clips o ligadura) que se asocian con un menor riesgo de hemorragia que la inyección de epinefrina.
- Angiodisplasia: el argón plasma es el más utilizado.

El sangrado recurrente después de la terapia endoscópica se asocia con una mortalidad significativa, con un riesgo más alto en poblaciones de mayor edad y en aquellos con comorbilidades múltiples (4).

## TRATAMIENTO RADIOLÓGICO

La embolización arterial transcatéter (TAE) ha generado interés como una alternativa a la cirugía en pacientes de alto riesgo con hemorragia de tubo digestivo alto a pesar del tratamiento endoscópico.

La indicación para realizar una angiografía en este tipo de pacientes es por:

- Hemorragia masiva (necesidad de transfusión de al menos 4 unidades de sangre en 24 h).
- Inestabilidad hemodinámica (hipotensión con presión sistólica inferior a 100 mmHg y frecuencia cardíaca superior a 100 latidos/min o estado de choque secundario a pérdida de sangre).
- Sangrado que no ha respondido a la terapia médica conservadora, que incluye reemplazo de volumen, antiácidos, agentes bloqueantes del receptor H<sub>2</sub> o IBP.
- Sangrado que no ha respondido a por lo menos uno, y a veces dos, intentos de control endoscópico.

En ese punto, a los pacientes de bajo riesgo se les ofrece la opción de intervención quirúrgica, mientras que los individuos de alto riesgo se dirigen a la embolización percutánea. Finalmente, el tratamiento endovascular se puede utilizar después de que la intervención quirúrgica ha fallado y el sangrado vuelve a aparecer (15).

Por tanto, la angiografía se realiza con mayor frecuencia sólo como un precursor de la embolización transcatéter basada en el suministro vascular conocido al área de anormalidad.

En la intervención transcatéter para controlar la hemorragia se utilizan dos métodos:

- a. La infusión de una medicación vasoconstrictora (vasopresina): se ha dejado de usar, ya que el cateterismo puede requerir varios días y, lo que es más importante, se puede propiciar la aparición de la embolización.
- b. La oclusión mecánica (TAE) del suministro arterial responsable de la hemorragia.

Aunque existe un riesgo de isquemia intestinal y/o infarto, los sistemas de catéter coaxial y la variedad de agentes embólicos disponibles ahora utilizados para la embolización permiten un tratamiento muy selectivo y preciso, por lo que ha disminuido la incidencia de estas complicaciones.

Además, el tracto gastrointestinal tiene un abundante suministro de sangre colateral, con amplias arcadas vasculares que permiten la embolización segura. La embolización superselectiva se puede realizar de forma segura, con una alta tasa de éxito técnico y una baja tasa de complicaciones intestinales isquémicas (15, 19).

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En las últimas décadas, el número de pacientes que requieren intervención quirúrgica para la HDP ha disminuido. En la década de 1990, hasta 13% de los pacientes requirió cirugía para controlar el sangrado de la enfermedad ulcerosa péptica. Sin embargo, con las técnicas hemostáticas endoscópicas, las infusiones intravenosas de inhibidor de bomba de protones, la tasa de procedimientos quirúrgicos ha disminuido a menos de 2% en la actualidad. La hemorragia refractaria ocurre en 5-10% de los pacientes, en ellos se requiere embolización arterial transcatéter (TAE) o cirugía (17, 18).

Hoy en día, la cirugía está reservada principalmente para aquellos en quienes el tratamiento endoscópico falla.

El riesgo de muerte después de la cirugía es alto por varias razones: los pacientes a menudo son ancianos, con enfermedades comórbidas significativas y no pueden resistir la cirugía después de una pérdida importante de sangre e hipotensión.

El tipo de operación de emergencia para la hemorragia por úlcera también es controvertido (15).

La cirugía se ha utilizado como terapia de rescate después de una hemostasia endoscópica fallida, pero la tasa de mortalidad puede ser de hasta 40%. En tales grupos de pacientes de alto riesgo, la embolización arterial transcatéter (TAE) se ha propuesto como alternativa a la cirugía en aquellos pacientes con hemostasia endoscópica fallida.

Se condujo un metaanálisis para evaluar la eficacia del tratamiento con TAE comparada con manejo quirúrgico en hemorragia digestiva alta no variceal posterior al fallo de hemostasia endoscópica. Posterior a la endoscopia inicial, el resangrado ocurrió en 20% de los casos con una mortalidad estimada de 10%. La cirugía se ha empleado como terapia de rescate después de hemostasia endoscópica fallida, sin

embargo, la mortalidad asciende hasta 40%. En estos grupos de alto riesgo, se ha propuesto el manejo con TAE como una alternativa.

Se incluyeron 6 estudios comparativos no aleatorizados que comprendían un total de 423 pacientes, de los cuales 182 fueron sometidos a TAE (56% eran varones) y 241 fueron sometidos a cirugía (68% eran varones). El grupo de TAE tuvo una edad media de 75 años comparada con la cohorte quirúrgica con una edad media de 68 años. El resangrado fue mayor en pacientes que recibieron tratamiento con TAE comparado con los que fueron tratados quirúrgicamente (RR 1.82, IC 95% 1.23-2.67) sin encontrarse heterogeneidad estadística entre estos estudios. No se reportó diferencia significativa en la tasa de mortalidad seguida de la TAE comparada con la cirugía (RR 0.87, IC 95% 0.591-0.29). Asimismo, tampoco se encontró diferencia en el requerimiento de intervenciones adicionales en el grupo TAE comparado con el quirúrgico (RR 1.67, IC 95% 0.75-3.70).

Los estudios mostraron una tasa de éxito técnico elevado para la TAE (90% a 100% en 5 estudios en un total de 142 pacientes), lo cual es similar a la información reportada en series de casos donde las tasas de éxito van de 92% a 98%. Se definió como TAE exitosa a la ausencia de extravasación del medio de contraste evidenciada en la arteriografía de seguimiento. La tasa de complicaciones asociadas que incluyeron pancreatitis isquémica, falla renal y colocación inadecuada de coils fue baja (4% en 5 estudios; se presentaron en 7 de 158 pacientes). En cuanto a las complicaciones asociadas a la cirugía, la frecuencia total fue elevada (46% en 5 estudios, se presentaron en 94 de 202 pacientes), dentro de éstas destacan: neumonía, absceso postoperatorio, fuga del muñón duodenal, evento isquémico, fibrilación auricular, infarto al miocardio, insuficiencia cardiopulmonar, falla renal y falla multiorgánica.

Después de la exclusión de los estudios con diferencias de edad importantes entre ambos grupos, la tasa de resangrado se vio incrementada en el grupo de TAE (RR 2.64, IC 95% 1.48-4.71), mientras que la tasa de mortalidad disminuyó (RR 0.84, IC 95% 0.52-1.35). Asimismo, después de la exclusión de aquellos estudios con una diferencia importante en el porcentaje de pacientes con más de una comorbilidad, el riesgo de resangrado continuó siendo mayor para el grupo TAE (RR 1.84, IC 95% 0.85-3.95) y no se encontró diferencia en la tasa de mortalidad (RR 0.87, IC 95% 0.59-1.29).

La edad avanzada y comorbilidades múltiples se asocian con mayor riesgo de resangrado y mortalidad. A pesar de las tasas elevadas de resangrado en la cohorte de TAE, no se encontró diferencia significativa en la mortalidad a 30 días comparada con el grupo de tratamiento quirúrgico. De la misma forma, a pesar de la evidencia de una mayor prevalencia de factores de riesgo que influyen en los resultados pobres en el grupo TAE, no se encontró diferencia en resultados clínicos más definitivos

como mortalidad o la necesidad de reintervención para asegurar la hemostasia (RR 1.67, IC 95% 0.75-3.70).

El metaanálisis concluye que con base en la información anterior es difícil determinar qué procedimiento debe ser ofrecido como tratamiento de primera línea, se requieren estudios aleatorizados futuros para una comparación efectiva entre ambas modalidades, sin embargo, la información disponible hasta el momento es de suma utilidad para la toma de decisiones en la práctica diaria.

## CONCLUSIONES

El tratamiento del paciente con Hemorragia Gastrointestinal Proximal se debe individualizar tomando en cuenta las condiciones clínicas de la presentación, las comorbilidades, así como el consumo de medicamentos, en especial, antiagregantes o anticoagulantes, lo que convierte en un reto el manejo de los pacientes. Se debe iniciar el abordaje con la estabilización hemodinámica del paciente, determinar por historia clínica el probable origen (variceal o no variceal) y optimizar condiciones generales con base en parámetros clínicos y bioquímicos para proceder al tratamiento endoscópico temprano.

En caso de resangrado, es necesario valorar inicialmente a pacientes inestables o con riesgo cardiovascular avanzado, seleccionar en casos adecuados el manejo conservador con angiografía. Es de especial importancia la evaluación del riesgo de resangrado de cada lesión por sus características endoscópicas con la finalidad de ofrecer una terapia segura y suficiente, así como para no retrasar el tratamiento quirúrgico definitivo.

## REFERENCIAS

1. Cúrdia-Goncalvez T, Rosa B, Cotter J. New insights on an old medical emergency: non-portal hypertension related upper gastrointestinal bleeding. Rev Esp Enferm Dig 2016;108:648-656.
2. De la Cruz-Guillén A, Sánchez-Espinoza J. Presentación sindromática del sangrado digestivo alto variceal y no variceal en el servicio de Urgencias de un hospital público de segundo nivel del estado de Chiapas. Análisis descriptivo y comparativo con la prevalencia nacional. Med Intern Mex 2013;29:449-457.
3. Lu Y, Loffroy R, Lau J et al. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Br J Surg 2013;101:e34-e50.
4. Gralnek I, Dumonceau J, Kuipers E et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2015;47:a1-a46.

5. Lee K, Shim K, Tae C et al. Multidisciplinary approach to refractory upper gastrointestinal bleeding: Case series of angiographic embolization. *J Korean Med Sci* 2017;32:1552.
6. Laine L. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2016;374:2367-2376.
7. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
8. Wang J, Bao Y, Bai M et al. Restrictive vs. liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013;19:6919.
9. Jairath V, Desborough M. Modern-day management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Transfus Med* 2015;25:351-7.
10. Monteiro S, Goncalves CT, Magalhaes J et al. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016;7:86-96.
11. Wang C, Chen Y, Young Y et al. A prospective comparison of 3 scoring systems in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med* 2013;31:775-8.
12. Moledina S, Komba E. Risk factors for mortality among patients admitted with upper gastrointestinal bleeding at a tertiary hospital: A prospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2017;17:165.
13. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs. continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers. *JAMA Intern Med* 2014;174:1755-62.
14. Lam K, Wong J, Lau J. Pharmacological treatment in upper gastrointestinal bleeding. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2015;13:369-76.
15. Kyaw M, Tse Y, Ang D et al. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: A meta-analysis. *Endosc Int Open* 2014;2:E6-E14.
16. Fujishiro M, Iguchi M, Kakushima N et al. Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc*. 2016;28:363-78.
17. Lee K, Shim K, Tae C et al. Multidisciplinary approach to refractory upper gastrointestinal bleeding: Case series of angiographic embolization. *J Korean Med Sci* 2017;32:1552-1557.
18. Barkum A, Moosavi S, Martel M. Topical hemostatic agents: A systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013;77:692-700.
19. Beggs A, Dilworth M, Powell S et al. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:93-104.



# **HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO EN EL PACIENTE CON TERAPIA ANTITROMBÓTICA: EVALUACIÓN Y MANEJO**

Dra. Alejandra Noble Lugo

Departamento de Enseñanza e Investigación  
Hospital Español de México  
Ciudad de México, México

## **PUNTOS CLAVE:**

- El abordaje de la hemorragia de tubo digestivo (HTD) en el paciente bajo tratamiento antitrombótico requiere un cuidadoso análisis para un adecuado balance entre su riesgo tromboembólico y su riesgo hemorrágico.
- La prioridad del manejo de HTD en pacientes con tratamiento antitrombótico es lograr la estabilidad hemodinámica del paciente, diagnosticar y tratar la lesión subyacente, así como prevenir la recurrencia de sangrado.
- Se debe valorar la necesidad de revertir la anticoagulación con base en el tipo de antitrombótico utilizado, gravedad de la HTD y estado clínico del paciente.
- Los métodos endoscópicos mecánicos se prefieren en este contexto porque su capacidad hemostática no depende del estado de coagulación subyacente.
- El manejo de HTD en pacientes bajo tratamiento antitrombótico debe ser multidisciplinario y con la participación del paciente en la toma de decisiones.

## **GENERALIDADES**

Los antitrombóticos son ampliamente aceptados en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (1). La terapia antitrombótica por una parte disminuye el riesgo tromboembólico de un paciente, pero a su vez aumenta el riesgo de complicaciones por sangrado (1,2).

La hemorragia gastrointestinal representa el evento adverso más frecuente de los pacientes anticoagulados (incidencia de 5.8/1000 personas/año; RR=3 vs. población general) y puede poner en riesgo la vida del paciente (3). La HTD en pacientes con tratamiento antitrombótico se asocia con una mortalidad de hasta 10% (4). Los diversos antitrombóticos se asocian con distintas tasas de HTA. La aspirina tiene tasa de sangrado de 0.6% a 1 mes y 3.8% a 1 año; la terapia dual con antiagregantes plaquetarios (aspirina con tienopiridina) tiene tasas de 0.6% al mes y 4.8% anual y en el caso de la warfarina se calcula riesgo de 1-3%/persona/año (5).

El manejo integral de un paciente bajo tratamiento antitrombótico (ya sea con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes) que presenta HTD implica un dilema para el gastroenterólogo pues requiere una valoración cuidadosa del estado clínico del paciente, así como de sus factores de riesgo trombótico y hemorrágico a fin de lograr la hemostasia sin aumentar el riesgo tromboembólico derivado de su patología subyacente (2). Los pacientes con HTD portadores de endoprótesis o stent coronario tienen mayor riesgo de trombosis del mismo, más posibilidad de infarto agudo al miocardio (IAM) y mortalidad cardiaca y por otras causas a 30 días y a un año (5). La complejidad de este escenario radica en lograr el adecuado balance entre los riesgos inherentes a la suspensión del tratamiento o derivados de revertir el efecto antitrombótico y el riesgo hemorrágico (3). A este respecto es importante considerar que presentar un evento tromboembólico es más grave y con consecuencias potencialmente devastadoras para el paciente, mientras que la HTD tiene una morbilidad comparativamente menor (2,6). Por ello, antes de realizar modificaciones al tratamiento antitrombótico se debe considerar tanto la indicación como los factores de riesgo para limitar las consecuencias adversas que pueden presentarse por suspenderlos (5).

## TIPOS DE FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS Y SUS INDICACIONES

Los fármacos antitrombóticos incluyen a los medicamentos anticoagulantes y a los antiagregantes plaquetarios. Los anticoagulantes son fármacos que tienen efecto a diferentes niveles de la cascada de coagulación, mientras que los antiplaquetarios bloquean específicamente diversos receptores en la superficie de las plaquetas inhibiendo su agregación (5). En la tabla 1 se resumen los fármacos antitrombóticos disponibles (5-8).

Alrededor del 2% de la población en países desarrollados y hasta 8-10% de los pacientes de edad avanzada, se encuentran bajo tratamiento con antitrombóticos para la prevención de eventos tromboembólicos por fibrilación auricular (FA), válvulas cardíacas mecánicas, trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolia pulmonar (TEP), síndrome coronario agudo, así como estados de hipercoagulabilidad, entre otras enfermedades (3,4,6).

El ácido acetil salicílico (Aspirina®) es ampliamente utilizada como prevención primaria de cardiopatía isquémica y en la prevención secundaria de eventos cardioembólicos. Se utiliza concomitantemente con tienopiridinas (doble antiagregante plaquetario) en los casos de angina inestable o infarto agudo al miocardio (IAM) sin elevación ST y sin angioplastia percutánea, después de IAM con elevación ST y en los casos tratados con endoprótesis vascular coronaria o stent, en cuyo caso el tiempo de tratamiento conjunto depende del tipo de prótesis utilizada (medicada o no medicada). Por otra parte, las principales indicaciones para recibir anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) son el tromboembolismo venoso, fibrilación auricular, enfermedad

valvular cardiaca con prótesis valvulares y estados de hipercoagulabilidad como el síndrome antifosfolípido (5).

Según el riesgo tromboembólico inherente de la patología de base, las indicaciones para utilizar terapia antitrombótica se pueden dividir en bajo riesgo tromboembólico, alto riesgo tromboembólico y muy alto riesgo tromboembólico (5-7,9,10) como se describe en la tabla 2. La presencia de fibrilación auricular se puede considerar como una patología de bajo o de alto riesgo dependiendo de la edad del paciente y sus comorbilidades. Para ello se utiliza el puntaje de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc en el que se otorgan puntos según la presencia de determinadas enfermedades asociadas con la FA. El puntaje de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc se calcula con un punto por antecedente de insuficiencia cardiaca (1 punto), hipertensión arterial sistémica (1 punto), edad mayor de 75 años (2 puntos), diabetes mellitus (1 punto), evento vascular cerebral, isquemia transitoria, TVP o TEP (2 puntos), antecedente de enfermedad vascular como IAM, enfermedad arterial periférica o placas ateroma en aorta (1 punto), edad entre 65 años-74 años (1 punto), sexo femenino (1 punto) (8). En el caso de los síndromes coronarios agudos el suspender de manera temprana la terapia dual antiagregante con aspirina más tienopiridina se considera especialmente riesgoso ya que se asocia con un alto riesgo de IAM recurrente y mortalidad de hasta 50%. El periodo de muy alto riesgo es de 90 días posterior al síndrome coronario agudo (tratado farmacológicamente o con intervención percutánea) por lo que debe evitarse suspender el tratamiento dual con antiagregantes plaquetarios. Algunos autores consideran que en caso de stent en este contexto, se debe considerar periodo de muy alto riesgo los primeros 30-45 días en el caso de prótesis no medicada y hasta 3-6 meses en prótesis medicada (5).

### HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO (HTD) EN PACIENTES BAJO TERAPIA ANTITROMBÓTICA

La mayoría de los casos de HTD en pacientes con terapia antitrombótica se deben a una lesión gastrointestinal subyacente que presenta sangrado, aún en el caso de pacientes sobreanticoagulados, es decir, la hemorragia no es producto solamente del estado de sobreanticoagulación. Por este motivo es importante estabilizar al paciente y realizar los estudios que permitan diagnosticar y tratar la patología específica que produce la HTD (11). Numerosas asociaciones médicas de gastroenterología, endoscopia gastrointestinal y cardiología como son *American Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)*, *European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)*, *British Society of Gastroenterology (BSG)*, *Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE)*, *Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE)*, Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y el Grupo de Trabajo de Trombosis de la Sociedad Española de Cardiología (GTCV-SEC) así como *American College of Cardiology (ACC)*, han emitido guías clínicas con recomendaciones para el manejo de estos pacientes (7-9,12,13).

**Tabla 1. Fármacos antitrombóticos**

Antiagregantes plaquetarios	Ácido acetilsalicílico (Inhibición de tromboxano)		
	Tienopiridinas (antagonistas receptor ADP P2Y12 en superficie de plaqueta)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clopidogrel</li> <li>• Prasugrel</li> <li>• Ticagrelor</li> <li>• Ticlopidina</li> </ul>
	Inhibidores GP IIb/IIIa (receptor de glicoproteínas)	Anticuerpo monoclonal contra receptor GP IIb/IIIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abciximab</li> </ul>
		Inhibidores competitivos del receptor GP IIb/IIIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eptifibatide</li> <li>• Tirofaban</li> </ul>
	Inhibidor PAR-1 (inhibidor de receptor de proteasa activado)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorapaxar</li> </ul>
Anticoagulantes	Antagonistas de vitamina K		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warfarina</li> <li>• Acenocumarol</li> </ul>
	Derivados de heparina (acción a través de antitrombina III)	Heparina no fraccionada	
		Heparina de bajo peso molecular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoxaparina</li> <li>• Ardeparina</li> <li>• Dalteparina</li> <li>• Tinzaparina</li> </ul>
	Anticoagulantes orales directos	Inhibidores directos factor Xa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivaroxabán</li> <li>• Apixabán</li> <li>• Edoxabán</li> </ul>
		Inhibidores directos trombina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debigatrán</li> </ul>

Adaptado de la referencias: 5-8.

Tabla 2. Riesgo tromboembólico según indicación de terapia antitrombótica

Situación clínica	Bajo riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Endoprótesis vascular (Riesgo de Oclusión)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stent no medicado &gt;1m *</li> <li>• Stent medicado &gt;1 año *</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stent no medicado &gt;1m *</li> <li>• Stent medicado &gt;1 año *</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome coronario agudo &lt;90 días ya sea con tratamiento farmacológico o con stent</li> </ul>
Prótesis valvular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V. Aórtica mecánica bivalva sin FA</li> <li>• Válvula Biológica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V. Aórtica mecánica bivalva con FA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V. Mitral mecánica</li> <li>• Válvula mecánica de disco o canastilla</li> <li>• Múltiples válvulas mecánicas</li> <li>• Válvula mecánica + evento tromboembólico previo</li> </ul>
Eventos Trombóticos TVP / TEP / EVC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVP &gt;12 meses previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVP 3-12 meses previo</li> <li>• TVP Recurrente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVP &lt;3 meses previo</li> <li>• EVC o ICT &lt;6 meses previo</li> </ul>
Fibrilación auricular (FA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FA sin valvulopatía</li> <li>• FA con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc &lt;2 puntos (ICC, HAS, edad &gt;75, DM, EVC o ICT previo, enf. Vascular, edad 65-74, sexo paciente)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FA complicada:</li> <li>• con valvulopatía</li> <li>• con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 puntos</li> </ul>	
Trombofilia		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutación gen PT, heterocigoto Factor V</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia proteína C, S o antitrombina, Sx AFL</li> </ul>
Cáncer		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer activo</li> </ul>	

- FA fibrilación auricular
- EVC Enfermedad vascular cerebral
- ICT isquemia cerebral transitoria
- TVP Trombosis venosa profunda
- TEP Tromboembolia pulmonar
- SxAFL Síndrome antifosfolípidos
- DM Diabetes mellitus
- HAS Hipertensión arterial sistémica
- ICC Insuficiencia cardiaca

Adaptado de la referencias: 5-7,9,10.

## I. Manejo previo a la endoscopia

El manejo inicial del paciente tiene como prioridades lograr la estabilidad hemodinámica y posteriormente determinar la causa específica de la hemorragia, lograr hemostasia de la hemorragia activa tratando la lesión causante y prevenir la recurrencia del sangrado (11).

### A. Evaluación inicial del paciente

Tal como sucede en cualquier caso de HTD, la prioridad es una valoración del estado clínico del paciente y tomar las medidas necesarias para lograr su estabilidad hemodinámica. Los pacientes inestables requieren manejo en una unidad de cuidados intensivos y se recomienda endoscopia temprana de ser posible en las primeras 12 horas o valorar incluso la necesidad de hemostasia angiográfica. En pacientes hemodinámicamente estables puede realizarse vigilancia estrecha fuera de una unidad de cuidados intensivos y manejo expectante de la endoscopia (idealmente en las primeras 24 horas) (11). Como parte de esta valoración inicial se debe contar con estudios de laboratorio de rutina para HTD que incluyan tiempo de protrombina (TP) con INR y tiempo parcial de tromboplastina activada (TPT). En el caso de pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales directos (DOAC) las pruebas de laboratorio convencionales no son muy útiles. Aunque el TP y TPT habitualmente pueden excluir anticoagulación por rivaroxabán y dabigatran respectivamente, no son útiles para apixabán. La prueba específica para valorar nivel de anticoagulación por DOAC como apixabán, rivaroxabán y edoxabán es la prueba de actividad anti-factor Xa y para dabigatran son el tiempo de trombina diluida, tiempo de coagulación de ecarina (ECT) o prueba cromogénica de ecarina (ECA); estas pruebas tienen el inconveniente de que no se encuentran fácilmente disponibles (4,13).

Cabe destacar que a la llegada a urgencias de estos pacientes es importante conocer el tipo de antitrombótico que utiliza el paciente, horario de la última administración del mismo, patología de base para la cual requiere terapia antitrombótica y el tiempo de evolución de la misma, así como principales comorbilidades. Adicionalmente el especialista debe tener conocimientos acerca de las características del fármaco tales como su inicio de acción, vida media y tipo de metabolismo, entre otras.

### B. Manejo médico inicial

Se debe realizar reanimación apropiada con soluciones parenterales y administrar desde la llegada del paciente a urgencias inhibidores de la bomba de protones (IBP) a dosis altas administrando 80mg en bolo intravenoso seguido por infusión de IBP a 8mg/hora al menos hasta el momento del procedimiento endoscópico y posteriormente valorar continuarlo hasta cumplir 72 horas dependiendo de los hallazgos del procedimiento. El uso de IBP reduce la posibilidad de estigmas endoscópicos de alto

riesgo en HTD alta. Adicionalmente se ha recomendado el uso de procinético (eritromicina 250mg IV por infusión en 30 minutos) para ayudar al vaciamiento gástrico de restos hemáticos que impidan adecuada visualización de la mucosa (11).

Existe controversia respecto a los criterios para transfundir a estos pacientes. Como recomendación general, se debe considerar la transfusión de paquetes globulares (PG) en individuos con HTD severa persistente, inestabilidad hemodinámica o datos de inadecuada perfusión tisular. Algunos autores consideran que el hematocrito (Hto) puede ser útil para ayudar en la decisión respecto a cuándo y cuánto transfundir. Los pacientes con Hto < 20% deben ser monitorizados estrechamente y valorar transfusión de PG; mientras que en pacientes geriátricos o con alto riesgo de isquemia quizás un Hto de 30% sea una meta apropiada (11). De cualquier manera, deben considerarse los riesgos de sobretransfundir a un paciente y la decisión idealmente debe tomarse en conjunto con el médico de cabecera que atiende la enfermedad cardiovascular del paciente.

El manejo radiológico a través de angiografía terapéutica o el manejo quirúrgico habitualmente se reserva para casos de inestabilidad hemodinámica persistente con hemorragia activa, hemorragia refractaria o en falla terapéutica de la endoscopia (11).

### **C. Valoración sobre suspensión de antitrombótico y necesidad de revertir su efecto**

Las recomendaciones respecto a los antitrombóticos más comúnmente utilizados se refieren a continuación:

#### **1. Ácido acetil salicílico (Aspirina®)**

Habitualmente la decisión respecto a suspender o no la aspirina depende de si está administrada como monoterapia o como parte de un esquema dual antiagregante; en caso de ser monoterapia debe considerarse si está indicada como profilaxis primaria de eventos cardiovasculares o como profilaxis secundaria. En general, si está indicada como profilaxis primaria puede suspenderse, en cambio en los casos de profilaxis secundaria o cuando forma parte de un esquema dual, puede mantenerse de forma continua o suspenderse solamente hasta la endoscopia y reinciarse de manera inmediata o temprana posterior a la misma tomando la decisión en conjunto con el cardiólogo (4,14). En el caso de tratamiento con aspirina se considera que el riesgo hemorrágico no es significativo ni aumenta el sangrado postprocedimiento, mientras que su suspensión incrementa la mortalidad a 30 días (5). Un estudio clínico controlado aleatorizado de Sung y cols. en pacientes con HTD por úlcera péptica que se encontraban bajo tratamiento con aspirina a dosis bajas demostró que continuarla se asoció a mayor riesgo de sangrado recurrente, pero redujo la tasa de mortalidad por cualquier causa (1).

## 2. Tienopiridinas

En HTD agudo significativo, se recomienda descontinuar estos fármacos. En caso de que el paciente presente hemorragia grave puede considerarse la transfusión de concentrados plaquetarios que pueden contraponerse al efecto de las tienopiridinas aunque podría generar complicaciones trombóticas (6,7). En casos de terapia dual antiplaquetaria (Tienopiridina más aspirina) se debe consultar al cardiólogo antes de suspender alguno de los fármacos. No se recomienda suspender ambos antiplaquetarios por el alto riesgo de trombosis asociado con esta conducta (12). Se recomienda continuar la aspirina y mientras ASGE recomienda valorar junto con el cardiólogo suspender la tienopiridina en casos de hemorragia significativa o inestabilidad; APAGE-APSDE recomiendan suspender solo la tienopiridina y reanudarla en los siguientes 5 días (7,12). Existe un alto riesgo de trombosis en los pacientes que han tenido síndrome coronario agudo en los últimos 90 días, a quienes se les colocó *stent* no medicado en los últimos 30 días o *stent* medicado en el último año; en estos casos se debe evitar suspender cualquiera de los fármacos a menos que sea indispensable y previa valoración integral en conjunto con cardiología (7).

## 3. Antagonistas vitamina K (AVK)

Se recomienda suspender los AVK en pacientes con HTD significativa, así como corregir la coagulopatía. Las opciones disponibles para revertir el efecto anticoagulante de AVK incluyen el uso de vitamina K, plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complejo de protrombina no activado (CCP) o activado (aCCP también conocido como FIEBA) y factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) (3,7).

La vitamina K puede indicarse por vía oral (1-5mg) en pacientes clínicamente estables y con datos de HTD leve. Se recomienda usarla por vía intravenosa (IV) cuando se requiere una corrección sostenida y relativamente rápida del TP, aunque presenta un riesgo bajo de reacción anafiláctica por lo cual se recomienda administrar 5-10mg de vitamina K a una velocidad de infusión lenta a lo largo de al menos 30 minutos (3,7,9,13). Aunque no es ideal para la corrección urgente de TP, su efecto prolongado permite corrección sostenida en comparación con CCP o PFC. Como monoterapia es una buena opción para pacientes con hemorragia leve, inactiva o hemodinámicamente estables (4). El PFC contiene factores de coagulación vitamina K-dependientes permitiendo revertir el efecto anticoagulante de manera rápida al administrarlo a dosis de 15 mL/k (3-4 U plasma; 250 mL cada unidad), sin embargo, su vida media es corta por lo que no brinda un efecto sostenido. Como principales inconvenientes del PFC debe tomarse en cuenta el riesgo de sobrecarga por el volumen que requiere ser infundido, la necesidad de pruebas cruzadas y descongelarlo, riesgo remoto de transmisión de infecciones y de lesión pulmonar aguda. Tiene efecto inicial a los 10 minutos, pero requiere algunas horas para revertir completamente la anticoagulación. Ante esta si-

tuación los CCP no activados (concentrados inactivos liofilizados de factores II, IX y X con cantidades variables de factor VII), constituyen una opción terapéutica atractiva en estos pacientes. Se pueden clasificar en CCP-3F o CCP-4F (complejo concentrado de protrombina no activado, de 3 o de 4 factores dependiendo de la presencia o ausencia de factor VII). La dosis de CCP se estandariza de acuerdo con la cantidad de factor IX por kilogramo de peso y se pueden administrar 25-50 UI de factor IX/k. Se prefiere CCP-4F sobre CCP-3F si ambos están disponibles. Sus principales ventajas son el bajo volumen de infusión (25mL=500UI), puede transfundirse en 20-30 minutos con rápida corrección del INR y no requiere pruebas cruzadas. Existe también un complejo concentrado de protrombina activado (aCCP) llamado FEIBA®, que tiene principalmente factor VII activado con formas inactivas de factores II, IX y X (3). Por último, el factor VII recombiante (rFVIIa) es un producto biotecnológico que activa hemostasia por la vía extrínseca de la coagulación, permitiendo la corrección urgente de la anticoagulación. Es importante destacar que aún en caso de requerir corrección urgente de la anticoagulación no se debe usar simultáneamente aCCP y rFVIIa porque su empleo concomitante incrementa el riesgo de trombosis (3).

En pacientes con HTD moderado o grave o INR>5 se debe suspender el AVK y administrar vitamina K. El uso de CCP (o PFC en caso de no tener CCP disponible) se determina según la severidad de hemorragia, valor de INR, disponibilidad de endoscopia y riesgo trombótico. Puede utilizarse vitamina K en conjunto con CCP o con rFVIIa para evitar coagulopatía de rebote una vez que los factores transfundidos pierden efecto (3).

#### *4. Derivados de la heparina*

Actualmente se encuentra bajo estudio una molécula sintética hidrosoluble, catiónica llamada arapazina, la cual que puede unirse mediante enlaces covalentes con la heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), así como a DOAC. Aún no hay evidencia clínica para recomendar este compuesto, pero podría constituir una opción prometedora a futuro (3).

#### *5. Anticoagulantes orales directos (DOAC): inhibidores de factor Xa y de trombina*

El manejo de la HTD en pacientes bajo tratamiento con DOAC se basa, en la mayoría de los casos, en la suspensión temporal del fármaco y reanimación del paciente; solo en contadas situaciones se requiere contrarrestar el efecto del anticoagulante (13). En la mayoría de las ocasiones los DOAC no requieren revertirse ya que tienen una vida media de pocas horas y un efecto predecible; en ausencia de falla renal o hepática, pierden el efecto anticoagulante en un periodo de 12-24 horas. Por este motivo en pacientes con DOAC la prioridad es el mantener una adecuada volemia y perfusión tisular mediante reanimación energética ya que esto permite una mejor eliminación del compuesto por vía renal. En casos seleccionados, dependiendo de las condiciones

clínicas de los pacientes, severidad de la HTD y terapia endoscópica anticipada, pueden emplearse algunas medidas para revertir la anticoagulación. Se puede considerar acelerar el revertir el efecto anticoagulante en caso de hemorragia persistente o inestabilidad hemodinámica (3-5,11). El empleo de carbón activado por vía oral con lavado gástrico ha sido descrito bajo la premisa de que esta medida podría reducir la absorción y/o circulación enterohepática del DOAC. Esta medida se ha considerado para los casos en los que la última toma del medicamento 2-3 horas antes, pero debe destacarse que la evidencia de esta medida es limitada y no puede recomendarse por lo mismo de manera generalizada (3,11,12). Debido a que los DOAC tienen vidas medias muy cortas, en general no se recomiendan agentes que promuevan hemostasia y es controversial su uso para revertir su efecto, sin embargo, en casos muy necesarios (como hemorragia severa o persistente que ponga en riesgo la vida del paciente), se prefiere CCP-4F e incluso rFVIIa sobre el uso de PFC cuya indicación en DOAC es extremadamente controversial (4,11,13). El CCP-4F (no activado) es preferido sobre el aCCP (activado) porque se asocia con menor riesgo de trombosis. La administración de vitamina K no es útil en estos pacientes (3,12).

Existe un anticuerpo monoclonal humanizado llamado idarucizumab que solamente es útil en el caso de dabigatrán por el cual tiene alta afinidad (350 veces más que trombina); tiene acción casi inmediata (5 minutos) y se ha aprobado su uso para HTD severa. Se espera que a corto o mediano plazo se desarrolle otros antídotos específicos para los demás DOAC (4,5,12,13). El arapazine pudiera unirse a todos los DOAC además de a las heparinas no fraccionada y de bajo peso molecular para inhibir su efecto, pero aún está en investigación. Por último, se puede considerar la hemodiálisis en pacientes con hemorragia masiva asociada a dabigatrán y falla renal, pero esta medida no es útil para otros DOAC que se unen en mayor proporción a proteínas plasmáticas (3,7).

#### **D. Evaluación sobre el momento ideal para llevar a cabo el procedimiento endoscópico**

En pacientes anticoagulados con AVK, el procedimiento endoscópico no debe ser diferido en un intento de corregir totalmente la coagulopatía. La terapia endoscópica se considera segura y efectiva en pacientes con INR moderadamente elevado, una vez que el INR sea menor o igual a 2.5. En los individuos sobreanticoagulados (niveles de INR por arriba de margen terapéutico) con HTD grave el procedimiento debe posponerse hasta revertir parcial o totalmente la coagulopatía (3,4,7,12).

En general en HTD alta se recomienda realizar procedimiento endoscópico en las primeras 24 horas del momento de la admisión, aunque en casos de HTD severa con inestabilidad hemodinámica debe intentarse realizar en las primeras 12 horas, aunque este punto es aún controversial (11). En pacientes con evidencia de HTD significati-

vo pero que se encuentren hemodinámicamente estables, debe realizarse el procedimiento de manera temprana.

## II. MANEJO ENDOSCÓPICO

Existen diversos métodos hemostáticos que pueden utilizarse para control de la HTD activa como son terapia de inyección de adrenalina o esclerosantes, terapia térmica (argón plasma, uso de electrocauterio), métodos mecánicos e incluso polvos hemostáticos tópicos en spray. La selección del método en muchas ocasiones depende de factores diversos tales como disponibilidad, el tipo de lesión y la experiencia del endoscopista. Aunque todas las terapias antes descritas son razonables, quizás el método mecánico ofrece ventajas sobre las demás opciones terapéuticas los métodos mecánicos no dependen del estado de coagulación del paciente para lograr hemostasia, sino que ejercen un efecto de compresión directa y oclusión de la lesión sangrante. Algunos de los métodos mecánicos más útiles en este contexto son los hemoclips, clips sobre el endoscopio tipo OTSC o ligadura con banda. En comparación con los métodos térmicos, el método mecánico se asocia con una cicatrización más rápida, además de que permanecen en el sitio incluso por semanas lo cual es un beneficio adicional en pacientes que recibirán nuevamente antitrombóticos. Uno de los métodos más prometedores en pacientes con coagulopatía es el empleo de polvos hemostáticos, los cuales son especialmente útiles en caso de lesiones difusas o de difícil acceso; sin embargo, tienen el inconveniente de que, a pesar de lograr hemostasia inicial, tienen mayor índice de hemorragia recurrente que otros métodos más definitivos. Los polvos hemostáticos pueden ser útiles como una medida contemporizadora (11).

En ocasiones no es posible definir clínicamente el origen potencial de la HTD para determinar si se trata de HTD proximal o distal. En ese caso se debe definir si se realiza inicialmente una endoscopia superior o una colonoscopia según sea más posible un origen u otro. Cabe destacar que cuando se requiere realizar colonoscopia en este contexto, la misma se debe realizar siempre previa preparación para evitar riesgos como perforación derivados de la inadecuada limpieza del colon, así como para obtener el mayor rendimiento diagnóstico y terapéutico del estudio. Cuando un paciente presenta HTD significativa y la endoscopia proximal y colonoscopia son negativas, debe considerarse la inspección del intestino medio. Esta medida resulta particularmente importante en pacientes que serán anticoagulados nuevamente (11).

La enfermedad ulcerosa péptica es la principal causa de hemorragia en pacientes con terapia antitrombótica, seguida por erosiones esofágicas y gastroduodenales. En HTD bajo la causa más frecuente es la hemorragia diverticular (3,7). Es importante buscar la lesión específica que ocasionó la HTD para tener un diagnóstico específico y tratar la lesión. Los anticoagulantes frecuentemente favorecen la HTD a partir de lesiones o áreas de friabilidad mucosa preexistentes (15).

Los antiagregantes plaquetarios, especialmente en terapia dual (aspirina + tienopiridina) son una de las causas principales de HTD alta al causar lesiones mucosas gastroduodenales o disparar un episodio de sangrado de una lesión preexistente. Recientemente también se ha destacado el papel de estos compuestos en la HTD baja por divertículos, así como el sangrado por enteropatía erosiva (4). Por otra parte, el dabigatrán se ingiere como profármaco y se activa intraluminalmente a lo largo de su tránsito por el intestino; por este motivo los pacientes tratados con ese DOAC presentan con mayor frecuencia HTD bajo (colon) o de intestino medio distal (15). Es importante buscar la lesión específica que ocasionó la HTD para tener un diagnóstico específico y tratar la lesión. Los anticoagulantes frecuentemente favorecen la HTD a partir de lesiones o áreas de friabilidad mucosa preexistentes. Aproximadamente 8% de los pacientes bajo tratamiento antitrombótico que presentan HTD tienen como causa subyacente una neoplasia gastrointestinal, siendo 80% de los casos cáncer colorrectal. Por esto incluso algunos autores han recomendado valorar escrutinio para cáncer gastrointestinal cuando sea clínicamente apropiado por edad en pacientes que inician tratamiento antitrombótico (15).

### III. MANEJO POSTENDOSCÓPICO

#### A. Vigilancia posterior al procedimiento endoscópico

En casos seleccionados puede valorarse realizar endoscopia de control (second look) para asegurar hemostasia efectiva previo a reanudar terapia antitrombótica.

#### B. Reinicio del tratamiento antitrombótico

En general se recomienda reanudar tratamiento antitrombótico una vez que se ha logrado el control hemostático de manera segura y satisfactoria (5). La decisión dependerá de la condición clínica del paciente, la indicación del tratamiento antitrombótico, las características de la lesión sangrante, el tipo de tratamiento utilizado para hemostasia y el grado de confianza de que se logró control definitivo de la hemorragia. Cuando se encontraron lesiones gastrointestinales con alto riesgo de hemorragia recurrente, se puede considerar realizar una endoscopia de control previo al reinicio del antitrombótico en casos seleccionados (4,11).

##### 1. Ácido acetil salicílico (Aspirina®)

La conducta habitual es que no se suspenda la aspirina cuando se usa como único antiplaquetario en profilaxis cardiovascular secundaria; en terapia dual antiagregante se recomienda continuar la aspirina y suspender temporalmente la tienopiridina si hay HTD significativa (4). En caso de que se utilice como profilaxis cardiovascular primaria, puede interrumpirse la aspirina si la HTD es severa o el paciente está inestable y se recomienda valorar en conjunto con el cardiólogo si está justificado reiniciarla. Cuando

la aspirina tiene como indicación la profilaxis secundaria de eventos cardiovasculares y fue suspendida, se recomienda reiniciarla de manera inmediata al corroborar hemostasia o de forma temprana dentro de los 3 primeros días en caso de lesiones de alto riesgo (4,14).

## 2. *Tienopiridinas*

Debido a que las tienopiridinas tienen un inicio de acción lento de 3-5 días antes de presentar efecto antiagregante plaquetario significativo, se ha considerado que pueden reiniciarse inmediatamente después del procedimiento endoscópico una vez que se ha conseguido la hemostasia en la mayoría de los casos (6,7).

## 3. *Antagonistas vitamina K*

El riesgo de presentar un evento tromboembólico al descontinuar warfarina es más importante si la suspensión es por más de 7 días ( $RR=5.5$ ) (10). La reintroducción temprana de los AVK reduce el riesgo de trombosis ( $HR=0.68$ ) y no se asocia con aumento de mortalidad ( $HR=0.76$ ) ni un aumento significativo en el riesgo de hemorragia (4). En la mayoría de los pacientes se puede reanudar el AVK entre los días 7 y 14 (2<sup>a</sup> semana). En los pacientes con muy alto riesgo tromboembólico puede ser necesario reiniciar de forma más temprana la anticoagulación, por lo que se recomienda terapia puente con HBPM a partir de las 48 horas con dosis profilácticas (en muy alto riesgo de hemorragia) o dosis terapéuticas (bajo riesgo de hemorragia recurrente) seguido por reinicio AVK en los primeros 3-7 días (4,12,14). Debido a que estos pacientes tardan más en obtener niveles efectivos de anticoagulación al reiniciar el tratamiento, debe considerarse la utilidad de tratamiento puente con heparina hasta lograr niveles de anticoagulación satisfactorios (4). Esta decisión debe tomarse con cautela porque algunos estudios han mostrado que la terapia puente podría incrementar el riesgo de sangrado recurrente sin disminuir de manera significativa el riesgo trombótico (1).

## 4. *Anticoagulantes orales directos (DOAC): inhibidores directos de factor Xa y de trombina*

Debido al inicio de acción rápido de los DOAC posterior a su administración, es importante estar seguro de la hemostasia efectiva previo a reiniciarlos. En general, no se recomienda el uso de heparina como terapia puente debido a la rápida acción de los DOAC al ser reiniciados (1,12).

No hay evidencia disponible que permita emitir recomendaciones específicas para el abordaje de la HTD en pacientes con terapia a base de Inhibidores de GP IIb /IIIa, Inhibidores PAR-1 ni derivados de heparina, por lo que en estos casos se deberá de dar manejo individualizado y multidisciplinario. Las recomendaciones por tipo de an-

titrombótico respecto al manejo previo al procedimiento endoscópico y postprocedimiento se resumen en la tabla 3 (4,7,8,9,12,14).

## PROFILAXIS SECUNDARIA DE LA HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Existen varias medidas que pueden disminuir la posibilidad de hemorragia en los pacientes bajo tratamiento antitrombótico. Algunas de las más relevantes son las siguientes:

- Evitar AINE cuando no sea indispensable; reducir factores concomitantes de alto riesgo para HTD (15).
- Buscar y en su caso erradicar *Helicobacter pylori* (14,15).
- Considerar gastroprotección con IBP según los factores de riesgo del paciente, (antecedente de HTD es el principal factor de riesgo para sangrado recurrente) (15).
- Limitar el uso de esquemas combinados de terapia antiagregante plaquetaria dual (aspirina con tienopiridina) o triple terapia antitrombótica (anticoagulante con doble antiagregante plaquetario) cuando sea posible (15).
- Evaluar necesidad de continuar terapia antitrombótica y en pacientes con historia de hemorragia recurrente debe valorarse el cambio de la misma por una opción de menor riesgo. Por ejemplo, apixabán y dosis bajas de dabigatránil se consideran de menor riesgo comparados con rivaroxabán (15).

## RECOMENDACIONES DE ABORDAJE DE HTD EN PACIENTES CON TERAPIA ANTITROMBÓTICA

- Mantener comunicación abierta con el paciente informándole riesgos y beneficios del tratamiento e involucrándolo en la toma de decisiones cuando así sea posible (10).
- Brindar manejo multidisciplinario y mantener comunicación continua con el médico que indicó el tratamiento antitrombótico para tomar decisiones de manera conjunta (10). Las decisiones del manejo perendoscópico del paciente no deben ser tomadas por el gastroenterólogo de manera aislada (1,10).
- Evaluar cuidadosa y detalladamente el riesgo hemorrágico, así como del riesgo trombótico del paciente (10).
- Planear anticipadamente el procedimiento endoscópico (10).
- Buscar y tratar la lesión causante de la hemorragia (15).
- Reiniciar terapia antitrombótica de manera oportuna al conseguir la hemostasia de la lesión sanguínea (10).

**Tabla 3. Manejo de antitrombóticos en hemorragia aguda de tubo digestivo**

Tipo de antitrombótico	Previo a procedimiento endoscópico	Reinicio antitrombótico posterior a procedimiento endoscópico
Aspirina (AAS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continuar AAS si es profilaxis secundaria. No suspender salvo en muy alto riesgo HTD</li> <li>Suspender AAS si es para profilaxis primaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si era para profilaxis primaria: valorar con cardiólogo si se reanuda</li> <li>Si era por profilaxis secundaria y se suspendió debe reanudarse en cuanto se logre hemostasia o primeros 3 días en lesiones de alto riesgo de</li> </ul>
Tienopiridinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se puede valorar transfusión de concentrados plaquetarios solo en inestabilidad hemodinámica o HTD severa persistente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reanudar en cuanto se consiga hemostasia</li> </ul>
Doble antiplaquetario (Tienopiridina con ASA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continuar Aspirina</li> <li>En HTD leve no suspender tienopiridina, en HTD moderada o severa suspenderla hasta hemostasia.</li> <li>Alto riesgo trombosis: No suspenderlo en Síndrome coronario agudo 90 días previos, stent no medicado 30 días o stent medicado un año, salvo valoración cardiólogo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reanudar tienopiridina en 3-5 días en estigmas alto riesgo o inmediatamente después de endoscopio en estigmas bajo riesgo</li> <li>Valorar con cardiólogo si aun requiere terapia dual antiplaquetaria o si puede utilizar solo aspirina</li> </ul>
Antagonistas vitamina K	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender AVK</li> <li>Vitamina K oral 2.5mg en HTD leve o 5-10mg IV en HTD moderada a severa</li> <li>Valorar CCP-4F o CCP-3F en HTD severa o persistente o inestable</li> <li>Puede considerarse aCCP o rFVIIa si no hay CCP</li> <li>Realizar endoscopia cuando INR&lt;2.5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reanudar el AVK entre el día 7-14 (2<sup>a</sup> semana) si hay estigmas alto riesgo HTD</li> <li>Valorar terapia puente con HBPM en casos con muy alto riesgo de trombosis</li> <li>En alto riesgo trombosis la HBPM se inicia a las 48 horas y AVK en la primera semana</li> </ul>
Derivados de heparina: no fraccionada (HNF) o de bajo peso molecular (HBPM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender derivado de heparina</li> <li>Sulfato de protamina</li> <li>Considerar rFVIIa en hemorragia severa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HBPM inmediato en cuanto hay estabilidad hemodinámica</li> <li>HNF en 2-6 horas después de conseguir hemostasia</li> </ul>
DOAC: Inhibidor directo factor X e inhibidor directo trombina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayoría de casos: Solamente suspender DOAC</li> <li>Valorar carbón activado si menos de 3 horas de toma</li> <li>Valorar CCP-4F o CCP-3F</li> <li>Valorar aCCP o rFVIIa solo si no hay CCP y hemorragia severa</li> <li>Solo para dabigatran: Valorar diálisis en falla renal, valorar idarucizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No requieren terapia puente con HBPM porque tienen inicio de acción rápido (horas)</li> <li>Reanudar hasta que haya estabilidad hemodinámica</li> <li>Parece ser seguro reinicio en la 1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup> semana</li> </ul>

## CONCLUSIONES

La hemorragia de tubo digestivo en el contexto de un paciente bajo tratamiento con fármacos antitrombóticos plantea un escenario clínico complejo para el equipo de atención médica, ya que obliga a considerar diversos riesgos y tomar decisiones de manera conjunta bajo un abordaje multidisciplinario con la finalidad de lograr el control de la hemorragia sin someter al paciente a riesgos innecesarios limitando la morbilidad y mortalidad asociada tanto al evento hemorrágico en sí, como a potenciales eventos tromboembólicos. Es un tema que aún tiene puntos de controversia debido a falta de estudios con evidencia contundente, lo cual se refleja en algunas discrepancias en las guías clínicas y recomendaciones de las diversas asociaciones de gastroenterología, endoscopia y cardiología a nivel internacional.

## REFERENCIAS

1. Ono S, Saito I, Ikeda Y, et al. Current Practices in the Management of Antithrombotic Therapy During the Periendoscopic Period for Patients with Cardiovascular Disease. *Int Heart J* 2016; 57: 530-534.
2. Ono S, Koike K. Endoscopist should keep up with the current trends of antithrombotic therapy in other fields. *Dig Endosc* 2017; 29: 676-677.
3. Radaelli F, Dentali F, Repici A, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 621-627.
4. Zullo A, Hassan C, Radaelli F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant Therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 7-14.
5. Aguilar-Olivos NE, Ramírez-Polo AI, Téllez-Ávila FI. Manejo de antitrombóticos en pacientes que requieren procedimientos endoscópicos. *Endoscopia* 2015; 27: 180-187.
6. Greenwald DA. Managing antithrombotic agents during endoscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 679-687.
7. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. The management of anti-thrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 3-16.
8. Alberca de las Parras F, Marin F, Roldán-Schilling V, et al. Management of anti-thrombotic drugs in association with procedures. *Rev Esp Enf Dig* 2015; 107: 289-306.
9. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016; 48: 1-18.

10. Oh HG. Management of Antithrombotic Therapy for Gastroenterological Endoscopy from a Cardio-Cerebrovascular Physician's Point Of View. *Clin Endosc* 2014; 47: 320-323.
11. Rockey DC. Endoscopy for Gastrointestinal Bleeding in Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2016; 45-50.
12. Chan FKL, Goh KL, Reddy N. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut* 2018; 67: 405-417.
13. Anderson I, Cifu AS. Management of Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulants. *JAMA* 2018; 319:2032-2033.
14. Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? *Br J Haematol* 2017; 177: 185-197.
15. Vaduganathan M, Bhatt DL. Gastrointestinal Bleeding with Oral Anticoagulation: Understanding the Scope of the Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 691-693.



# HEMORRAGIA DE INTESTINO DELGADO

Dr. Francisco Daniel Briseño García

Dr. Luis Eduardo Zamora Nava

Departamento de Endoscopia

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

## INTRODUCCIÓN

A pesar de que la hemorragia de intestino delgado (HID) ocurre de manera poco frecuente en pacientes con hemorragia de tubo digestivo, su detección y manejo son un reto para el gastroenterólogo y representan un importante gasto de recursos. De acuerdo con las recientes guías del Colegio Americano de Gastroenterología (CAG), el término "hemorragia gastrointestinal de origen oscuro" (HGOO) ha sido reemplazado por "sospecha de hemorragia de intestino delgado" (previo a la realización de estudios endoscópicos), o "hemorragia de intestino delgado" (una vez establecida la causa en el intestino delgado), reservándose el término de HGOO a pacientes sin una causa de hemorragia identificada posterior a una evaluación del intestino delgado por medios endoscópicos y estudios de imagenología específicos (1). La razón de este cambio en la clasificación es que la mayoría de las causas de hemorragia fuera del tracto gastrointestinal superior e inferior se evidencian en el intestino delgado mediante estudios como la videocápsula endoscópica (VCE), enteroscopía asistida por dispositivo (EAD), enterografía por tomografía computada (ETC) y enterografía por resonancia magnética (ERM).

## PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CAUSAS

Aproximadamente, en 5-10% de pacientes el origen de la hemorragia gastrointestinal se localiza entre el ámpula de Váter y la válvula ileocecal, determinándose como HID (2). La hemorragia puede presentarse como manifiesta, ya sea con melena o hematоquecia, u oculta, con anemia por deficiencia de hierro con o sin sangre oculta en heces. La hemorragia manifiesta puede clasificarse en activa o previa, dependiendo de si se encuentra hemorragia activa al momento de la evaluación.

La causa más frecuente de HID son las angioectasias hasta en 20 a 30%, siendo más común en pacientes de edad avanzada (3-5). Algunos tumores de intestino delgado (por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal, neuroendocrinos, linfomas y adenocarcinomas) pueden presentarse tanto en jóvenes como en edad avanzada (6, 7). Otras etiologías benignas incluyen las erosiones y úlceras asociadas al consumo

de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y enfermedad de Crohn (8). Causas raras de HID incluyen la úlcera asociada a divertículo de Meckel (especialmente en pacientes jóvenes), enteropatía por radiación, lesiones de Dieulafoy, várices de intestino delgado y fistulas aortoentéricas (9).

## DIAGNÓSTICO

*Papel de la endoscopia de segunda revisión.* La presentación clínica de la mayoría de las HID es poco dramática y se presenta como hemorragia oculta o manifiesta en pacientes estables. En varias series de pacientes con sospecha de HID se encontraron las causas al alcance de estudios de endoscopia convencionales, con un rendimiento diagnóstico que varió de 2 a 25% en la endoscopia superior y de 6 a 23% en la colonoscopia (10-18). Algunos factores asociados a un mayor rendimiento diagnóstico en la endoscopia superior incluyen las hernias hiatales grandes, hematemesis e historia de uso de AINE (19). Algunos pacientes con lesiones en la mucosa del tracto gastrointestinal superior pueden tener otras causas contribuyentes de anemia por deficiencia de hierro como la malabsorción intestinal, por lo que algunos autores recomiendan tomar biopsias de intestino delgado para descartar enfermedad celiaca subyacente (20-22). La repetición de una ileocolonoscopia debe considerarse en pacientes con sospecha clínica de lesiones no visualizadas en colon en caso de estudios previos incompletos y mala preparación (23, 24).

*Papel de la enteroscopía de empuje.* La enteroscopía de empuje es una endoscopia superior extendida que se puede realizar con un colonoscopio pediátrico o con un enteroscopio de empuje, el cual es de 250 cm de longitud (25). La enteroscopía de empuje permite una evaluación limitada del intestino delgado proximal, hasta aproximadamente 70 cm distales al ángulo de Treitz. El rendimiento diagnóstico en HID es de aproximadamente 24 a 56%, la principal limitante es la formación de asa e incomodidad para el paciente y su papel en la HID se limita a procedimientos terapéuticos en pacientes con lesiones en intestino delgado proximal. A pesar de sus limitaciones, puede ser ideal si se emplea como el método de exploración en caso de endoscopia superior de segunda revisión, ya que permite la exploración de duodeno distal y yeyuno proximal, segmentos que no siempre pueden ser evaluados de manera adecuada por la VCE (19, 26-28).

*Papel de la VCE.* Introducida para su uso clínico en 2001, la VCE tiene la capacidad de tomar 2-6 imágenes por segundo en un periodo de 8-12 horas. Las imágenes son transmitidas a un dispositivo de grabación, el cual puede ser descargado y visualizado mediante un programa en la computadora. La VCE permite la evaluación no invasiva de la totalidad del intestino delgado en 79-90% de pacientes, con un rendimiento diagnóstico para sospecha de HID de 38-83% (29). Debido a su elevado rendimiento diagnóstico, la VCE es considerado el estudio de elección en la evaluación de HID posterior a una evaluación endoscópica estándar negativa. Su

rendimiento diagnóstico es mayor si se realiza en las primeras 2 semanas de presentación (el mayor rendimiento es en las primeras 48-72 horas) de una HID manifiesta (30-32). En HID, la VCE tiene un mejor rendimiento diagnóstico que la ETC (53 y 34%), así como para lesiones mucosas (lesiones vasculares y úlceras) que la ETC, con rendimiento diagnóstico comparable para lesiones neoplásicas (33).

El diagnóstico temprano mediante VCE puede influir en el diagnóstico y desenlace de pacientes con HID identificando aquellos que requieren una intervención temprana. Algunos factores clínicos pueden predecir hallazgos positivos en la VCE, como una hemoglobina <10 g/dL, mayor duración de la hemorragia (>6 meses), presentación manifiesta de la hemorragia, género masculino, edad >60 años, y pacientes hospitalizados (31, 34, 35).

Si se detectan lesiones significativas mediante VCE, el paciente debe ser referido para tratamiento específico. Aproximadamente en 37-87% de los casos, los hallazgos de VCE conlleven una intervención endoscópica o quirúrgica o un cambio en el tratamiento médico (36, 37). La tasa de hemorragia recurrente después de una VCE con hallazgos negativos es generalmente baja (6-11%) (38, 39). Si la VCE falla en identificar la causa de la HID, se puede considerar una segunda VCE, particularmente durante el periodo de recurrencia de la hemorragia.

La VCE tiene limitaciones como exploración incompleta del intestino delgado, visibilidad limitada debido a preparación inadecuada y tránsito acelerado que limita la exploración. Algunos factores de riesgo para exploración incompleta son la edad avanzada, género masculino y enfermedad de Crohn (40). La VCE tiene una exploración limitada en duodeno debido al paso rápido a este nivel, lo que se asocia a falla en la detección de tumores hasta en 10% de los casos (41). La tasa de retención de la VCE en pacientes con sospecha de HID es de 1.3% (42, 43), sin embargo, puede causar retención de hasta 13% en pacientes con enfermedad de Crohn, limitando su uso en pacientes con sospecha de obstrucción o estenosis hasta que se documente factibilidad mediante cápsula de permeabilidad (44, 45). La presencia de síntomas como dolor abdominal, distensión, náusea y/o vómito previo a la VCE se han asociado a una mayor tasa de retención, así como el antecedente de resección de intestino delgado, radiación abdominal/pélvica y uso crónico de AINE (46-50). Por tanto, es de crucial importancia evaluar detenidamente los antecedentes médicos con el fin de identificar quiénes requieren estudios preliminares como la cápsula de permeabilidad, la cual, en un metaanálisis, demostró adecuado rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad de 97% (IC95% 93-99%), especificidad de 83% (IC95% 65-94%) y un área bajo la curva de 0.9557 para predecir retención (51).

*Papel de la enteroscopía asistida por dispositivo.* La EAD incluye la enteroscopía de doble balón (EDB), enteroscopía monobalón (EMB) y la enteroscopía en espiral. Las enteroscopías asistidas con balón utilizan un sobretubo con un balón en su extremo

distal y se realizan mediante el principio de maniobras secuenciales de empuje y rectificación asociadas al inflado y desinfaldo del balón. La EDB es la técnica de EAD más frecuentemente estudiada y utiliza además del balón del sobretubo, un balón en el extremo distal del endoscopio (52).

La EDB fue descrita por primera vez en 2001 por Yamamoto et al. (53). El equipo estuvo disponible para su uso clínico en el año 2004. Por vía anterógrada permite un avance de aproximadamente 240-360 cm, y por vía retrógrada de 102-140 cm proximales a la válvula ileocecal. Tiene la capacidad adicional sobre la VCE de ser diagnóstica y terapéutica, incluyendo toma de biopsias, colocación de tatuaje, realización de hemostasia, polipectomía, dilatación y retiro de cuerpo extraño (54-56). En un estudio de García-Correa et al., la indicación más común de EDB fue HID manifiesta, con un rendimiento diagnóstico de 65.2% (57). La EDB y EMB han demostrado ser similares en cuanto a tiempo de procedimiento, profundidad de inserción, rendimiento diagnóstico y terapéutico, y tasa de complicaciones (58, 59). En comparación con EMB y en espiral, la EDB tiene una mayor tasa de enteroscopía completa (60, 61). Similar a lo que sucede con la VCE, la EDB brinda un mayor rendimiento diagnóstico en HID manifiesta que en oculta (62-64). Asimismo, la EDB tiene mayor rendimiento si se realiza lo más cercano posible al evento de hemorragia (65, 66).

Las complicaciones más frecuentes de la EAD son la perforación, hemorragia y pancreatitis. Tanto la hemorragia como la perforación se asocian a intervenciones terapéuticas como la polipectomía (hasta en 10%, cuando pólipos grandes son resecados en bloque) y la dilatación de estenosis (hasta 8%) (67, 68). La pancreatitis asociada a EAD ocurre en 0.3% de procedimientos, la mayoría de ellos EDB anterógrada (69).

*Papel de los estudios de radiología.* En la actualidad, los estudios con enteroclisis son de utilidad limitada y no son considerados parte de la evaluación de pacientes con hemorragia gastrointestinal. En contraste, la ETC multifásica ha surgido como una nueva modalidad para el estudio de los pacientes con HID (9). Esta técnica utiliza contraste oral neutral para distender el intestino delgado y optimizar su evaluación mural. Asimismo, se administra contraste intravenoso y se adquieren imágenes en fase arterial, enteral y tardía (70). Esta técnica permite detectar lesiones inflamatorias, neoplasias, lesiones vasculares como angiectasias, várices, lesiones de Dieulafoy, fistulas aortoentéricas y pseudoaneurismas. Al igual que en la VCE, la ETC auxilia en determinar la mejor manera de abordaje mediante EAD (anterógrada o retrógrada). En un estudio de 53 pacientes con HID y VCE no diagnóstica, la ETC subsecuente mostró un rendimiento positivo de 50% (71), mientras que en otro estudio de 30 pacientes con resultados negativos por ETC una VCE subsecuente mostró rendimiento diagnóstico de 57% (72). Por tanto, estos estudios son complementarios en el abordaje de pacientes con hemorragia de intestino delgado.

Otra opción de estudio de imagen que puede ser una alternativa a la ETC es la ERM, sin embargo, sus datos son limitados respecto a su papel en HID (73, 74). La tomografía multifásica o angiotomografía (ATC) se refiere a una técnica similar a la ETC, pero sin contraste oral. En un metaanálisis de 9 estudios con 198 pacientes, la ATC demostró una sensibilidad de 89% y especificidad de 85% para diagnóstico en pacientes con hemorragia de tubo digestivo (75). La ATC es ampliamente disponible y puede realizarse de forma rápida para localizar el sitio de hemorragia en pacientes con hemorragia aguda de tubo digestivo.

El gammagrama con eritrocitos marcados con tecnecio 99 m, a pesar de su sensibilidad (0.1-0.4 mL/minuto), solamente identifica una zona en general de hemorragia y es limitada para localizar la zona afectada y, por tanto, para definir ruta de acceso endoscópico. Los pacientes con gammagrama positivo deben ser inmediatamente referidos a angiografía para tratamiento. En pacientes pediátricos y jóvenes, el escaneo para divertículo de Meckel es una prueba útil para HID manifiesta, con una sensibilidad entre 62% y 87.5% para localizar mucosa gástrica ectópica (76, 77).

La angiografía también es de utilidad en la evaluación de pacientes con HID manifiesta si la hemorragia es >0.5 mL/min. Técnicamente, es menos sensible que el gammagrama, pero es más efectiva para localizar el sitio de la hemorragia y permite realizar terapia inmediata. Sin embargo, los datos sobre su rendimiento diagnóstico en HID son limitados, los cuales varían entre 20% y 77% (78, 79).

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de HID ha avanzado significativamente con la llegada de la VCE, EAD y ETC o ERM. La causa más frecuente de HID son las angiectasias. En la mayoría de los pacientes, una vez realizados los estudios endoscópicos convencionales, la VCE es el estudio inicial, ya que permite determinar si existe alguna lesión en intestino delgado y su localización. Ésta debe realizarse lo más cercano posible al evento de hemorragia. Cuando se identifica un hallazgo patológico, la EAD es el estudio a seguir para ofrecer terapia y/o mayor diagnóstico. En la mayoría de los pacientes con HID, se localiza la causa de hemorragia vía anterógrada; sin embargo, debe realizarse enteroscopía total cuando existe una alta sospecha de lesión en intestino delgado. La ATC y angiografía tienen un papel importante en el manejo de pacientes con hemorragia severa, incluyendo inestabilidad hemodinámica.

## REFERENCIAS

1. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of small bowel bleeding. Am J Gastroenterol 2015;110:1265-87.
2. Ell C, May A. Mid-gastrointestinal bleeding: Capsule endoscopy and push-and-pull enteroscopy give rise to a new medical term. Endoscopy 2006;38:73-75.

3. Ohmiya N, Yano T, Yamamoto H et al. Diagnosis and treatment of obscure GI bleeding at double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:S72-7.
4. Sun B, Rajan E, Cheng S et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy in a large cohort of patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;10:2011-5.
5. Pasha S, Leighton J, Das A et al. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in smallbowel disease: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:671-6.
6. Cangemi DJ, Patel MK, Gomez V et al. Small bowel tumors discovered during double-balloon enteroscopy: Analysis of a large prospectively collected single-center database. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:769-72.
7. Ross A, Mehdizadeh S, Tokar J et al. Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Dig Dis Sci* 2008;53:2140-3.
8. Leighton JA, Triester SL, Sharma VK. Capsule endoscopy: Meta analysis for use with obscure gastrointestinal bleeding and Crohn's disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:229-50.
9. ASGE Standards of Practice Committee. Gurudu SR, Bruining DH, Acosta RD et al. The role of endoscopy in the management of suspected small bowel bleeding. *Gastrointest Endosc* 2017;85:22-31.
10. Zaman A, Katon RM. Push enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding yields a high incidence of proximal lesions within reach of a standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 1998;47:372-6.
11. Descamps C, Schmit A, Van Gossum A. "Missed" upper gastrointestinal tract lesions may explain "occult" bleeding. *Endoscopy* 1999;31:452-5.
12. Tang SJ, Christodoulou D, Zanati S et al. Wireless capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: A single-centre, one-year experience. *Canad J Gastroenterol* 2004;18:559-65.
13. van Turenhout ST, Jacobs MA, van Weyenberg SJ et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in a tertiary hospital in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Liver Dis* 2010;19:141-5.
14. Tee HP, Kaffles AJ. Non-small-bowel lesions encountered during doubleballoon enteroscopy performed for obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2010;16:1885-9.
15. Fry LC, Bellutti M, Neumann H et al. Incidence of bleeding lesions within reach of conventional upper and lower endoscopes in patients undergoing double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:342-9.
16. Lorenceau-Savale C, Ben-Soussan E, Ramirez S et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy: Results of a one-year follow-up study. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:606-11.
17. Lara LF, Bloomfeld RS, Pineau BC. The rate of lesions found within reach of esophagogastroduodenoscopy during push enteroscopy depends on the type of obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2005;37:745-50.

18. Robinson CA, Jackson C, Condon D et al. Impact of inpatient status and gender on small-bowel capsule endoscopy findings. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1061-6.
19. Chak A, Koehler MK, Sundaram SN et al. Diagnostic and therapeutic impact of push enteroscopy: Analysis of factors associated with positive findings. *Gastrointest Endosc* 1998;47:18-22.
20. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG clinical guidelines. Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76.
21. Harewood G, Holub J, Lieberman D. Variation in small bowel biopsy performance among diverse endoscopy settings: Results from a national endoscopic database. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1790-4.
22. Grisolano S, Oxentenko A, Murray J et al. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:756-60.
23. Leaper M, Johnston MJ, Barclay M et al. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004;36:499-503.
24. Singh H, Nugent Z, Demers AA et al. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2588-96.
25. Barkin JS, Schonfeld W, Thomsen S et al. Enteroscopy and small bowel biopsy—an improved technique for the diagnosis of small bowel disease. *Gastrointest Endosc* 1985;31:215-7.
26. May A, Nachbar L, Schneider M et al. Prospective comparison of push enteroscopy and push-and-pull enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2016-24.
27. de Leusse A, Vahedi K, Edery J et al. Capsule endoscopy or push enteroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding? *Gastroenterology* 2007;132:855-62.
28. Sidhu R, McAlindon M, Kapur K et al. Push enteroscopy in the era of capsule endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:54-8.
29. Rondonotti E, Villa F, Mulder CJ et al. Small bowel capsule endoscopy in 2007: Indications, risks and limitations. *World J Gastroenterol* 2007;13:6140-9.
30. Bresci G, Parisi G, Bertoni M et al. The role of video capsule endoscopy for evaluating obscure gastrointestinal bleeding: Usefulness of early use. *J Gastroenterol* 2005;40:256-9.
31. Yamada A, Watabe H, Kobayashi Y et al. Timing of capsule endoscopy influences the diagnosis and outcome in obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Hepato-Gastroenterol* 2012;59:676-9.
32. Singh A, Marshall C, Chaudhuri B et al. Timing of video capsule endoscopy relative to overt obscure GI bleeding: Implications from a retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2013;77:761-6.
33. He B, Gong S, Hu C et al. Obscure gastrointestinal bleeding: Diagnostic performance of 64-section multiphase CT enterography and CT angiography compared with capsule endoscopy. *Br J Radiol* 2014;87:20140229.

34. Lepileur L, Dray X, Antonietti et al. Factors associated with diagnosis of obscure GI bleeding by video capsule endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1376-80.
35. Carey EJ, Leighton JA, Heigh RI et al. A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007;102:89-95.
36. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E et al. Outcomes of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643-53.
37. Rondonotti E, Villa F, Mulder CJ et al. Small bowel capsule endoscopy in 2007: Indications, risks and limitations. *World J Gastroenterol* 2007;13:6140-9.
38. Macdonald J, Porter V, McNamara D. Negative capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding predicts low rebleeding rates. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1122-7.
39. Lai L, Wong GLH, Chow DKL et al. Long-term follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1224-8.
40. Höög CM, Bark LA, Arkani J et al. Capsule retentions and incomplete capsule endoscopy examinations: An analysis of 2300 examinations. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:518718.
41. Lewis BS, Eisen GM, Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy* 2005;37:960-965.
42. Nemeth A, Wurm Johansson G, Nielsen J et al. Capsule retention related to small bowel capsule endoscopy: A large European single-center 10-year clinical experience. *United European Gastroenterol J* 2017;5:677-686.
43. Liao Z, Gao R, Xu C et al. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: A systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010;71:280-286.
44. Fry LC, De Petris G, Swain JM et al. Impaction and fracture of a video capsule in the small bowel requiring laparotomy for removal of the capsule fragments. *Endoscopy* 2005;37:674-6.
45. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2218-22.
46. Rondonotti E, Soncini M, Girelli C et al. Small bowel capsule endoscopy in clinical practice: A multicentered 7-years survey. *Eur J Gastroenterol* 2010;22:1380-1386.
47. Postgate AJ, Burling D, Gupta A et al. Safety, reliability and limitations of the given patency capsule in patients at risk of capsule retention: A 3-year technical review. *Dig Dis Sci* 2008;53:2732-2738.
48. Al-Bawardi B, Locke G, Huprich JE et al. Retained capsule endoscopy in a large tertiary care academic practice and radiologic predictors of retention. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2158-2164.

49. Signorelli C, Rondonotti E, Villa F et al. Use of the Given Patency System for the screening of patients at high risk for capsule retention. *Dig Liver Dis* 2006;38:326-330.
50. Du J, Pan D, Ma P et al. The clinical characteristic and risk of capsule incomplete and retention in Crohn's disease. *Int J Clin Exp Med* 2015;5:13482-90.
51. Zhang W, Han ZL, Cheng Y et al. Value of the patency capsule in preevaluation for capsule endoscopy in cases of intestinal obstruction. *J Dig Dis* 2014;15:345-351.
52. Xin L, Liao Z, Jiang YP et al. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: A systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointest Endosc* 2011;74:563-570.
53. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001;53:216-20.
54. Nakamura M, Niwa Y, Ohmiya N et al. Preliminary comparison of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2006;38:59-66.
55. Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ et al. Double-balloon enteroscopy: Indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy* 2006;38:42-8.
56. May A, Nachbar L, Schneider M et al. Prospective comparison of pushenteroscopy and push-and-pull enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2016-24.
57. García-Correa JJE, Ramírez-García JJ, García-Contreras LF et al. Double balloon enteroscopy: Indications, approaches, diagnostic and therapeutic yield, and safety. Early experience at a single center. *Rev Gastroenterol Mex* 2018;83:31-40.
58. Kim TJ, Kim ER, Chang DK et al. Comparison of the efficacy and safety of single- versus double-balloon enteroscopy performed by endoscopist experts in single-balloon enteroscopy: A single-center experience and meta-analysis. *Gut Liver* 2017;11:520-527.
59. Lipka S, Rabbanifar R, Kumar A et al. Single versus double balloon enteroscopy for small bowel diagnostics: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:177-184.
60. Lenz P, Domagk D. Double- vs. single-balloon vs. spiral enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:303-313.
61. Takano N, Yamada A, Watabe H et al. Single-balloon versus double-balloon endoscopy for achieving total enteroscopy: A randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011;73:734-739.
62. Sun B, Rajan E, Cheng S et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy in a large cohort of patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2011-2015.
63. Tanaka S, Mitsui K, Yamada Y et al. Diagnostic yield of double-balloon endoscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008;68:683-691.

64. Pinto-Pais T, Pinho R, Rodrigues A et al. Emergency single-balloon enteroscopy in overt obscure gastrointestinal bleeding: Efficacy and safety. *United European Gastroenterol J* 2014;2:490-496.
65. Aniwan S, Viriyautsahakul V, Kerknimitr R et al. Urgent double balloon endoscopy provides higher yields than nonurgent double balloon endoscopy in overt obscure gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2014;2:E90-E95.
66. Mönkemüller K, Neumann H, Meyer F et al. A retrospective analysis of emergency double-balloon enteroscopy for small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2009;41:715-717.
67. Möschler O, May AD, Müller MK et al. Complications in double-balloon-enteroscopy: Results of the German DBE register. *DBE-Studiengruppe Deutschland. Z Gastroenterol* 2008;46:266-270.
68. Hirai F, Beppu T, Sou S et al. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease. *Dig Endosc* 2010;22:200-204.
69. Moeschler O, Mueller MK. Deep enteroscopy – indications, diagnostic yield and complications. *World J Gastroenterol* 2015;21:1385-1393.
70. Huprich JE, Barkow JM, Hansel SL et al. Multiphase CT enterography evaluation of small-bowel vascular lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:65-72.
71. Agrawal JR, Travis AC, Mortele KJ et al. Diagnostic yield of dual-phase computed tomography enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding and a non-diagnostic capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:751-9.
72. Heo HM, Park CH, Lim JS et al. The role of capsule endoscopy after negative CT enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol* 2012;22:1159-66.
73. Wiarda BM, Heine DG, Mensink P et al. Comparison of magnetic resonance enteroclysis and capsule endoscopy with balloon-assisted enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2012;44:668-73.
74. Bocker U, Dinter D, Litterer C et al. Comparison of magnetic resonance imaging and video capsule enteroscopy in diagnosing smallbowel pathology: Localization-dependent diagnostic yield. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:490-500.
75. Wu LM, Xu JR, Yin Y et al. Usefulness of CT angiogram in diagnosing acute gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:3957-63.
76. Lin S, Suhocki PV, Ludwig KA et al. Gastrointestinal bleeding in adults patients with Meckel's diverticulum: The role of technetium 99m pertechnetate scan. *South Med J* 2002;95:1338-41.
77. Rerkuppaphol S, Huston JM, Oliver MR. Ranitidine-enhanced 99m technetium pertechnetate imaging in children improves the sensitivity of identifying heterotopic gastric mucosa in Meckel's diverticulum. *Pediatr Surg Int* 2004;20:323-5.
78. Charbonnet P, Toman J, Buhler L et al. Treatment of gastrointestinal hemorrhage. *Abdom Imag* 2005;30:719-26.
79. Abbas SM, Bissett IP, Holden A et al. Clinical variables associated with positive angiographic localization of lower gastrointestinal bleeding. *ANZ J Surg* 2005;75:953-7.

# **COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA: TRATAMIENTO PASO A PASO**

**Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)  
Profesor del Curso de Alta Especialidad en EII en la Universidad Nacional Autónoma  
de México (UNAM)

Departamento de Gastroenterología

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

## **INTRODUCCIÓN**

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) son consideradas los dos tipos principales de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cuya etiología es desconocida, pero se han involucrado durante su fisiopatología factores genéticos, ambientales, infecciosos e inmunológicos (1).

Las guías actuales recomendadas para el tratamiento de la EII incluyen el uso de 5-aminosalicilatos, corticoesteroides e inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina), la selección de cada uno de estos tratamientos depende de la meta clínica: inducción o mantenimiento de la remisión, extensión, gravedad de la enfermedad, respuesta al tratamiento médico actual o previo y la presencia de complicaciones. En la figura 1 se ilustra la pirámide actual terapéutica para pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.

En la tabla 1 se ilustran los diversos tratamientos usados para inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI, así como las dosis recomendadas para cada uno de ellos.

En el presente capítulo se describe el tratamiento paso a paso para pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.

**Tabla 1. Tratamiento para inducción y mantenimiento de la CUCI disponible en México**

**Tabla 1. Tratamiento para inducción y mantenimiento de la CUCI disponible en México**

Medicamento	Dosis	Indicación
<b>5-ASA</b>		
Sulfasalazina	2-4.5 gr/día	Inducción y mantenimiento
Mesalazina	2.4-4.8 gr/día	Inducción y mantenimiento
<b>Esteroides</b>		
Prednisona	0.5-1 mg/kg/día	Inducción
Hidrocortisona	400 mg/día	Inducción
Metilprednisolona	60 mg/día	Inducción
Budesonida MMX	9 mg/día	Inducción
<b>Inmunomoduladores</b>		
Azatioprina	2-2.5 mg/kg/día	Mantenimiento
6 mercaptopurina	1-1.5mg/kg/día	Mantenimiento
Ciclosporina	2 mg/kg/día	Inducción
<b>Terapia anti-TNF</b>		
Infliximab	5 mg/kg	Inducción y mantenimiento
Adalimumab	160/80/40 mg	Inducción y mantenimiento
Golimumab	200/100/100 mg	Inducción y mantenimiento
<b>Terapia anti-integrina</b>		
Vedolizumab	300 mg en semanas 0, 2 y 6, después cada Inducción y mantenimiento 8 semanas	

## TRATAMIENTO CONVENCIONAL

### 1. 5-Aminosalicilatos (5-ASA)

Los 5-ASA (sulfasalazida, mesalazina, mesalazina MMX, olsalazina, balsalazida) son considerados el tratamiento de primera línea en la CUCI con actividad leve a moderada.

En pacientes con CUCI activo, la tasa de inducción a la remisión se logra en 40-80% de los casos y la tasa de mantenimiento de la remisión a largo plazo se alcanza en 54-80% (2). Las tasas de respuesta de 50 a 75% de los enfermos con actividad leve y moderada, se alcanzan en las primeras 4 a 8 semanas de tratamiento. Se recomienda utilizar de 3 a 4.5 gr/día de sulfasalazida y de 2.4 a 4.8 gr/día de mesalazina. Se han realizado estudios comparativos entre la balsalazida 6.75 gr/día y mesalamina 2.4 gr/día en pacientes con CUCI activo, llegando a la conclusión de que ambos inducen remisión a las 12 semanas, sin embargo, los enfermos con colitis izquierda respondieron mejor al tratamiento con balsalazida. Recientemente, se ha descrito

que la olsalazina, un derivado de la sulfasalazida a dosis de 1.5-2 gr/día, induce remisión en CUCI con actividad leve a moderada y ayuda prevenir recaídas de la enfermedad (2).

A mediados del año 2017 se introdujo a México la mesalazina MMX, la cual tiene un sistema de liberación prolongada cuyas dosis de inducción son de 3.6 a 4.8 gr al día y de mantenimiento de 2.4 gr al día en pacientes con CUCI leve a moderada (3). Las ventajas que ofrece este sistema de liberación MMX es la liberación homogénea a lo largo de todo el colon y que la toma es una vez al día, mejorando la adherencia al tratamiento.

Las reacciones adversas ocurren entre 10 y 45% de los casos, éstas incluyen cefalea, náusea, epigastralgia, diarrea y de forma menos común pancreatitis, agranulocitosis, alveolitis y síndrome de Stevens-Johnson.

## **2. Corticoesteroides**

Este grupo de medicamentos incluyen a la prednisolona, prednisona, budesonida MMX, hidrocortisona y metilprednisolona. Los corticoesteroides suprimen la actividad inflamatoria en el evento agudo o recaída, pero no son recomendables para mantener la remisión a largo plazo por sus efectos adversos.

Su uso se indica en pacientes que presentan actividad leve en el caso de la budesonida MMX, o bien, esteroides sistémicos en aquellos con actividad moderada a grave a pesar de tratamiento con dosis altas de 5-ASA. En el caso de CUCI grave, se recomienda utilizar esteroides por vía intravenosa como hidrocortisona (4).

Se recomienda utilizar la prednisona por vía oral a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, reportándose tasas de remisión entre 60 y 83% de los casos en las primeras 2 semanas de iniciar los esteroides, posteriormente, se reducen de manera gradual en un periodo de 8 semanas (5). Dosis superiores a 60 mg/día de prednisona no mejoran la tasa de inducción a la remisión y sí aumentan la frecuencia de reacciones adversas. Las reacciones adversas producidas por su uso mayor a 6 meses a dosis elevadas (mayores a 20 mg al día) incluyen la formación de cataratas, osteoporosis, diabetes secundaria, miopatía y susceptibilidad a infecciones.

Por otro lado, la administración de enemas de esteroides es menor eficaz que la mesalazina administrada por vía rectal en enemas. Los esteroides proporcionan tasas de respuesta de 45 a 90% en colitis ulcerosa crónica idiopática.

El uso de un nuevo glucocorticoide, la budesonida MMX de liberación en colon, fue evaluada en tres ensayos doble-ciego placebo-controlados que han demostrado su eficacia para la inducción a la remisión en CUCI leve moderada a dosis de 9 mg al día (6) y tiene un adecuado perfil de seguridad, ya que no suprime los niveles de

cortisol plasmático y no afecta el eje hipotálamo hipofisiario (7). Otro estudio ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con CUCI con actividad leve que no han respondido a dosis altas de mesalazina (8).

### **3. Inmunomoduladores**

*Azatioprina y 6-mercaptopurina:* son efectivos agentes de mantenimiento para pacientes dependientes de esteroides o después de la inducción a la remisión con ciclosporina. La azatioprina es una prodroga que es convertida rápidamente a 6 mercaptopurina (6-MP) después de su administración. La 6-MP es metabolizada por las enzimas xantina oxidasa y la tiopurina metiltransferasa.

El uso de tiopurinas está indicado en pacientes con una recaída grave o una enfermedad recurrente, en aquellos que requieren dos o más cursos de corticoesteroides dentro de un periodo de 12 meses o en aquellos que presenten recaídas de la enfermedad al reducir la dosis de corticoesteroideos por debajo de 10-15 mg/día, o una recaída dentro de las primeras 6-12 semanas del retiro de corticoesteroideos (9, 10). También en pacientes que han requerido ciclosporina como tratamiento de rescate, para inducir la remisión. En estudios clínicos controlados se ha demostrado la eficacia de azatioprina a dosis de 2 a 2.5 mg/kg/día y 6-mercaptopurina de 1 a 1.5 mg/kg/día para mantener la remisión en enfermos dependientes de esteroides con CUCI (11, 12).

Un metaanálisis de 30 estudios clínicos no controlados y 7 estudios controlados demostró que las tiopurinas son más eficaces que el placebo para la prevención de recaída en pacientes con CUCI (NNT= 5 y reducción del riesgo absoluto de 23%) (13). Un estudio Cochrane que evaluó seis ensayos clínicos, encontró que azatioprina fue superior a placebo para el mantenimiento de la remisión en la CUCI (OR para el fallo en mantener la remisión de 0.41, 95% IC 0.24-0.70) (14).

Las reacciones adversas se presentan hasta en 20% de los casos. Los síntomas reportados son mialgia, cefalea, diarrea, leucopenia, hepatotoxicidad y pancreatitis.

### **4. Inhibidores de calcineurina**

*Ciclosporina A:* en un estudio clínico controlado se demostró su utilidad por vía intravenosa (4 mg/kg/día) u oral (12-16 mg/kg/día) para inducción a la remisión en enfermos de CUCI con actividad grave y en los casos refractarios al tratamiento con esteroide intravenoso después de 3 a 5 días que llega a presentarse en 40%. La tasa de inducción a la remisión es de 80%, sin embargo, hasta 30-50% de estos enfermos son sometidos a colectomía en los primeros 6 meses debido a reactivación de la enfermedad o intolerancia a la ciclosporina. En un estudio clínico controlado se demostró que la ciclosporina intravenosa a 2 mg/kg es igual de efectiva que a 4 mg/

kg, con la ventaja de presentar menos efectos colaterales y reducción de su costo (10, 15). Los niveles recomendados de ciclosporina sérica son entre 150 a 250 pg/ml. Las desventajas de su uso son la presencia de numerosas reacciones adversas como hipertensión, nefrotoxicidad, desequilibrio hidroelectrolítico, encefalopatía, mielosupresión, infecciones oportunistas y convulsiones.

Se recomienda monitorear la tensión arterial, citología hemática, pruebas de funcionamiento renal y la concentración sérica a las 0, 1 y 2 semanas, y después de forma mensual.

## TERAPIA BIOLÓGICA

### 5. Tratamiento anti-Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )

En México tenemos disponibles 3 terapias anti-TNF para pacientes con CUCI conocidas como infliximab, adalimumab y golimumab. En la tabla 2 se describen las contraindicaciones absolutas para administrar la terapia anti-TNF en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.

**Tabla 2. Contraindicaciones para el uso de agentes anti-TNFs en pacientes con CUCI**

Absolutas
Historia o diagnóstico actual de cáncer (colon, linfoma, piel)
Proceso infeccioso activo (Absceso piógeno)
Tuberculosis activa
Esclerosis múltiple
Insuficiencia cardíaca clase funcional clase III/IV según la NYHA
Reacción alérgica grave previa manifestada por choque anafiláctico

#### *Infliximab*

Infliximab es un anticuerpo monoclonal químérico (75% de ratón 25% del anti-TNF  $\alpha$  humano); introducido a la práctica clínica para el tratamiento de la CUCI en 2006, actualmente, es utilizado para la inducción y la terapia de mantenimiento en colitis ulcerosa crónica idiopática.

#### *Estudios ACT1 y ACT2*

Son 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 incluyó 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 (16).

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 de 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 (16).

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.

#### *Estudio SUCCESS*

Éste 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 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 ( $p = 0.295$ ) (17). 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.

El registro TREAT incluyó 6,000 pacientes que se han clasificado en dos grupos: los que habían recibido infliximab y los tratados con otras terapias que no incluían infliximab. Ambos grupos tuvieron riesgos similares de muerte, linfoma y otras neoplasias; el riesgo de infección fue ligeramente menor en el grupo de infliximab (18). En cambio, un modelo analítico recientemente publicado reveló una tendencia aumentada de linfoma y muerte en pacientes tratados con infliximab comparado con

la terapia estándar, con una mejor calidad de vida para infliximab (19). Se han reportado doce casos del linfoma hepatoesplénico de células T (un tipo raro e incurable de linfoma) en una población en gran parte pediátrica (12-31 años), con la combinación de infliximab y 6-mercaptopurina o azatioprina; esto ha conducido a una preocupación acerca del uso combinado de estas terapias, especialmente en niños, y existen estudios en curso para entender mejor el perfil de eficacia y seguridad con respecto a la combinación contra la monoterapia.

### *Adalimumab*

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une con gran afinidad y especificidad al TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ .

### *Estudio ULTRA 1*

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 aleatorizó 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 de 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 (20).

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.

### *Estudio ULTRA 2*

Éste 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 modearado 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 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% ( $p=0.039$ ) (21).

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.

#### *Estudio PURSUIT-SC*

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 seleccionaron las dosis 200/100 mg y 400/200 mg para continuar a la fase 3, donde se aleatorizó a 774 pacientes para la fase 3 para recibir placebo y las dos dosis antes mencionadas. En el estudio fase 3, 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 30.3% de los que recibieron placebo en la semana 6 ( $p<0.0001$ ) (22). 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.

## **6. Terapia anti-integrinas**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico cuyo blanco es la integrina  $\alpha 4\beta 7$  (glucoproteína de superficie variablemente expresada en la superficie de las células B y T circulantes) que interactúa con la molécula de adhesión MAdCAM-1, que es expresada específicamente en la vasculatura intestinal.

#### *Estudio GEMINI 1*

Este estudio demostró que es eficaz como terapia de inducción y mantenimiento en pacientes con CUCI moderado a grave tanto en pacientes vírgenes como refractarios a terapia anti-TNF- $\alpha$ . Se ha observado respuesta a la semana 6 hasta en 47.1% de los pacientes con CUCI, remisión clínica hasta en 16.9% y remisión endoscópica hasta en 40.9%. En cuanto a la terapia de mantenimiento, se observa remisión clínica hasta en 41.8% cuando se administra cada 8 semanas y hasta en 44.8% cuando se admi-

nistra cada 4 semanas comparado con el grupo placebo (23). Las guías mexicanas de CUCI y de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) recomiendan el uso de vedolizumab como primera línea en pacientes con CUCI moderado a grave que son refractarios al tratamiento convencional (10, 24).

Debido a la baja incidencia que se ha observado en cuanto a infecciones, malignidad y reacciones a la infusión (<5% de los casos), comparado con otros agentes biológicos e incluso placebo, se recomienda su uso en pacientes mayores que implican mayor riesgo en este sentido. Por otra parte, el riesgo de malignidad y mortalidad es similar al de la población general con CUCI y no se ha reportado ningún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (25).

## CONCLUSIONES

El tratamiento convencional para inducción a la remisión y mantenimiento de la CUCI se basa primordialmente en la administración de 5-aminosalicilatos, esteroides e inmunomoduladores.

El uso de inmunomoduladores como la azatioprina, 6-mercaptopurina y ciclosporina están indicados en aquellos enfermos con dependencia prolongada a esteroides o falla al tratamiento intravenoso con esteroides (ciclosporina).

Los agentes anti- TNF- $\alpha$  como el infliximab, adalimumab y golimumab son usados para la inducción y mantenimiento en pacientes con CUCI refractarios o intolerantes al tratamiento convencional.

La terapia biológica con vedolizumab es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con CUCI moderado a grave que son refractarios al tratamiento convencional y terapia anti-TNF, el cual podría ser utilizado como primera línea por su alta selectividad a nivel intestinal y menor efecto sistémico.

## REFERENCIAS

1. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2001;347:417-429.
2. Levine DS, Riff DS, Pruitt R et al. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75g), balsalazide (2.25g) and mesalamina (2.4g) in the treatment of active, mild to moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1398-1407.
3. Prantera C, Kohn A, Campieri M et al. Clinical trial: Ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: A 1-year, randomized multicenter study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:908-18.
4. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954;2(4884):375-8.
5. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):590-9.
6. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: Pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:409-18.
7. Bezzio C, Festa S, Zerboni G et al. A safety evaluation of budesonide MMX for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:437-444.
8. Danese S, Hart A, Dignass A et al. Effectiveness of budesonide MMX (Cortiment) for the treatment of mild-to-moderate active ulcerative colitis: Study protocol for a prospective multicenter observational cohort study. *BMJ Open Gastroenterology*. 2016; 3:e000092.
9. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of G. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:501-23.
10. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:46-84.
11. Mowat C, Cole A, Windsor A et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571-607.
12. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28-62.
13. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG. Meta-analysis: The efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:126-37.
14. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD000478.

15. Van Assche G, D'Haens G, Noman N et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.
16. 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.
17. 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.
18. Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG, Sandborn WJ, Salzberg BA, Chen DM, Pritchard ML, Broussard DL, Diamond RH. Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies: TREAT registry data with nearly 15,000 patient-years of follow-up. *Gastroenterology* 2006;130:A71.
19. Siegel CA, Hur C, Korzenik JR, Gazelle GS, Sands BE. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1017-1024.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699-710.
24. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Groba Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018 Mar 1. pii: S0375-0906(18)30034-X.
25. Novak G, Hindryckx P, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:501-7.



# BIOCOMPARABLES EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. ¿UN VERDADERO CAMBIO EN LA TERAPIA?

Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán<sup>1</sup>

Dra. Ruth del Carmen Rábago Escoto<sup>2</sup>

Dr. Paulo César Gómez Castaños<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, <sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México, <sup>3</sup>Laboratorio de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal

<sup>1,3</sup> Hospital Civil de Culiacán CIDOCs - UAS. Culiacán, Sinaloa

## INTRODUCCIÓN

La terapia biológica con fármacos anti TNF ya demostró un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EI), para la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI). Basada en productos biológicos obtenidos por ADN recombinante, expresión de genes controlados y tecnología de anticuerpos bajo el principio de que el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) es un mediador clave en la inflamación de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (1). Las mejoras en la calidad de vida en los pacientes seleccionados adecuadamente desde que fue aprobada para el tratamiento de inducción a la remisión y de mantenimiento de la EC y la CUCI, son una traducción directa de la evidencia de curación de la mucosa, menor tasa de hospitalizaciones y reducción de la necesidad de cirugías (2). Y no sólo han revolucionado el cuidado de pacientes con EI, sino también otro gran número de condiciones crónicas y debilitantes, sobre todo reumatológicas. Una de las desventajas del uso a largo plazo de estos fármacos biológicos son los costos, que sitúan a los pacientes y a los Servicios de Salud Nacionales en un problema de tipo económico (3).

El desarrollo de los biocomparables en enfermedad inflamatoria puede reducir estos costos del tratamiento y los diferentes Servicios de Salud Nacionales y médicos gastroenterólogos intentan resolver la problemática de la *accesibilidad* a la terapia biológica para los pacientes, pero con evidencia científica de que resulten en misma efectividad y seguridad que el fármaco original o referencia.

## LÍNEA DEL TIEMPO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

La primera terapia biológica aprobada para enfermedad inflamatoria se aplicó en 1998, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) y en 2006 para la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). El infliximab (Remicade®) fue el primer anticuerpo monoclonal de tipo químérico aprobado para estas indicaciones seguido del anticuerpo monoclonal humano adalimumab (Humira®), luego el fragmento del anticuerpo monoclonal humanizado certolizumab pegilado (Cimzia®) y, finalmente,

el anticuerpo monoclonal humano golimumab (Simponi®) para CUCI. Todos ellos inhiben el factor de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés) y han demostrado tener un perfil de eficacia y seguridad aceptable en estudios clínicos específicos en EII (4).

## LA LÍNEA DEL TIEMPO DE LOS FÁRMACOS BIOCOMPARABLES

El primer biocomparable fue de Infliximab, aprobado por la Agencia de Medicina Europea en 2013, de nombre comercial Inflectra® (CT-P13); más tarde aprobado por la FDA en el año 2016, cuya molécula es dyyb, y Renflexis® fue aprobado por la FDA en abril de 2017 (molécula Infliximab-abda); por último, apareció Flixabi®. Para Adalimumab es Amjevita® (ABP 501) aprobado por la FDA en septiembre 23 de 2016, Solymbic® e Imraldi®.

En México, el CT-P13 (infliximab), conocido como Remsima®, también ha sido aprobado recientemente para todas las indicaciones terapéuticas por medio de la extrapolación de indicaciones, por lo cual Remsima® está autorizado para ser empleado en EII tanto en pacientes naïve como en aquellos en remisión. La controversia sobre esta práctica, la extrapolación y la intercambiabilidad entre medicamentos biotecnológicos ha ido en aumento en nuestro país y a nivel mundial (5-6).

## CARACTERÍSTICAS DE LOS BIOCOMPARABLES

Los biocomparables son fármacos que pretenden ser estructuralmente idénticos a los medicamentos de referencia, pero no logran ser una réplica exacta de su medicamento referencia, debido a que las técnicas de manufactura son complejas, el producto final puede tener diferencias funcionales y estructurales (7).

Algunas de sus principales características son las siguientes:

1. Un biocomparable es una versión aprobada de un medicamento biológico cuya patente ha vencido.
2. Se definen como medicamentos no innovadores que han demostrado calidad, eficacia y seguridad comparable con el medicamento innovador.
3. La ventaja que ofrece este grupo de medicamentos es un mejor costo-beneficio para los pacientes y la institución de salud.
4. En México, la legislación tuvo que modificar su nomenclatura de “Biosimilar” a “Biocomparable” para no confundir al prescriptor y al paciente con la marca de similares del país, por lo que se utiliza el sinónimo «biocomparable».

## EXTRAPOLACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Ni el biocomparable de Infliximab, CT-P13 o de Adalimumab ABP 501 fueron clínicamente probados en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal previo a someterse a probación por las agencias regulatorias. El fundamento con base en la evidencia disponible actual sugiere que la droga actuará similar a su original. El CT-P13 presentó estudios de calidad, farmacológicos y 2 ensayos clínicos aleatorizados denominados estudio PLANETAS (espondilitis anquilosante) y estudio PLANETRA (artritis reumatoide) como evidencia (6).

La extrapolación es un concepto vital en el desarrollo de los medicamentos biocomparables, significa que una vez que una biosimilitud de un fármaco biocomparable ha sido establecida para una indicación (6), la versión biocomparable puede ser aprobada para otras indicaciones adicionales o también para cualquiera para las que el fármaco original o de referencia ha sido aprobado sin la necesidad de más estudios clínicos.

Al desarrollar un biocomparable, la mayor parte de la inversión económica se utiliza en el desarrollo del fármaco casi exacto a uno ya aprobado, sin realizar múltiples ensayos clínicos (5). Sin la extrapolación de otras indicaciones, los costos requeridos para el desarrollo de un biocomparable serían prohibitivos (7).

La idoneidad de la extrapolación de un biocomparable está determinada después de una evaluación crítica de varios factores relacionados con su función y estructura. Es posible que siempre haya diferencias menores entre el producto de referencia y su respectivo biocomparable. Si una de estas diferencias mínimas es identificada, la compañía farmacéutica debe demostrar por qué esta diferencia no tendrá un impacto negativo en los resultados clínicos en la indicación extrapolada (7-13).

## INTERCAMBIABILIDAD ENTRE INFILXIMAB Y CT-P13, EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD

Desde la introducción de los biocomparables, más que significar un cambio en la terapia biológica, se ha suscitado una intensa discusión en lo referente a la intercambiabilidad de un medicamento de referencia por su biocomparable, con la atención centrada en mantener la misma efectividad que el original, la seguridad para el paciente y la preocupación en la inmunogenicidad (8).

### 1. Efectividad de los fármacos biocomparables

La no inferioridad del tratamiento después del cambio entre infliximab de Remicade® y el CT-P13 de Remsima® en sus diferentes indicaciones terapéuticas fue reportada por Jorgensen et al. en el estudio NOR-SWITCH (fase IV): un ensayo aleatorizado

(razón 1:1), doble ciego, con 52 semanas de seguimiento (3). El objetivo primario fue valorar el empeoramiento de la enfermedad después del cambio de tratamiento al biocomparable con un margen de no inferioridad de hasta 15%, asumiendo que no más de 30% de todos los pacientes empeoraría durante el seguimiento. Se incluyeron 408 pacientes con enfermedad inflamatoria crónica (EC, CUCI, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis en placa) que fueron evaluados mediante escalas clínicas respectivas en cada indicación. Los resultados globales indican que 53 de 202 pacientes (26%) con EII empeoraron con el tratamiento innovador (grupo sin cambiar al biocomparable) mientras que 61 de 206 pacientes (30%) empeoraron con el CT-P13 (grupo cambiado al biocomparable).

## **2. Seguridad de los fármacos biocomparables**

Hasta la fecha, no se ha reportado un efecto adverso en ninguno de los estudios que han evaluado la estrategia de *switching* en pacientes con EII IBD (9-10). Cuando se ha evaluado el cambio de infliximab por su biocomparable, no ha habido diferencias en el tipo de eventos adversos antes y después de realizar el intercambio (11).

En el estudio (NOR-SWITCH) las frecuencias de eventos adversos reportados no difirieron entre los pacientes con y sin intercambio de fármacos (cerca de 10%) y de inmunogenicidad (3).

En febrero de 2018, Javier P. Gisbert et al. (13) publicaron un metaanálisis con la evidencia disponible acerca de la seguridad al cambiar Infliximab por su biocomparable (10-12). Se trató de una búsqueda electrónica hasta septiembre de 2017. Se identificaron 24 estudios que evaluaban el *switching* entre Remicade y CT- P13 en 1,326 pacientes. Se confirmó el control de la enfermedad (es decir, la ausencia de empeoramiento clínico tras el *switching*) en la mayoría de los pacientes (media ponderada: 88%; IC 95%: 86-89%). No se describieron efectos adversos inesperados en ninguno de los estudios. Concluyeron que el riesgo de cambiar de Remicade es no estar sustentado por la aún limitada experiencia de práctica clínica en la vida real. Por lo contrario, el progresivamente creciente número de publicaciones indica que no parece haber motivo de preocupación en términos de eficacia ni seguridad. Por tanto, el *switching* entre infliximab original y biosimilar en pacientes con EII puede considerarse aceptable.

En cuanto a seguridad y recomendaciones, el posicionamiento más relevante fue el de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) publicado en 2013, año en que fueron aprobados los biocomparables para EII; éste fue cauteloso y congruente refiriendo que los biocomparables requerían ser probados en cada población de pacientes de forma particular e individualizada, así como comparativa con el producto innovador (14). Ahora, en el estudio de "Eficacia y Seguridad del biosimilar de Infliximab después de un año: resultados de una corte prospectiva DOP028",

fue evaluado el uso de CT-P13, resultando efectivo y seguro en el mantenimiento a la remisión tanto para EC como para CUCI; en este estudio se asocia esta eficacia con la exposición previa a anti-TNF (15). Estos resultados pueden interpretarse como positivos para la recomendación del uso de los biocomparables.

En nuestro país, recientemente fue publicada en la Revista de Gastroenterología de México una actualización por parte de la mayoría de los expertos en enfermedad inflamatoria intestinal sobre la posición y recomendación de los medicamentos bio-comparables donde apoyan su introducción para la EI, no sin dejar de recomendar cautela por temas aún no resueltos como la biocomparabilidad y alentando a reportar todos los eventos adversos y la falta de eficacia de todos los medicamentos para impulsar la cultura de la farmacovigilancia dentro de la práctica clínica (16).

### NIVELES SÉRICOS TERAPÉUTICOS DEL FÁRMACO BIOCOMPARABLE

Los biocomparables de infliximab y adalimumab tienen pequeñas diferencias en la estructura de su anticuerpo que teóricamente pueden afectar la eficacia clínica, seguridad del medicamento y condicionar diferencias en los niveles séricos del fármaco. También las variaciones en los procesos de manufactura pueden aumentar el riesgo de inmunogenicidad (12).

Lograr niveles séricos terapéuticos con el biocomparable es una forma de apreciar el porcentaje de similitud con el fármaco original. Cuando se compararon los niveles séricos de ADA de CT-P13 y de infliximab en sujetos sanos con dosis de 5 mg/kg, los niveles séricos de ADA fueron más altos en pacientes tratados con CT-P13 de acuerdo con el reporte de Celltrion et al. (14% versus 3%, respectivamente) (16).

En el estudio de vigilancia llevado a cabo por Lisette B et al, en Suiza, en un centro de concentración, se le pidió a los pacientes con EC y CUCI que estaban siendo tratado con Remicade cambiar a su biocomparable CT-P13; después, los pacientes fueron monitoreados con proteína C reactiva Ultrasensible (PCR) y calprotectina fecal. Al final, reportan 197 pacientes (77%) en los cuales no hubo diferencias en actividad clínica de la enfermedad, ni por marcadores específicos (calprotectina fecal basal y PCR cuantitativa) después de dos infusiones con el biocomparable. Sólo se reportó una reacción adversa, no seria o inesperada. Por último, las concentraciones séricas no difirieron entre los niveles basales (al momento de estar con infliximab) y los niveles posteriores al intercambio por CT-P13 (media de 4.1 mcg/ml (rango; 0.03-22 mcg/ml) vs. 4.6 mcg/ml (rango; 0.03-22mcg/ml); P= 0.08 (n= 98). Estos resultados son similares a los observados en el estudio NOR- SWITCH (14, 3, 18).

## INMUNOGENICIDAD DE LOS BIOCOMPARABLES, FORMACIÓN DE ANTICUERPOS

En el estudio de Ruiz-Arguello donde se buscó comparar y medir los niveles séricos de anticuerpos (ATI) anti infliximab y su biocomparable en 145 pacientes con EII, determinado por inmunoensayo, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con infliximab y su biocomparable ( $p <0.0001$ ) (19).

Por otro lado, Ben Horin et al. midieron los niveles séricos de anticuerpos anti infliximab en 125 pacientes que ya se conocían con anticuerpos anti infliximab, también por técnica de ELISA, reportando que 100% de estos pacientes también reaccionaron con CT-P13, de forma inversa, 100% de los pacientes ya probados sin anticuerpos ATI, resultaron negativos a anticuerpos contra CT-P13 (9-23).

Con base en estos resultados, se emiten algunas recomendaciones en relación con la inmunogenicidad y pacientes previamente expuestos a infliximab que ya se conocen positivos para ATI; no se recomienda el intercambio a CT-P13 debido a la reacción cruzada ya demostrada (25-27). Por otro lado, cambiar a adalimumab es una opción viable, ya que no ha habido reportes de reacciones cruzadas entre CT-P13 y adalimumab (4, 11, 9).

## HUMIRA Y SU BIOCOMPARABLE

Los estudios hasta ahora realizados del biocomparable de Humira® se han llevado a cabo sólo en pacientes con enfermedades reumatólogicas. El estudio Voltaire AR, un estudio de equivalencia en Fase III, evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa en tratamiento de mantenimiento con metrotexate, los cuales fueron aleatorizados a recibir Bi 695502 o Humira® en un estudio doble ciego (estudio de equivalencias). A la semana 24, los pacientes fueron asignados a continuar con Bi 695501 o Humira® o intercambiar con Humirato Bi 695501, los puntos a evaluar eran si los pacientes lograban 20% de respuesta (ACr20) del colegio Americano de Reumatología a las semanas 12 y 24 (26). La eficacia, seguridad e inmunogenicidad fueron evaluados a la semana 58 resultando adecuado para su uso en estos pacientes debido a las similitudes en efectividad y seguridad. Por tanto, la recomendación y método de uso de adalimumab está basada totalmente en la extrapolación.

Este capítulo está sustentado en reportes de ensayos clínicos a corto y largo plazos en EII, así como metaanálisis donde se demuestran las similitudes en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en referencia al producto CT-P13. Las recomendaciones de experto tienen sustento en los posicionamientos de la ECCO y el posicionamiento mexicano de biocomparables 2018. Los datos acerca de la intercambiabilidad continúan acumulándose en el estudio NOR-SWITCH y CT-P13 (3, 4).

## CONCLUSIONES

El uso de los biosimilares en enfermedad inflamatoria intestinal está en aumento. Su uso puede estar asociado con mejor accesibilidad a las terapias biológicas con la consecuencia de mejores resultados clínicos. Si aumenta la accesibilidad a la terapia biológica para los pacientes indicados, entonces el uso de los biocomparables puede significar un avance en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Cambiar pacientes del medicamento original a un biosimilar es aceptable, puede reducir los costos, pero los datos prospectivos acerca de la farmacocinética y su potencial de inmunogenicidad son escasos.

## REFERENCIAS

1. Alexander C. Ford, MBChB et al. Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis, Am J Gastroenterol. 2011;106:644-59.
2. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology 2005;128:862-9.
3. Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. Am Health Drug Benefits. 2013;6(8):469-78.
4. Laurent P, Yoram B. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. Alimentary Tract, 2016.
5. Kristin K, Inge C, Guro L et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomized, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterology Hepatology 2017;6736(17):30-5.
6. Stanley B, Alberto A, Piotra K. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: Results from the phase III randomized VOLTAIRE-RA equivalence study. Ann Rheum Dis 2018;2017-212245.
7. Kendrik et al. U. S. Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry. April 2015.
8. Ben-Horin S, Castele NV, Schreiber S et al. Biosimilars in inflammatory bowel disease: Facts and fears of extrapolation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Dec;14(12):1685-1696.

9. Kurki P, van Aerts L, Wolff Holz E et al. Interchangeability of biosimilars: A European perspective. *BioDrugs*. 2017;31:83-91.
10. Arguelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R et al. Effectiveness and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with inflammatory bowel disease in real life at 6 months. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1305-12.
11. Suk YJ, Park DY, Kim YH. Efficacy and safety of infliximab's biosimilar (REMSIMA) for IBD. *J Crohns Colitis*. 2015;10 Suppl. 1:P540.
12. Javier P. Gisbert, María Chaparro. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2018.
13. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of biosimilar tumor necrosis factor-alpha inhibitors compared with their reference biologics: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2016;165:565-74.
14. Fernando G, Axel D et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management.
15. Gils A, Van Stappen T, Dreesen E et al. Harmonization of infliximab and anti-infliximab assays facilitates the comparison between originators and biosimilars in clinical samples. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:969-75.
16. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of biosimilar tumor necrosis factor-alpha inhibitors compared with their reference biologics: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2016;165:565-74.
17. Lisette B, Annemieke S. Switching to a infliximab biosimilar: Short-term results of clinical monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2018.
18. Silvio D, Fernando G et al. ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Journal of Crohn's and Colitis*, 2013.
19. Laurent P, Yoram B. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Alimentary Tract*, 2016.
20. Zusanna K, Lorant G. Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2018.
21. Ruiz-Arguello MB. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis* 2016; 1693-(6):75.
22. Ben Horin S, Yavzori M, Benhar I et al. Cross-immunogenicity: Antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognize the biosimilar Remsima. *Gut*. 2016;65:1132-8.

23. K. Gecse, Z. Vegh. DOP028 Efficacy and safety of biosimilar infliximab after one year: Results from a prospective nationwide cohort. ECCO sesión 2016.
24. Mayoral-Zavala A et al. Actualización sobre los medicamentos biocomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal: posición y recomendación en México. Revista de Gastroenterología de México. 2018.
25. Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM et al. Evolution after switching to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical remission. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40:595-604.
26. Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N et al. Incidence, prevention and management of anti-drug antibodies against therapeutic antibodies in inflammatory bowel disease: A practical overview. *Drugs* 2017;77:363-77.
27. Stryjewska A, Kiepura K, Librowski T et al. Biotechnology and genetic engineering in the new drug development. Part I. DNA technology and recombinant proteins. *Pharmacol Rep.* 2013;65:1075-85.



# **COLITIS MICROSCÓPICA: EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y TRATAMIENTO**

**Dr. Francisco Huerta Iga**

Hospital Ángeles Torreón, Coahuila

Se define a la Colitis Microscópica (CM) como una enfermedad inflamatoria del intestino que puede afectar de manera importante la calidad de vida de quienes la padecen. Generalmente, este término se utiliza para identificar a un grupo de pacientes con diarrea crónica acuosa en ausencia de alteraciones evidentes en las placas simples del abdomen, ninguna o pocas alteraciones en la mucosa del colon durante la realización de las colonoscopías, pero con cambios específicos en las biopsias obtenidas durante la realización de este procedimiento (1, 2). A través del tiempo y el estudio de esta condición, se ha identificado que la diarrea acuosa no es el único síntoma en la CM; en un metaanálisis reciente (3) se reporta que hasta un tercio de los pacientes con CM puede presentar síntomas compatibles con el Síndrome de Intestino Irritable (SII) con el común denominador de que en ambas enfermedades la mucosa del colon puede tener apariencia normal en la colonoscopía. Sin embargo, y para no crear una falsa impresión, si solamente se toma en cuenta al SII con predominio de diarrea (SII-D), con una prevalencia mundial reportada entre 6.2% y 25.0%, la frecuencia de este último es casi 100 veces mayor a la CM (4), por lo que la prevalencia de CM no es tan amplia.

El término genérico de Colitis Microscópica (CM) agrupa a las dos principales presentaciones clínicas de la enfermedad: Colitis Linfocítica (CoLin) y Colitis Colagenosa (CoCol), que se caracterizan por la siguiente tríada de manifestaciones (2):

- Diarrea acuosa crónica o intermitente, sin presencia de sangre
- Mucosa colónica macroscópicamente normal o casi normal en la colonoscopía
- Cambios histopatológicos bien definidos

Aunque existe otro problema inflamatorio en la mucosa del colon, la Colitis Eosinofílica (CoEo), que también puede presentar apariencia normal del epitelio durante la colonoscopía, pertenece a un grupo diferente de enfermedades denominado Enfermedad Gastrointestinal Primaria por Eosinófilos (EGID, por sus siglas en inglés), al cual también pertenecen la Esófagitis Eosinofílica, la Gastritis Eosinofílica y la Enteritis Eosinofílica, ya sea en forma independiente o combinada, por lo cual no será abordada en esta revisión. Por otra parte, el estudio más profundo de la Esófagitis

Eosinofílica ha demostrado que presenta una fisiopatología y condiciones clínicas especiales, por lo que cada vez se separa más de este grupo y se estudia en forma independiente (5).

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia y prevalencia de la CM ha mostrado un incremento a nivel mundial en los últimos años reportando cifras de entre 10% a 20% de los pacientes con diarrea acuosa crónica (6). Si se toma en cuenta solamente a los estudios que incluyan a más de 150 pacientes, la frecuencia promedio de CM es de  $12.2 + 6.2\%$  (3.7 – 29.3%) (2). La incidencia de la CoCol en Europa del Norte y Norteamérica varía de 5.2 a 10.8 casos y la de la CoLin se reporta entre 4 a 19 casos por cada 100,000 habitantes por año (7, 8). Los estudios que han evaluado el aumento tanto en la incidencia como en la prevalencia de la CM a través del tiempo comentan que esta elevación puede deberse no sólo a un aumento real de los casos, sino también a una mayor concientización por parte de los médicos para buscar y diagnosticar estos padecimientos.

La CM es más frecuente conforme avanza la edad de los pacientes, mostrando picos en la incidencia a partir de los 70 años, haciéndose más acentuados a partir de los 80 años, con una edad promedio al momento del diagnóstico de  $61.1 + 6.5$  años. En el rango de los 30 a los 59 años el RR para la CM es de 6.94 (5.38 – 8.97, IC 95%) y de 22.45 (17.38 – 29.01, IC 95%) a partir de los 60 años (9). En cuanto al sexo, la CM se presenta de 2 a 8 veces más frecuente en mujeres que en hombres. La edad es un factor de riesgo más fuerte que el sexo para la presentación de la CoCol (RR 8.3 para >65 años y RR 2.8 para el sexo femenino) (10).

Existen datos que apoyan la existencia de factores genéticos en la patogénesis de la CM, incluso hay reportes de familias completas con casos de CM. Se ha documentado un aumento de HLA-DQ2 o DQ1/3 con una mayor frecuencia del haplotipo HLA-DR3DQ2 y el alelo TNF2 en los pacientes con CM y un incremento en HLA A1 en pacientes con CoLin (2).

Uno de los principales factores de riesgo para la CM es el tabaco, ya sea en el tiempo presente o en el pasado. La enfermedad es más común en fumadores que en no fumadores. En un estudio, se reporta un RR de 2.95 (2.01-4.32, IC 95%) para la CoCol, mientras que en otro estudio el RR se reporta en 2.4 (1.05-7.6, IC 95%) para la CoCol y en 3.8 (1.6-9.2, IC 95%) para la CoLin, con un mayor riesgo para los pacientes jóvenes entre 16 y 44 años de edad (RR 16.54, 4.46-61.39, IC 95%) y para los pacientes con tabaquismo activo (10, 11).

Aunque la diarrea suele ser un evento adverso frecuente con el uso de algunos medicamentos, algunos estudios de casos y controles han asociado particularmente a

algunos medicamentos con la aparición de CM. Una verdadera relación causa-efecto solamente ha podido ser apoyada para los siguientes medicamentos: acarbosa, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo dosis bajas de aspirina, inhibidores de la bomba de protones (IBP), inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS), en especial sertralina (2). El reporte inicial (12) con el uso de Olmesartán favoreciendo diarrea y CoCol hasta en 31.8% de 22 pacientes no pudo ser apoyado en un estudio retrospectivo que revisó las biopsias de 12,428 pacientes sometidos a colonoscopía por diarrea crónica (13).

## FISIOPATOLOGÍA

La teoría etio-patogénica más aceptada actualmente es una alteración inmunológica con inflamación crónica de la mucosa intestinal iniciada por un agente externo en un individuo genéticamente susceptible.

La hipótesis de que algunos antígenos intraluminales activan y perpetúan la inflamación en el epitelio colónico se apoya en pacientes con CM en quienes por alguna razón tiene que ser realizada una colostomía, y en donde se ha observado que el colon proximal mantiene el estado inflamatorio mientras desaparece en el colon distal excluido a donde no llega el flujo intestinal (14). Este mismo fenómeno se ha observado cuando se utiliza una ileostomía (15). Estos antígenos pueden provenir de agentes infecciosos como *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Clostridium difficile* y *Aeromonas hydrophyla*, ya que estas infecciones muestran algunas similitudes con lo que ocurre en el SII post-infeccioso (2).

En cuanto a los mecanismos de inmunidad en los pacientes con CM, se sabe que aproximadamente 40% de los sujetos con esta condición tiene asociada alguna enfermedad autoinmune, aunque en realidad no hay evidencia objetiva de que la autoinmunidad desempeñe algún papel en la respuesta inflamatoria intestinal observada en estos pacientes. La alteración autoinmune más frecuentemente asociada es la enfermedad celíaca, que se reporta entre 2% y 20% de los pacientes con colitis microscópica.

La actividad inflamatoria intestinal de la CM se caracteriza principalmente por una respuesta de tipo Th1, con expresión de interferón gamma (IF- $\gamma$ ), interleucina 15 (IL-15), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y producción de óxido nítrico sintetasa inducida (iNOS). Un estudio reciente reportó que la CoLin se caracteriza por una expresión aumentada de IL-15, TNF- $\alpha$  e interleucina 8 (IL-8), sugiriendo una participación de inmunidad innata (2). De importancia es el hallazgo reciente de que la citocina interleucina 17 (IL-17) tiene una expresión aumentada en pacientes con CM. Esta citocina regula los procesos antimicrobianos en la inmunidad innata, así como la permeabilidad intestinal, y se ha sugerido como posible blanco terapéutico para esta entidad (16).

El mecanismo de la diarrea en la CM no es del todo claro, pero se cree que sea multifactorial con participación de mecanismos secretores, osmóticos e inflamatorios. En el caso de la CoCol se ha propuesto una mala-absorción favorecida por los depósitos de colágena y la falla en los transportadores a este nivel, así como una diarrea secretora por secreción reogénica de aniones y el paso de agua e iones a la luz intestinal. Aunque algunos estudios han propuesto a la absorción de ácidos biliares como parte de la fisiopatología de la diarrea en estos pacientes, no hay estudios concluyentes al respecto.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La principal manifestación clínica de la CM es la diarrea crónica acuosa sin la presencia de sangre en las evacuaciones. Sin embargo, pueden coexistir otros síntomas como dolor abdominal (50%-70%), urgencia para evacuar (70%), fatiga (50%-60%), diarrea nocturna (25% - 50%), pérdida de peso (50%) e incontinencia fecal (40%) (2). Como se había comentado al inicio, hasta un tercio de los pacientes con CM puede tener síntomas de SII-D asociado, sin embargo, la ausencia de diarrea nocturna puede apoyar más a este último diagnóstico. El curso clínico de la CM es generalmente benigno e intermitente, con una presentación más leve en la CoLin que en la CoCol. Puede presentarse como un episodio único con duración de algunos meses con resolución espontánea, o bien, con remisiones y exacerbaciones a lo largo del tiempo. La presentación con diarrea crónica persistente ocurre en 10% a 15% de los casos. Un fenómeno frecuente que se presenta durante el estudio de los pacientes con CM es el retraso de los médicos para hacer el diagnóstico y uno de los factores más importantes es la afectación a la calidad de vida de los pacientes, sobre todo en sus formas activas.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la CM se confirma con la toma de biopsias del epitelio colónico en pacientes con diarrea acuosa crónica y factores de riesgo para padecerla. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de las biopsias suele ser bajo y la relación costo-beneficio ha sido cuestionada sistemáticamente.

En un intento para optimizar la realización de colonoscopías en pacientes con diarrea crónica en quienes se sospeche de CM, se ha intentado desarrollar un sistema de puntuación para identificarlos. Este estudio fue realizado en el Reino Unido (17) en un grupo de 476 pacientes con diarrea crónica con una relación de 63.7% de mujeres con edad promedio de 53.6 años. Se encontraron en total 85 casos de CM y se identificaron varios factores de riesgo que fueron probados y validados en un segundo grupo de estudio de 460 pacientes con características epidemiológicas similares al grupo inicial. Los autores encontraron que la edad de más de 50 años (RR 6.98, 3.40-14.3), el sexo femenino (RR 1.94, 1.14-3.30), el uso de IBP (RR 2.47,

1.46-4.16) o AINE (RR 5.28, 2.44-11.4), la pérdida de peso (1.89, 1.11-3.24) y la ausencia de dolor abdominal se asociaron significativamente con la presencia de CM. Se creó un sistema de puntaje con valores numéricos desde -8 hasta +38, y utilizando puntajes de >8 se logró identificar la presencia de CM con una sensibilidad de 90.5% y una especificidad de 45.3% para lograr la confirmación histopatológica. Utilizando este sistema de puntuación y, sobre todo, por su capacidad de excluir a pacientes con CM, los autores reportan un ahorro de hasta £7,000.00 en el estudio de cada caso. Sin embargo, este sistema de puntuación necesita ser validado en más estudios prospectivos.

No hay ninguna duda de que la colonoscopía es el recurso diagnóstico más útil en el estudio de la CM. Sin embargo, endoscópicamente, la mucosa del colon de pacientes con CM es normal o puede tener solamente algunos cambios inespecíficos leves como eritema y edema. Recientemente, en una revisión sistemática, se han descrito algunos hallazgos endoscópicos como pérdida de patrón vascular, friabilidad epitelial y superficie rugosa o nodular que pueden encontrarse en el epitelio de pacientes con CM (18). Sin embargo, al no haber un signo endoscópico patognomónico de la enfermedad, es necesaria la toma de biopsias a todo lo largo del órgano. Tanto el sitio anatómico como el número de biopsias que deben ser tomadas en cada segmento no ha logrado consenso a nivel mundial, por lo que diversas guías, entre las que se destaca la de la Asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) (19), recomiendan tomar al menos ocho biopsias a lo largo del colon, dos biopsias del colon ascendente, dos del colon transverso, dos del colon descendente y dos del colon sigmoideo.

Las biopsias deben ser analizadas con tinciones comunes como Hematoxilina y Eosina (H&E) complementadas en algunos casos con tri-crómico de Masson o tinción de van Gieson para una mejor evaluación de las bandas de colágena. El grado de concordancia para hacer el diagnóstico de CM comparativamente con otros tipos de colitis utilizando sólo la tinción de H&E es alto y se reporta con una entre 0.80 y 0.95, con un acuerdo inter-observador con entre 0.84 y 0.91 (20). En los casos de duda se pueden utilizar también técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos anti-CD3 para cuantificar los linfocitos intraepiteliales o tenascina para evaluar la banda de colágena subepitelial (2).

El uso de marcadores fecales ha sido estudiado desde hace tiempo sin que hasta la fecha se haya logrado identificar alguno que pueda hacer el diagnóstico. Sin embargo, algunos de ellos, como la calprotectina, pueden mostrar niveles elevados hasta en 60% a 75% de los pacientes con CoCol activa, hallazgo que fue desmentido en otro artículo. Se ha sugerido que la proteína catiónica de los eosinófilos, la proteína X de los eosinófilos, la triptasa y la mieloperoxidasa pueden ayudar a diferenciar la CM del SII (21).

## TRATAMIENTO

Una vez confirmado el diagnóstico de CM, el tratamiento en su primera etapa debe iniciar con cambios en el estilo de vida, como dejar de fumar y suspender los medicamentos que pudieran estar favoreciendo ya sea la inflamación epitelial o la diarrea. Sin embargo, estas medidas a menudo tardan en mostrar resultados o son insuficientes, por lo que el uso de medicamentos específicos para la CM está indicado a la par de estas medidas.

El uso de budesonida oral está indicado para la remisión clínica tanto de la CoLin como de la CoCol. La dosis sugerida es de 9 mg/día durante 6 a 8 semanas. En diferentes estudios comparativos controlados, la tasa promedio de respuesta se reporta en 88% para el grupo de budesonida contra 44% en el grupo de placebo para la CoLin (RR 2.03, 1.25-3.33, IC 95%) y de 75% para budesonida contra 16% para el placebo en CoCol (RR 4.45, 2.36-8.39, IC 95%) (22). No se reportaron efectos adversos con el uso de budesonida en las dosis y en el tiempo señalados.

También en el mantenimiento de la remisión, la budesonida es el medicamento de elección sobre todo en la CoCol. En un estudio con 42 pacientes en remisión de CoCol, en la semana 6 del uso de 9 mg/día de budesonida, 34 de ellos fueron asignados a una dosis de 6 mg/día durante 24 semanas más, logrando 76% de remisión continuada para el grupo de medicamento contra 12% para el grupo de placebo ( $p <0.001$ ). A partir de entonces, ambos grupos fueron seguidos por 24 semanas más sin medicamentos, al final de las cuales la remisión se reportó en 24% para el grupo original de budesonida contra 12% en el grupo original de placebo. El tiempo promedio para el regreso de los síntomas después de suspender el medicamento fue de 39 días para el grupo de budesonida y 38 días para el grupo de placebo (23). Se ha probado otro esquema de mantenimiento con menos dosis de medicamento una vez que se ha logrado la remisión, en promedio de 4.5 mg/día. El estudio incluyó 92 pacientes con remisión clínica al haber utilizado budesonida a dosis de 9 mg/día durante 8 semanas. De estos 92 pacientes, 44 fueron aleatorizados a recibir un esquema de 6 mg y 3 mg de budesonida en días alternos durante 52 semanas, mientras que los 48 pacientes restantes recibieron placebo. Un total de 61.4% del grupo de budesonida y 16.7% en el grupo de placebo mantuvieron la remisión a la semana 52 de tratamiento ( $p <0.001$ ). Sin embargo, en el seguimiento del periodo libre de medicamento, a las 24 semanas, 82% de los pacientes en el grupo original de budesonida había presentado recaída (24). En resumen, la budesonida oral es útil para mantener la remisión clínica en pacientes con CoCol, aunque con una alta tasa de recaída al descontinuar el medicamento.

El uso de mesalazina no está indicado para lograr la remisión clínica en pacientes con CoCol. Un estudio que compara la eficacia del uso de mesalazina a dosis de 3 gr/día contra el uso de 9 mg/día de budesonida para la remisión clínica en pacientes con

CoCol, ambos comparados con placebo durante 8 semanas, demostraron un éxito de 44%, 80% y 59.5%, respectivamente, para controlar la diarrea ( $p= 0.0035$ ), mostrando incluso mayor beneficio con el placebo que con la mesalazina (25). En el caso de la CoLin, hay un estudio (26) que investigó el uso de mesalazina, en forma individual o asociada a colestiramina, durante 6 meses, para lograr la remisión de los síntomas en pacientes con CM. Así, 85% de los pacientes con CoLin y 91% de los pacientes con CoCol ( $p <0.05$ ) lograron remisión clínica e histológica, aunque en este estudio no se incluyó un grupo placebo de control. En otro estudio observacional (27) utilizando mesalazina en ambas formas de CM, la respuesta para mejoría clínica fue de 86% para la CoLin y 42% para la CoCol ( $p= 0.005$ ). Pareciera que la mesalazina controla más a los pacientes con CoLin que a los de CoCol, sin embargo, faltan estudios de mayor calidad para confirmar esta hipótesis.

Cuando se presenta falla a la budesonida o los pacientes se hacen dependientes de ella, se puede intentar el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina con una eficacia para controlar los síntomas de 28% a 41%, teniendo en cuenta que varios de los pacientes abandonan estos medicamentos por sus eventos adversos (2).

El uso de medicamentos anti TNF- $\alpha$  como infliximab o adalimumab está indicado en casos graves para la remisión de la sintomatología, sobre todo cuando ha habido falla a los corticoesteroides o inmunomoduladores y como una alternativa a la colectomía (2).

Finalmente, el uso de colestiramina y sales de bismuto puede ayudar a controlar los síntomas en algunos casos. El uso de antibióticos o probióticos no está recomendado en el tratamiento de la CM (2).

### COMENTARIOS FINALES

La CM es una entidad que se presenta cada vez con más frecuencia a nivel mundial. Los factores de riesgo como la edad mayor a 50 años, el sexo femenino, el uso de IBP, AINE o IRS, asociados a pérdida de peso, obligan a descartar este diagnóstico en pacientes con diarrea acuosa crónica con ausencia de sangre y en quienes puedan coexistir síntomas compatibles con SII-D debido a la gran afectación a la calidad de vida de quienes la padecen.

El método de diagnóstico de elección es la realización de colonoscopía con toma de al menos 2 biopsias por cada segmento colónico, las cuales pueden ser revisadas con técnicas habituales de tinción con buena capacidad para el diagnóstico. El tratamiento de elección es la budesonida a dosis de 9 mg/día durante 8 semanas valorando en forma individual el uso de tratamiento de mantenimiento, ya que la recaída suele ser alta. En algunos casos, el uso de inmunosupresores o anti TNF- $\alpha$  puede estar indicado.

## REFERENCIAS

1. Munch A, Aust D, Boher J et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: Statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohn's Colitis* 2012;6:932-45.
2. Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y et al. Current concepts on microscopic colitis: Evidence based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:400-26.
3. Kamp EJCA, Kane JS, Ford AC. Irritable Bowel Syndrome and microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin gastroenterol Hepatol* 2016;14:659-668.
4. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: An international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643-50.
5. Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(24):2975-2979.
6. Guangozzi D, Arias A, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: Diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:851-862.
7. Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: A population based study. *Clin gastroenterol Hepatol* 2014;12:838-42.
8. Guangozzi D, Lucendo AJ, Angueira-Lapena T et al. Prevalence and incidence of microscopic colitis in patients with diarrhoea of unknown aetiology in a region in central Spain. *Dig Liver Dis* 2012;44:384-8.
9. Andrews CN, Beck PL, Wilsack L et al. Evaluation of endoscopist and pathologist factors affecting the incidence of microscopic colitis. *Can J Gastroenterol* 2012;26:515-520.
10. Vigren L, Olesen M, Benoni C et al. An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001-2010. *World J Gastroenterol* 2011;18:2821-2826.
11. Yen EF, Pokhrel B, Du H et al. Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1835-1841.
12. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012;87(8):732-738.
13. Greywoode R, Braunstein ED, Arguelles-Grande C et al. Olmesartan, other anti-hypertensives and chronic diarrhea among patients undergoing endoscopic procedures: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 2014;89(9):1239-1243.
14. Jarnerot G, Bohr J, Tysk C et al. Faecal stream diversion in patients with collagenous colitis. *Gut* 1996;38:154-5.
15. Veress B, Lofberg R, Bergman L. Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995;36:880-886.
16. Park E, Park YS, Park DR et al. Cytokine expression of microscopic colitis including interleukins-17. *Gut* 2015;23:381-387.

17. Kane JS, Rotimi O, Everett SM et al. Development and validation of a scoring system to identify patients with microscopic colitis. *Clin gastroenterol Hepatol* 2015;13:1125-1131.
18. Marlicz W, Skonieczna\_Zydecka K, Yung DE et al. Endoscopic findings and colonic perforation in microscopic colitis: A systematic review. *Dig Liv Dis* 2017;49:1073-1085.
19. Sharaf RN, Shergill AK, Odze RD et al. Endoscopic mucosal tissue sampling. *Gastrointest Endosc* 2013;78:216-224.
20. Limsui D, Pardi DS, Smyrk TC et al. Observer variability in the histologic diagnosis of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:35-38.
21. Lettesjo H, Hansson T, Peterson C et al. Detection of inflammatory markers in stools from patients with irritable bowel syndrome and collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:54-59.
22. Stewart MJ, Seow CH, Storr MA. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis; systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:881-890.
23. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbaerg PS et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009;58:68-72.
24. Munch A, Bohr J, Miehlke S et al. Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: A randomized, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut* 2016;65(1):47-56.
25. Miehlke S, Madisch A, Kupcinskas L et al. Budesonide is more effective than mesalazine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014;146:1222-1230.
26. Calabrese C, Fabbri A, Areni A et al. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: Randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:809-814.
27. Fernández-Bañares F, Salas A, Esteve M et al. Evaluation of clinical and histological features, response to treatment and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2003;98:340-347.



# ENFERMEDAD DIVERTICULAR

Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona

Gastroenterólogo  
Centro de Enfermedades Digestivas  
Hospital del Valle  
San Pedro Sula, Honduras

## ¿QUÉ PARADIGMAS HAN CAMBIADO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS SOBRE LA ENFERMEDAD DIVERTICULAR DEL COLON?

### PUNTOS CLAVE

1. Contrario a estimaciones previas, la diverticulitis aguda se presenta sólo en 5% de los pacientes con diverticulosis, y sólo 1% desarrollará complicaciones de ésta.
2. Ahora se reconoce que la enfermedad diverticular se puede manifestar con procesos de inflamación crónica como la enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC) y la colitis segmentaria asociada a divertículos (CSAD).
3. Existen nuevas clasificaciones basadas en hallazgos de colonoscopía para pronosticar la gravedad de la enfermedad y para establecer el diagnóstico de la colitis segmentaria asociada a divertículos.
4. El uso rutinario de antibióticos parece no ser necesario en casos de diverticulitis aguda leve.
5. El papel de la fibra en la prevención de la formación de divertículos y prevenir complicaciones adicionales como diverticulitis no está claro.

### INTRODUCCIÓN

La diverticulosis colónica es la presencia de formaciones saculares en el lumen colónico, que se generan debido a herniación de la mucosa y submucosa a través de la pared intestinal, en sitios que sobresalen a través de una capa muscular debilitada por la penetración de los vasos rectos que irrigan la mucosa (1). Por lo general, son múltiples y ocurren con mayor frecuencia en el colon izquierdo, con 90% de pacientes con afectación del colon sigmoideo y sólo 15% con divertículos del lado derecho, particularmente en poblaciones asiáticas (2). Los divertículos del colon izquierdo se consideran "pseudodivertículos", a diferencia de los del lado derecho que suelen considerarse "verdaderos", ya que incluyen la capa muscular. La diverticulosis suele ser asintomática, pero cada vez se reconocen más síndromes sintomáticos relacionados con inflamación de bajo grado que se asocian a costos elevados en atenciones

médicas y hospitalizaciones (3). Algunos pacientes con enfermedad diverticular experimentan una menor calidad vida, llegándose a convertir en una verdadera enfermedad crónica (4).

## DEFINICIONES IMPORTANTES

Tabla 1

1. Asintomática
2. Sintomática
1. Colitis segmentaria asociada a diverticulosis (CSAD).
2. Enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC).
3. Diverticulitis aguda
• No complicada
• Complicada
- Abseso
- Obstrucción
- Fistula
- Perforación

*Diverticulosis:* se refiere únicamente a la presencia de divertículos colónicos.

*Enfermedad diverticular:* se define como la diverticulosis clínicamente significativa y sintomática, debido a sangrado diverticular, diverticulitis, colitis segmentaria u otros procesos menos entendidos como dolor en ausencia de inflamación evidente (ej. hipersensibilidad visceral, disbiosis y otros).

*Colitis segmentaria asociada a divertículos (CSAD):* es una forma específica de inflamación que ocurre sólo en la mucosa interdiverticular, respetando los orificios diverticulares. Los síntomas incluyen dolor abdominal, diarrea y hemorragia. Las características endoscópicas e histológicas son similares a las de la enfermedad inflamatoria intestinal (EI).

*Enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC):* es la presencia de síntomas abdominales persistentes atribuidos a los divertículos en ausencia de colitis macroscópicamente manifiesta o de diverticulitis. Comparte síntomas y fisiopatología similar al síndrome de intestino irritable.

*Diverticulitis:* es la inflamación macroscópica de los divertículos con o sin complicaciones agudas o crónicas relacionadas.

1. No complicada: en la que sólo hay engrosamiento de la pared del colon y la grasa pericolónica.
2. Complicada: cuando se acompaña de la formación de abscesos, peritonitis, obstrucción, fistulas o hemorragia.

## ¿QUÉ HA CAMBIADO SOBRE EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL?

La diverticulosis colónica es el hallazgo más frecuente en los estudios de colonoscopía. La enfermedad diverticular tiene la mayor incidencia en Estados Unidos, Europa Occidental y Australia, alcanzando 50% en población de 60 años o más; sin embargo, en países de África y Asia, la incidencia reportada es mucho más baja, entre 3 y 9% (5). A nivel mundial, cada vez se reportan casos a edades más tempranas y con cuadros más agresivos (6). En relación con el género, datos recientes indican que los hombres menores de 50 años tienen una mayor incidencia de enfermedad diverticular, mientras que después de la 4<sup>a</sup> década, la enfermedad es más frecuente en mujeres (5).

La percepción sobre la historia natural de la enfermedad diverticular ha cambiado recientemente. Se ha sobreestimado que 15-25% de los pacientes desarrollaría una diverticulitis durante el transcurso de su vida (7). Actualmente, se sabe que 80-85% de los pacientes permanecerá asintomático, menos de 5% desarrollará diverticulitis aguda, 1% desarrollará cuadros de diverticulitis complicada, y de éstos, 0.5% necesitará cirugía (8). Se estima que 10% tendrá una EDSNC y alrededor de 1.2% desarrollará CSAD (9).

## ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN LA FISIOPATOLOGÍA?

### **Diverticulosis no sintomática**

El mecanismo fisiopatológico exacto de la formación de divertículos se desconoce. Diversos factores se han asociado al desarrollo de divertículos como cambios en la dieta, edad, cambios estructurales en la pared colónica, neuropatía entérica y trastornos de la motilidad colónica (10). La matriz extracelular con componentes como colágena, elastina y proteoglicanos ejerce un papel importante en la integridad, la fuerza y flexibilidad de la pared intestinal. En pacientes con diverticulosis se han demostrado niveles elevados de elastina, así como desbalances en los niveles de colágena tipos I y III que pueden aumentar la rigidez y disminuir la flexibilidad de la pared colónica. También se han demostrado alteraciones en el metabolismo de las metaloproteinasas de matriz extracelular (10). Por otro lado, se ha descrito una degeneración neuronal de la pared colónica relacionada con alteraciones del sistema nervioso entérico (11). Los pacientes con diverticulosis muestran patrones alterados de motilidad intestinal, alteración morfológica del sistema nervioso entérico (hipoganglionosis oligo-neuro-

nal), remodelación del tejido nervioso, así como una comunicación neuromuscular deteriorada y neurotransmisión entérica perturbada (12).

Estas alteraciones pueden conducir a contracciones descoordinadas y alta presión, produciendo y desencadenando la formación de divertículos (13, 14). Sin embargo, una revisión sistemática reciente no encontró mayores anomalías en la presión colónica en pacientes con diverticulosis sintomática cuando se compararon con los controles, utilizando manometría convencional (15).

### **Diverticulitis y diverticulosis sintomática**

La causa subyacente de la diverticulitis es la perforación micro o macroscópica de un divertículo. Anteriormente, se creía que la obstrucción de los divertículos (p. ej., por fecalitos) aumentaba la presión diverticular y causaba perforación. Sin embargo, ahora se piensa que esa obstrucción es rara. Se cree que el proceso primario es la erosión de la pared diverticular al aumentar la presión intraluminal que conduce a inflamación y necrosis focal, lo que produce una perforación. Teorías más recientes enfocan la fisiopatología de diverticulosis hacia los cambios en la microbiota, inflamación crónica, trastornos en la motilidad, hipersensibilidad visceral y la genética (4).

### **Inflamación**

La inflamación está asociada con EDSNC, la CSAD y la diverticulitis. Los pacientes con EDSNC tienen aumento de mastocitos en todas las capas de la pared del colon, que pueden contribuir al desarrollo del dolor. La EDSNC presenta un infiltrado inflamatorio microscópico significativo con aumento de la infiltración linfocítica crónica e infiltrado neutrofílico que parecen estar relacionados con la gravedad de la enfermedad ( ). En una serie de 930 pacientes sometidos a cirugía para EDSNC, sin diverticulitis manifiesta, se documentó la inflamación crónica en y alrededor de los divertículos en 75% de los especímenes resecados. También se ha observado una expresión aumentada de citocinas proinflamatorias y su sobreexpresión disminuye en respuesta a la terapia (16).

### **Microbiota intestinal**

Otro mecanismo fisiopatológico propuesto para la enfermedad diverticular supone que la retención fecal podría producir disbiosis y promover la formación de metabolitos anormales que inducen inflamación crónica (17). La dieta baja en fibra se asocia a alteraciones en la composición de la microbiota (18). Los pacientes con diverticulitis tienen un aumento en la relación firmicutes/bacteroides, así como los niveles de proteobacterias (19). Un estudio reciente investigó la interacción entre la microbiota, el metaboloma, la activación inmune local y el fenotipo en enfermedad diverticular. Se observó que los macrófagos están marcadamente aumentados en pacientes

con divertículos en la región del divertículo y en sitios distantes. Los pacientes con enfermedad diverticular mostraban depleción de las cepas de la microbiota con propiedades anti-inflamatorias incluyendo Clostridium clúster IV, Clostridium clúster IX, Fusobacterium y Lactobacillaceae. Los cambios en la microbiota correlacionaban con la activación de la respuesta inmune, seis moléculas urinarias permitieron discriminar entre enfermedad diverticular y el grupo control con 95% de éxito. El metaboloma identifica cambios en moléculas involucradas en las vías inflamatorias y neuromotoras y puede identificar marcadores de utilidad diagnóstica (20).

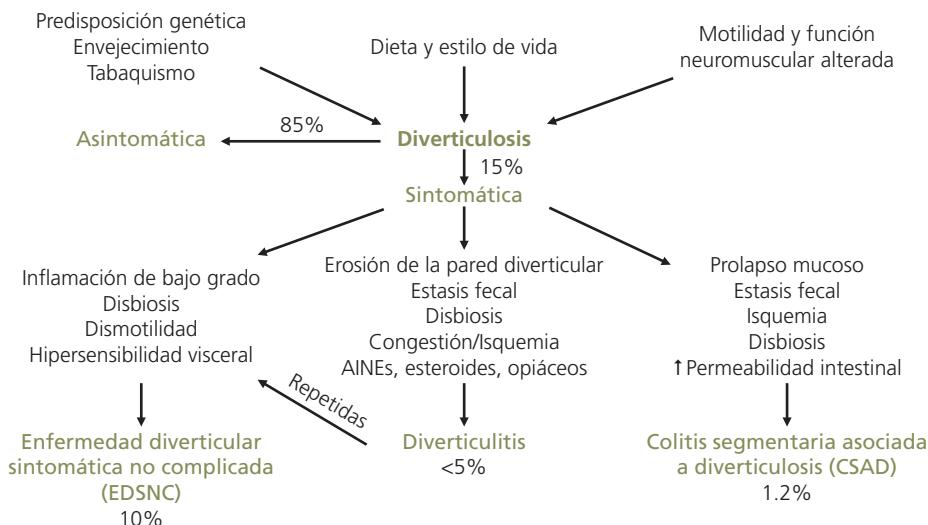
## FACTORES DE RIESGO

La edad avanzada, la genética, el estilo de vida y medicamentos son los 4 grupos de factores asociados a la formación de divertículos y sus complicaciones (21). Los hermanos de pacientes con diverticulitis tienen 3 veces mayor riesgo de padecerla, y si el hermano además recibió tratamiento quirúrgico, el riesgo se incrementa 5 veces. Los gemelos monocigotos tienen 15 veces mayor riesgo de presentar diverticulitis que los gemelos heterocigotos. Se describe que 50% de la susceptibilidad a diverticulitis es debido a factores heredados y el otro 50% asociado al estilo de vida y medicamentos (22 ,23).

Algunos medicamentos como los AINES, analgésicos opioides y esteroides se asocian a mayor riesgo de diverticulitis y hemorragia diverticular. Las estatinas, bloqueadores de los canales de calcio pueden tener un efecto de protección (24). La obesidad, la inactividad física y la dieta occidental aumentan el riesgo de diverticulitis. Específicamente en la dieta, las carnes rojas y procesadas, los granos refinados, dulces, papas fritas y productos con alto contenido en grasas aumentan el riesgo de enfermedad diverticular y de recurrencia de diverticulitis (25). Un consumo elevado de carne roja muestra un aumento leve del riesgo de diverticulitis aguda (RR 1.03), especialmente cuando se consume como carne roja no procesada (RR 1.51); sin embargo, un mayor consumo de carne blanca o de pescado no se asocia con el riesgo de diverticulitis aguda (26). El tabaquismo parece ser un fuerte factor de riesgo para diverticulitis perforada (27). Aunque se ha reportado una posible asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de diverticulitis, un metaanálisis reciente no encontró relación ni con diverticulosis ni con sangrado diverticular (28).

En la figura 1 se resumen los factores de riesgo y fisiopatología de la enfermedad diverticular.

**Figura 1**



## CUADRO CLÍNICO

La diverticulosis ha sido tradicionalmente conceptualizada como asintomática y con sólo dos potenciales complicaciones como la hemorragia diverticular y la diverticulitis aguda. Sin embargo, se sabe que aproximadamente 10% de los pacientes con diverticulosis podría tener inflamación de bajo grado sin evidencia macroscópica, que en algunos casos semeja al síndrome del intestino irritable y que ha sido definida como EDSNC (4). Algunas características clínicas podrían ayudar a distinguir entre estas dos entidades, la EDSNC es más frecuente en pacientes mayores de 60 años, el dolor abdominal tiene períodos más cortos de duración y se localiza preferiblemente en el cuadrante inferior izquierdo. Un estudio italiano mostró que 58% de los pacientes tenía evacuaciones normales y solamente 61% distención abdominal (29 ,30).

## CSAD

Un pequeño grupo de pacientes desarrollará una colitis segmentaria de colon izquierdo que se visualiza en sitios con presencia de divertículos, muchas veces indistinguible de la enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque su etiología se desconoce, se cree que se produce por una irregularidad inmunológica en respuesta a la microbiota (31). Algunos estudios sugieren que 1.3% de los pacientes con diverticulosis presenta este hallazgo en la colonoscopía. Los síntomas podrían incluir dolor abdominal, diarrea y hemorragia, a diferencia de la EI, no hay compromiso rectal (32). Los hallazgos endoscópicos e histológicos son similares a los de la EI, con presencia de edema, eritema, friabilidad, erosiones, úlceras. Histológicamente, se puede observar criptitis,

abscesos crípticos, granulomas y distorsión de la arquitectura glandular. Aproximadamente 10% de los pacientes con CSAD puede evolucionar hacia una EI (33).

## ¿QUÉ HAY DE NUEVO CON EL DIAGNÓSTICO?

### Colonoscopía

Recientemente, se ha descrito y validado en Europa una clasificación pronóstica endoscópica conocida como DICA (34). Ésta toma en consideración los siguientes aspectos:

- a. Extensión de la diverticulosis: colon izquierdo o derecho;
- b. Número de divertículos (en cada segmento): hasta 15: grado I; >15: grado II;
- c. Presencia de inflamación: edema, hiperemia; erosiones; CSAD (se consigna el grado de inflamación más grave)
- d. Presencia de complicaciones: rigidez del colon; escasa distensión del segmento diverticular, zonas de estenosis, la presencia de pus o sangrado.

Se asigna un puntaje ya definido a cada hallazgo y se clasifica así: DICA 1: cuando la suma de los puntos es hasta 3. Ésta es una diverticulosis simple, probablemente sin riesgo de complicaciones; DICA 2: cuando los puntos son 4 a 7. Se trata de una enfermedad diverticular leve, probablemente con un riesgo menor de complicaciones; y DICA 3: cuando la suma de los puntos es más de 7. Ésta es una enfermedad diverticular grave, probablemente con un mayor riesgo de complicaciones.

Por otro lado, recientemente, se ha cuestionado la necesidad de realizar colonoscopía de rutina a todos los pacientes luego de un episodio de diverticulitis aguda. En una revisión sistemática y metaanálisis se encontró cáncer de colon en sólo 1.12% de los casos luego de diverticulitis aguda ( ). En los pacientes con diverticulitis no complicada, se encontró cáncer colorrectal en sólo 0.3%. Por lo contrario, entre los pacientes con enfermedad complicada el porcentaje de cáncer fue de 7.6%. La conclusión es que es obligatorio realizar una tomografía de alta calidad inicialmente, ya que permite una identificación adecuada de los pacientes con diverticulitis no complicada, en quienes la colonoscopía de rutina no es necesaria para excluir un cáncer, ya que el riesgo es igual o sólo ligeramente mayor que el de la población general. Sin embargo, en pacientes con diverticulitis complicada la colonoscopía de seguimiento está indicada, ya que el riesgo de malignidad subyacente es significativo.

Para hacer el diagnóstico endoscópico de CSAD se han descrito cambios específicos en la zona de los divertículos, que la clasifican en 4 subtipos (36):

1. Tipo a: pliegue edematoso ("Crescentic fold"), en la que hay eritema de 0.5-1.5 cm en pliegue peridiverticular, con infiltrado inflamatorio inespecífico en la biopsia.
2. Tipo B: en la que hay una imagen similar a CUCI de leve a moderado.
3. Tipo C: en la que hay úlceras aftosas aisladas similares a las de la enfermedad de Crohn.
4. Tipo D: en la que hay cambios como de CUCI con actividad severa, con ulceración difusa y disminución de la luz intestinal.
5. Esta clasificación endoscópica parece tener valor pronóstico. Se ha demostrado que los tipos B y D tienen una tasa de recurrencia más alta que los A y C.

## **Ultrasonido abdominal**

Aunque en Estados Unidos la tomografía computarizada se considera el "estándar de oro" para el diagnóstico de diverticulitis aguda, el ultrasonido se utiliza de forma rutinaria en Europa, Asia y África como la modalidad de imagen inicial de elección en la evaluación en estos casos (37). Estudios recientes han mostrado que no existe una diferencia significativa en el rendimiento diagnóstico de la tomografía en comparación con el ultrasonido para el diagnóstico de diverticulitis, alcanzando una sensibilidad y especificidad de 98% (38). Los criterios diagnósticos para diverticulitis aguda incluyen: observar al menos un divertículo; engrosamiento de la pared intestinal (típicamente 4-5 mm o más); y grasa ecogénica no compresible que rodea a uno o más divertículos, lo que sugiere un proceso inflamatorio agudo. Además, se ha descrito el llamado "signo blanco" o "signo de pseudoriñón", que se refiere a la pared hipoeocoica que rodea un centro hiperecoico (39). Usualmente, estos signos se buscan en el sitio de mayor dolor a la compresión.

## **Tomografía computarizada**

Existen dos clasificaciones tomográficas conocidas y utilizadas para definir la severidad: la clasificación Hinckey-Wasvary y la clasificación Hansen & Stock. Recientemente, se describió la llamada CDD (Classification of Diverticular Disease) que utiliza los hallazgos tomográficos más mínimos para tratar de estratificar mejor el curso que tomará la enfermedad, desde la enfermedad asintomática, la diverticulitis no complicada, la diverticulitis complicada e incluso los cuadros crónicos (40). Aún faltan estudios de validación, pero puede llegar a ser una herramienta útil para el diagnóstico y manejo.

## ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN EL TRATAMIENTO?

### **Dieta**

*Fibra:* tradicionalmente, le hemos recomendado a los pacientes con diverticulosis consumir una dieta alta en fibra, dado que mejora el estreñimiento y también la inflamación de la mucosa intestinal, al modificar positivamente la microbiota intestinal (con incremento de Bacteroides y disminución de Bifidobacterias) (16). Sin embargo, la evidencia es contradictoria. En un estudio grande de cohorte, se demostró 31% de reducción de diverticulosis en pacientes con alto consumo de fibra, sin embargo, en otro estudio se observó que los pacientes con consumo de fibra entre 21.8-34.5 g/día presentaron una mayor prevalencia de diverticulosis (41). Es así que hoy en día es controversial el papel de la fibra en la prevención de diverticulosis o incluso diverticulitis, aunque se sigue recomendando en las guías médicas.

*Nueces y semillas:* de igual manera, se ha considerado que el consumo de nueces, semillas y maíz puede llegar al colon sin digerir y provocar obstrucción en la boca de un divertículo con su consecuente inflamación. Sin embargo, estas teorías han sido refutadas en grandes estudios de cohorte. De hecho, se demostró la relación inversa: los hombres que consumían nueces o palomitas de maíz más de dos veces por semana tenían 20-28% menos de riesgo de desarrollar diverticulitis (41).

### **Antibióticos**

Tradicionalmente, se ha recomendado el uso rutinario de antibióticos para el tratamiento de la diverticulitis aguda. Sin embargo, en fechas recientes se han publicado estudios que cambian este paradigma. Un estudio retrospectivo, de 246 pacientes que habían sido hospitalizados por diverticulitis (confirmada por tomografía), mostró que 91% de los casos no complicados se manejó sin antibióticos, y éstos presentaron una tasa de reingreso de 3.4%, y 1.13% se complicó con abscesos (42). Los mismos autores realizaron un estudio prospectivo en dos hospitales de Suecia, tomando 155 pacientes con diagnóstico de diverticulitis no complicada en la emergencia, a los que manejaron ambulatoriamente sin antibióticos (dieta líquida y analgesia con paracetamol), con seguimiento telefónico de su evolución (43). En este grupo se desarrollaron complicaciones en 2.6% de los casos. Otro estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico no encontró diferencias entre los grupos que recibieron antibióticos y los que no los recibieron en términos de complicaciones, duración de la estadía hospitalaria o tasas de readmisión al año (44). Una revisión Cochrane en 2012 examinó tres ensayos controlados aleatorios y no demostró diferencias entre el uso o no de antibióticos en la diverticulitis no complicada (45). La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda que el uso de antibióticos en diverticulitis aguda sea selectivo (no rutinario) (46). Un ensayo aleatorizado, observacional reciente, de 528 pacientes hospitalizados por diverticulitis aguda

concluyó que no hubo diferencias en la estadía hospitalaria, diverticulitis, diverticulitis persistente, diverticulitis recurrente, resección sigmoidea, readmisión, eventos adversos y mortalidad en los casos no complicados manejados sin antibióticos (47).

### **Rifaximina**

La rifaximina es un antibiótico que modula la microbiota intestinal mediante la promoción del crecimiento de cepas de Lactobacilos y Bifidobacterias (el llamado efecto "eubiótico"), por lo que es lógico pensar que sea útil en pacientes con DSNC. Un metanálisis de 2011 evaluó cuatro estudios prospectivos aleatorizados de 1,660 pacientes y encontró un aumento significativo en el alivio de los síntomas en pacientes que recibieron rifaximina más fibra en comparación con los grupos control (con una reducción en las tasas de síntomas entre los grupos de tratamiento y control de 29%; NNT= 3) (48). Para la diverticulitis recurrente y la complicada no se encontró significancia estadística. Un estudio retrospectivo de 142 pacientes mostró que el uso cíclico de rifaximina obtuvo una reducción significativa en los síntomas como dolor, distensión abdominal y diarrea (49). Sin embargo, ante lo débil de la evidencia actual, las pautas más recientes de la AGA sugieren que no se debe usar rifaximina como agente para reducir la recurrencia de diverticulitis.

### **Mesalazina**

Controlar la inflamación con mesalazina es otra opción para el tratamiento de EDSNC, CSAD o prevención de recurrencia de diverticulitis. Este medicamento inhibe algunos factores clave de la cascada inflamatoria (ciclooxygenasa, tromboxano-sintetasa y PAF-sintetasa), inhibe la producción de IL 1 y radicales libres, y tiene actividad antioxidante intrínseca (50). Un ensayo aleatorizado de 12 semanas de mesalazina después de un episodio de diverticulitis aguda mostró mejoría en la intensidad de síntomas globales posteriores al episodio, pero sin superioridad para evitar la recurrencia (51). En este estudio, el uso de mesalazina y probióticos no fue mejor que placebo. En 2014 se publicó un reporte de dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en fase 3, que incluyó 1,182 pacientes evaluando la eficacia de la mesalazina en prevenir la recurrencia de diverticulitis (52). Encontraron que la mesalazina no redujo la tasa de recurrencia de diverticulitis, el tiempo hasta la recurrencia o el número de pacientes que requieren cirugía, por lo que concluyeron que la mesalazina no debería recomendarse para la prevención de la diverticulitis recurrente. De acuerdo con este ensayo grande y bien diseñado, la AGA también recomienda no utilizar mesalazina para prevenir la recurrencia de diverticulitis (46). Un metaanálisis reciente de la base de datos Cochrane tampoco encontró pruebas que apoyen el uso de mesalazina para prevenir la diverticulitis (53). Un ensayo alemán multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, comparó la mesalazina vs. placebo en pacientes con EDSNC, encontrando diferencias significativas a favor de mesalazina vs. placebo en el grupo "por protocolo", pero

no en la población con “intención de tratamiento” (54). Por tanto, aún no hay evidencia sólida que apoye su uso en este grupo de pacientes.

### **Probióticos**

En la enfermedad diverticular se ha descrito el desarrollo de inflamación de bajo grado, secundaria a estasis fecal y cambios en el microbioma. Sin embargo, la caracterización de este microbioma ha sido escasa y hay pocos datos precisos. Una revisión sistemática examinó 11 estudios en los que se incluyeron pacientes en todo el espectro clínico de la enfermedad diverticular, en quienes se utilizaron diversos probióticos (la mayoría cepas de *Lactobacillus*) en el tratamiento de la enfermedad diverticular. En unos estudios los usaron solos y en otros en combinación con antibióticos, fibra o antiinflamatorios (55). Luego del análisis, concluyeron que los estudios eran de pobre calidad y que los resultados no permiten conclusiones al respecto. Las guías de la AGA de 2015 no recomiendan usar probióticos después de la diverticulitis aguda no complicada.

### **Cirugía**

Anteriormente, el paradigma había sido considerar una posible resección profiláctica después de un segundo ataque de diverticulitis aguda. Sin embargo, varios estudios recientes sugieren que la tasa de recurrencia de diverticulitis y la progresión a complicaciones son probablemente más bajas de lo que se pensaba. Datos recientes sobre la historia natural de la diverticulitis han demostrado que los episodios recurrentes de diverticulitis por lo general tienen un curso benigno y sólo 5.5% de los pacientes con hospitalizaciones recurrentes por diverticulitis es sometido a cirugía de urgencia (56). Además, la mayoría de los pacientes que presentan una diverticulitis complicada lo hace en el momento de su primer ataque. La diverticulitis recurrente incluso parece reducir el riesgo de perforación, posiblemente debido a la formación de adherencias causada por la inflamación previa. Por tanto, una política de resección electiva después de la recuperación de una diverticulitis no complicada no disminuye la probabilidad de una cirugía de emergencia posterior, y el número de episodios previos ya no es una indicación para la resección sigmoidea electiva.

### **CSAD**

El tratamiento óptimo para la CSAD aún no está definido y se basa principalmente en series de casos y experiencia indirecta del tratamiento de la EII. Las recomendaciones actuales son las siguientes:

Tratamiento inicial con ciprofloxacino y metronidazol. En pacientes que no responden a antibióticos orales, agregar mesalazina oral. En pacientes que no responden a los antibióticos y a la mesalazina, se puede utilizar prednisona (9).

En pacientes con síntomas recurrentes al suspender los antibióticos, se puede considerar un tratamiento a largo plazo con ciprofloxacina. La cirugía generalmente se reserva para los casos que son refractarios al tratamiento médico, aunque siempre es posible que estos casos representen una EII que inicialmente se diagnosticó de forma errónea como CSAD. Al igual que en la EII, se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  se sobreexpresa, en particular cuando también está presente la inflamación. Esto abre la posibilidad de medicamentos anti-TNF en casos refractarios.

## REFERENCIAS

1. Peery AF. Colonic Diverticula and Diverticular Disease: 10 Facts Clinicians Should Know. *N C Med J.* 2016;77(3):220-2.
2. Peery AF, Keku TO, Martin CF et al. Distribution and Characteristics of Colonic Diverticula in a United States Screening Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2016;14(7):980-5.e1.
3. Peery AF, Dellon ES, Lund J et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012;143(5):1179-87.e1-3.
4. Strate LL, Modi R, Cohen E et al. Diverticular disease as a chronic illness: Evolving epidemiologic and clinical insights. *The American Journal of Gastroenterology* 2012;107(10):1486-93.
5. Tanase I, Paun S, Stoica B et al. Epidemiology of diverticular disease - systematic review of the literature. *Chirurgia* 2015;110(1):9-14.
6. Feuerstein JD, Falchuk KR. Diverticulosis and Diverticulitis. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 2016;91(8):1094-104.
7. Shahedi K, Fuller G, Bolus R et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clinical gastroenterology and hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2013;11(12):1609-13.
8. Boynton W, Floch M. New strategies for the management of diverticular disease: Insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6(3):205-13.
9. Pemberton J. Segmental colitis associated with diverticulosis. In: TW P, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/segmental-colitis-associated-with-diverticulosis> (Accesado el 25 de Febrero de 2017).
10. Ulmer TF, Rosch R, Mossdorff A et al. Colonic wall changes in patients with diverticular disease - Is there a predisposition for a complicated course? *International Journal of Surgery* 2014;12(5):426-31.
11. Bassotti G, Villanacci V, Bernardini N et al. Diverticular Disease of the Colon: Neuromuscular Function Abnormalities. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2016;50 Suppl 1:S6-8.

12. Hellwig I, Bottner M, Barrenschee M et al. Alterations of the enteric smooth musculature in diverticular disease. *Journal of Gastroenterology* 2014;49(8):1241-52.
13. Barrenschee M, Bottner M, Harde J et al. SNAP-25 is abundantly expressed in enteric neuronal networks and upregulated by the neurotrophic factor GDNF. *Histochem Cell Biol*. 2015;143(6):611-23.
14. Pemberton J. Colonic diverticulosis and diverticular disease: Epidemiology, risk factors, and pathogenesis. In: TW P, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/colonic-diverticulosis-and-diverticular-disease-epidemiology-risk-factors-and-pathogenesis> (Accesado el 25 de Febrero de 2017).
15. Jaung R, Robertson J, O'Grady G et al. Limited evidence of abnormal intra-colonic pressure profiles in diverticular disease - a systematic review. *Colorectal disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2017;19(6):O168-o76.
16. Scaioli E, Colecchia A, Marasco G et al. Pathophysiology and Therapeutic Strategies for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. *Digestive Diseases and Sciences* 2016;61(3):673-83.
17. Ornstein MH. Two kinds of diverticular disease. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1991;73(6):400.
18. Korzenik JR. Case closed? Diverticulitis: Epidemiology and fiber. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006;40 Suppl 3:S112-6.
19. Daniels L, Budding AE, de Korte N et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2014;33(11):1927-36.
20. Barbara G, Scaioli E, Barbaro MR, Biagi E, Laghi L, Cremon C et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2017;66(7):1252-61.
21. Liu PH, Cao Y, Keeley BR et al. Adherence to a Healthy Lifestyle is Associated with a Lower Risk of Diverticulitis among Men. *The American Journal of Gastroenterology* 2017;112(12):1868-76.
22. Granlund J, Svensson T, Olen O, Hjern F, Pedersen NL, Magnusson PK et al. The genetic influence on diverticular disease--a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1103-7.
23. Strate LL, Erichsen R, Baron JA et al. Heritability and familial aggregation of diverticular disease: A population-based study of twins and siblings. *Gastroenterology* 2013;144(4):736-42 e1; quiz e14.
24. Strate LL, Liu YL, Huang ES et al. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology* 2011;140(5):1427-33.

25. Crowe FL, Appleby PN, Allen NE et al. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): Prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *Bmj.* 2011;343:d4131.
26. Cao Y, Strate LL, Keeley BR et al. Meat intake and risk of diverticulitis among men. *Gut.* 2018;67(3):466-72.
27. Hjern F, Wolk A, Hakansson N. Smoking and the risk of diverticular disease in women. *The British Journal of Surgery* 2011;98(7):997-1002.
28. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Association between Alcohol Consumption and Diverticulosis and Diverticular Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hawaii J Med Public Health* 2017;76(8):211-9.
29. Annibale B, Lahner E, Maconi G et al. Clinical features of symptomatic uncomplicated diverticular disease: A multicenter Italian survey. *International Journal of Colorectal Disease* 2012;27(9):1151-9.
30. Tursi A, Elisei W, Picchio M et al. Moderate to severe and prolonged left lower-abdominal pain is the best symptom characterizing symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: A comparison with fecal calprotectin in clinical setting. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2015;49(3):218-21.
31. Ierardi E, Hassan C, Zullo A et al. Segmental colitis associated with diverticula: A rare clinical entity and a new challenge for the gastroenterologist. *Digestive and liver disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2009;41(11):794-7.
32. Lamps LW, Knapple WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2007;5(1):27-31.
33. Mulhall AM, Mahid SS, Petras RE et al. Diverticular disease associated with inflammatory bowel disease-like colitis: A systematic review. *Diseases of the colon and rectum* 2009;52(6):1072-9.
34. Tursi A, Brandimarte G, Di Mario F et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: The DICA Classification. *Digestive Diseases* 2015;33(1):68-76.
35. Sharma PV, Eglington T, Hider P et al. Systematic review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis. *Annals of Surgery* 2014;259(2):263-72.
36. Schembri J, Bonello J, Christodoulou DK et al. Segmental colitis associated with diverticulosis: Is it the coexistence of colonic diverticulosis and inflammatory bowel disease? *Ann Gastroenterol.* 2017;30(3):257-61.
37. Abboud ME, Frasure SE, Stone MB. Ultrasound diagnosis of diverticulitis. *World J Emerg Med.* 2016;7(1):74-6.
38. Schreyer AG, Layer G. German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) as well as the German Society of General and Visceral Surgery (DGAV) in collaboration with the German Radiology Society (DRG) S2k Guidelines for Diverticular Disease and Diverticulitis: Diagnosis, Classification, and Therapy for the

- Radiologist. RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin 2015;187(8):676-84.
- 39. Maconi G, Carmagnola S, Guzowski T. Intestinal Ultrasonography in the Diagnosis and Management of Colonic Diverticular Disease. Journal of Clinical Gastroenterology 2016;50 Suppl 1:S20-2.
  - 40. Pustelnik D, Elsholtz FHJ, Bojarski C et al. The CDD System in Computed Tomographic Diagnosis of Diverticular Disease. RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin 2017;189(8):740-7.
  - 41. Razik R, Nguyen GC. Diverticular disease: Changing epidemiology and management. Drugs & Aging 2015;32(5):349-60.
  - 42. Isacson D, Andreasson K, Nikberg M et al. No antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis: Does it work? Scandinavian Journal of Gastroenterology 2014;49(12):1441-6.
  - 43. Isacson D, Thorisson A, Andreasson K et al. Outpatient, non-antibiotic management in acute uncomplicated diverticulitis: A prospective study. International Journal of Colorectal Disease 2015;30(9):1229-34.
  - 44. Chabok A, Pahlman L, Hjern F et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. The British Journal of Surgery 2012;99(4):532-9.
  - 45. Shabanzadeh DM, Wille-Jorgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;11:CD009092.
  - 46. Stollman N, Smalley W, Hirano I, Committee AGAICG. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Acute Diverticulitis. Gastroenterology 2015;149(7):1944-9.
  - 47. Daniels L, Unlu C, de Korte N, van Dieren S, Stockmann HB, Vrouenraets BC et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. The British Journal of Surgery 2017;104(1):52-61.
  - 48. Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular Disease: An Update on Pathogenesis and Management. Gut and liver. 2017.
  - 49. Moniuszko A, Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: A "real-life" study. Prz Gastroenterol. 2017;12(2):145-51.
  - 50. Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: The pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2015;42(6):664-84.
  - 51. Stollman N, Magowan S, Shanahan F, Quigley EM, Group DI. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: Results of the DIVA trial. Journal of Clinical Gastroenterology 2013;47(7):621-9.
  - 52. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, Marquez J, Melzer E, Schoen RE et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. Gastroenterology 2014;147(4):793-802.

53. Carter F, Alsayb M, Marshall JK et al. Mesalamine (5-ASA) for the prevention of recurrent diverticulitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;10:CD009839.
54. Kruis W, Meier E, Schumacher M et al. Randomised clinical trial: Mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon--a placebo-controlled study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2013;37(7):680-90.
55. Lahner E, Bellisario C, Hassan C et al. Probiotics in the Treatment of Diverticular Disease. A Systematic Review. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD 2016;25(1):79-86.
56. Andeweg CS, Mulder IM, Felt-Bersma RJ et al. Guidelines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis. Digestive Surgery 2013;30(4-6):278-92.

# MANEJO DE LOS PÓLIPOS SERRADOS

Dr. Luis Raúl Valdovinos García  
Dra. Alejandra Altamirano Barrera

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

## INTRODUCCIÓN

En esta revisión hablaremos de las generalidades más importantes sobre el diagnóstico y manejo de los pólipos serrados (PS). Los PS se encuentran en 5-10% de los estudios de colonoscopía, son lesiones de difícil visualización, lo que ocasiona que puedan ser pasadas por alto frecuentemente. Existen diversas estrategias para mejorar su detección, sin duda, una de la más importante es el buen entrenamiento del endoscopista, lo que permitirá mejorar la detección de lesiones planas. La resección de este tipo de lesiones suele ser más difícil que la de los pólipos adenomatosos clásicos, debido a su localización proximal y a la dificultad que representa caracterizar de manera adecuada los bordes de las lesiones. Las lesiones planas tienen mayor recidiva que los pólipos clásicos, por lo cual se recomienda la estrecha vigilancia en estos pacientes. La importancia de una detección temprana radica en su potencial maligno, son precursoras del cáncer de colon proximal (derecho), del cual no se ha logrado disminuir su incidencia comparado con el colon distal (izquierdo), los precursores de éste son los adenomas clásicos, en colon distal sí se ha disminuido su incidencia y mortalidad.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los pólipos serrados representan el segundo lugar en frecuencia de los pólipos colo-rectales, siendo los adenomas colorrectales clásicos el primer lugar. La prevalencia de estas lesiones se ha reportado de 7.9-16% (1, 2). Esta variabilidad se explica por los diferentes equipos endoscópicos utilizados para la realización de los estudios, los diferentes porcentajes de los índices de detección de adenomas entre los endoscopistas y el entrenamiento de cada uno de ellos. Por todo lo anterior, se sabe que la detección de estas lesiones es operador dependiente (3). En la colonoscopía, los pólipos serrados se caracterizan por ser lesiones planas o sésiles, pueden desaparecer durante a la insuflación, la coloración es similar a la de la mucosa circundante, en algunos se puede encontrar una capa de moco recubriendolos, este hallazgo es más frecuente en los que se encuentran en colon proximal (4).

## MORFOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LOS PÓLIPOS

Los pólipos colorrectales se dividen en tres tipos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud: pólipos hiperplásicos (PH), adenomas sésiles serrados (ASS) y los pólipos serrados tradicionales (AST) (5).

Los adenomas serrados observados con mayor frecuencia son pólipos hiperplásicos, representando 70 a 90% de estas lesiones (6). Son consideradas benignas por su bajo potencial de progresión maligna. Los pólipos hiperplásicos, a su vez, se pueden subdividir histológicamente en: microvesiculares, células caliciformes y pobres en mucina, esta subdivisión se realiza con base en la morfología de las criptas (figura 1 y 2), sin embargo, se desconoce si tiene alguna importancia clínica (7). Endoscópicamente, se caracterizan por ser lesiones pequeñas, menores de 5 mm y localizadas en su mayoría en el recto y colon sigmoides. Pueden ser confundidas con frecuencia con los adenomas sésiles serrados (4) (figura 3).

Figura 1

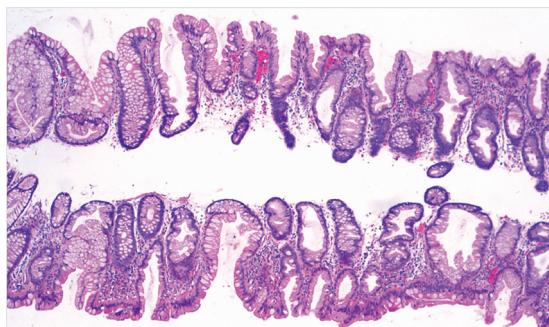


Figura 2

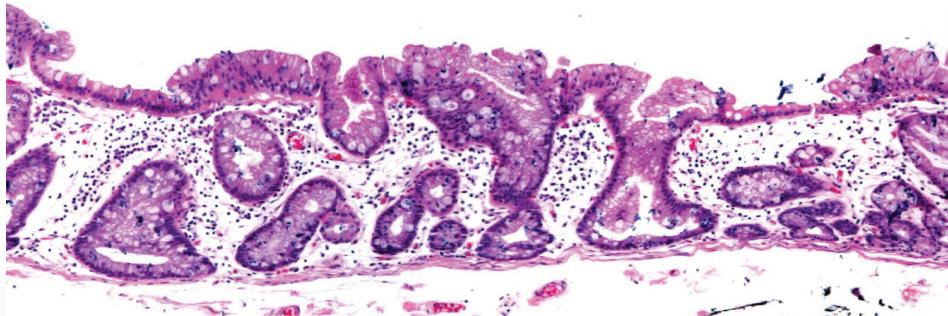
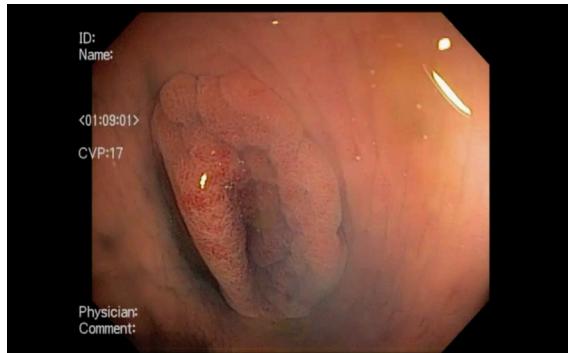


Figura 4



Los adenomas sésiles serrados se conocen también como pólipos sésiles serrados, representan entre 10 y 20% de los pólipos, siendo el segundo lugar entre este tipo de pólipos (2, 3). Histológicamente, se caracterizan por presentar un crecimiento desorganizado de las criptas, observándose con mayor facilidad en la base de la glándula, donde se ve una forma de L o T invertida (8) (figura 2). Además, estas lesiones se pueden clasificar de acuerdo con la presencia o ausencia de displasia, las lesiones que presentan displasia son lesiones más avanzadas con mayor riesgo de desarrollo de neoplasia colónica (9). La importancia de identificar y extirpar esta lesión radica en su alto potencial maligno (10). Endoscópicamente, estas lesiones se encuentran con mayor frecuencia en ciego, colon ascendente y colon trasverso, son planas y sésiles, con una textura lisa o irregular, sus bordes son difíciles de distinguir con luz blanca, por lo que otras herramientas como la cromoendoscopía de contraste (índigo carmín) o digital (Narrow Band Imaging NBI® Olympus Medical Systems, Fuji Intelligent Chromo Endoscopy FISE® Fujinon Corporation, Image Processing Digital Image Enhanced Endoscopy iSCAN® Pentax) ayudan a definir de manera más precisa los bordes de la lesión. En algunas de ellas se puede observar una capa de moco recubriendolas, se sabe que uno de los criterios de calidad en los estudios de colonoscopía es el grado de preparación del colon (11), sin embargo, al identificar estas lesiones debemos ser cuidadosos al realizar el lavado durante el procedimiento, ya que fácilmente se podría perder de vista la lesión. El tamaño de esta lesión oscila entre 5 a 7 mm (4) y son precursoras del cáncer de colon hipermetilado (CpG isla metilada) del colon proximal (10).

Los adenomas serrados tradicionales tienen una prevalencia baja de 1% de los pólipos serrados, son los menos comunes; sin embargo, son los de mayor potencial maligno (5, 12). Histológicamente, se caracterizan por presentar displasia, células con citoplasma eosinófilo, núcleos alargados y criptas ectópicas. Endoscópicamente, se encuentran en colon distal y son lesiones pediculadas o protruidas (Paris 0-1p o 0-1s) de coloración roja y un patrón de criptas glandular (cerebroide) (4).

En la tabla 1 se puede observar un resumen de las características más importantes de los pólipos serrados.

**Tabla 1. Características de los adenomas serrados de acuerdo con la clasificación de la OMS**

	Pólipo hiperplásico	Adenoma sésil serrado	Adenoma serrado tradicional
Prevalencia	Común (70 - 90%)	Intermedio (10 - 20%)	Raro (1%)
Localización típica	Colon distal	Colon proximal	Colon distal
Tamaño	Pequeños (< 5mm)	Medianos (5 - 7 mm)	Grandes (12 mm)
Morfología	Plano o sésil	Plano o sésil	Pedunculado

## DETECCIÓN ENDOSCÓPICA

Las lesiones serradas son difíciles de identificar endoscópicamente, suelen confundirse con la mucosa circundante por sus características planas o sésiles. Aunado a ello, su localización principal es en colon derecho y colon transverso, dificultando su resección (13, 14), por lo que representan un reto diagnóstico y terapéutico para el endoscopista.

Se ha estudiado que los marcadores de calidad de los estudios endoscópicos (preparación colónica, tiempo de retirada y índice de detección de adenomas) son factores que influyen en la detección de las lesiones serradas.

Diferentes estudios han valorado la preparación colónica como factor predictor de detección de adenomas. La mayoría coincide en la utilidad de una buena preparación para la detección de adenomas, una puntuación en la escala de preparación colónica de Boston menor a la considerada como adecuada disminuye la detección de pólipos serrados. Existe controversia en la literatura respecto al mejor punto de corte para la escala de Boston, algunos estudios reportan >7 y otros > 6 puntos para tener una buena preparación colónica (15, 16). La preparación con dosis dividida ha demostrado mejorar las puntuaciones en la escala de preparación colónica, así como aumentar la detección de pólipos serrados (17).

Otro factor de calidad es el tiempo de retirada, la mayoría de los estudios sugieren que la exploración de salida debe durar al menos seis minutos, logrando con ello una mayor probabilidad de encontrar adenomas en colon (18). En las lesiones serradas, se ha demostrado que un tiempo de retirada mayor a 9 minutos incrementa el número de lesiones identificadas con significancia clínica (19).

La detección de adenomas varía de manera importante entre endoscopistas y es operador dependiente (20). La detección de adenomas convencionales puede variar entre endoscopistas desde 13.5% a 38.4%, en los pólipos hiperplásicos la detección puede oscilar entre 7.7 y 31% de las colonoscopías, y en pólipos sésiles serrados de 0 a 2.2% de los procedimientos endoscópicos (6).

Se ha demostrado que los endoscopistas preparados en centros de alto volumen tienen mejores tasas de detección comparados con endoscopistas formados en centros de bajo volumen (18). Además, se ha demostrado que existe una correlación directa entre la tasa de detección de adenomas y la identificación de pólipos serrados.

## TÉCNICAS UTILIZADAS PARA MEJORAR LA DETECCIÓN DE ADENOMAS SERRADOS

Existen múltiples herramientas tecnológicas que podemos utilizar para aumentar la detección de estas lesiones.

Una de ellas es la cromoendoscopia, la cual consiste en aplicar tinciones a la mucosa colónica con la finalidad de contrastar lesiones en la mucosa, la más utilizada es índigo carmín. Se aplica esparciendo el pigmento de forma homogénea en toda la mucosa del colon, en algunos estudios esta técnica ha demostrado un aumento en la tasa de detección de pólipos serrados (figura 4) (12).

Existe una variante a la cromoendoscopia convencional (uso de tinciones) conocida como digital (NBI, FICE, iSCAN), en la cual se utilizan filtros de luz que optimizan la visualización de la hemoglobina, lo que produce un realce del patrón vascular. La principal utilidad de esta técnica radica en la diferenciación endoscópica de los adenomas serrados y los adenomas convencionales con una precisión de 92%. Esta distinción permite clasificar los pólipos según NICE (NBI International Colorectal Endoscopic), las lesiones NICE 1 son lesiones serradas, mientras que las lesiones NICE 2 y 3 son adenomas clásicos (21). La clasificación de WAPS (Workgroup serrated polyps and polyposis) es utilizada para diferenciar los pólipos hiperplásicos de los adenomas serrados. Algunos de los hallazgos que sugieren un adenoma serrado son: la presencia de bordes no bien definidos, apariencia similar a la mucosa sana, forma irregular y puntos negros en las criptas. Esta clasificación tiene una exactitud diagnóstica de 79% (22). Sin embargo, esta técnica no ayuda a identificar más lesiones, únicamente es utilizada para diferenciar entre adenomas clásicos y lesiones serradas. Existe

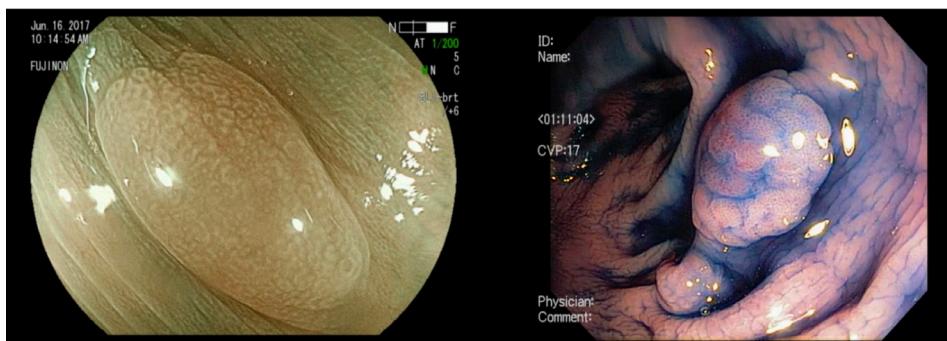
sólo un estudio en el cual el uso de esta tecnología ayudó a identificar lesiones, sobre todo en colon proximal (21).

La colonoscopía con emersión en agua es otra técnica utilizada para mejorar la detección de pólipos. El colon es distendido utilizando agua en lugar de gas, permitiendo que el agua magnifique las características de la mucosa. En estudios observacionales esta técnica ha demostrado un aumento en la tasa de detección de adenomas en colon distal y proximal, así como una menor presencia de dolor abdominal post procedimiento (12, 23).

La colonoscopía de ángulo extendido es otra técnica endoscópica, la cual permite una visión de 330° comparado con los 170° de la colonoscopía convencional. En la actualidad, no se ha logrado demostrar un aumento en la tasa de detección de lesiones serradas con esta técnica (23).

Existen otros dispositivos que colocados en la parte distal del colonoscopio (como capuchones con hileras del mismo material aplicadas de manera circunferencial) ayudan a aplanar los pliegues del colon, con la finalidad de permitir una mejor valoración de estas zonas (24). Existen algunos estudios a favor (25, 26) y en contra de su utilidad (27). Su papel en la detección de lesiones planas aún está en investigación.

Figura 4



### ABORDAJE NO ENDOSCÓPICO DE ADENOMAS SERRADOS

Otros estudios que se realizan para la detección de estas lesiones incluyen: estudios inmunológicos en heces, rectosigmoidoscopía, tomografía computarizada y la cápsula endoscópica, sin embargo, se ha demostrado que son inferiores para la detección de adenomas serrados comparados con la colonoscopía.

El FIT (estudio inmunológico en heces) tiene un bajo rendimiento para la detección de estas lesiones, el cual oscila entre 5 y 11%. Si se complementa el FIT con un estudio de ADN multi-objetivo, el cual contiene cuatro marcadores más, la sensibilidad aumenta de 42% a 67%. Al parecer, el estudio de ADN fecal aumenta la detección de estas lesiones y en un futuro podría considerarse como una buena técnica para la detección, por lo que debe seguir en investigación (26, 28).

La rectosigmoidoscopía ha demostrado disminuir la incidencia y mortalidad del cáncer distal. Las lesiones serradas tienen mayor incidencia en colon proximal, por lo que esta técnica no ha demostrado ser de utilidad en dichas lesiones (25, 27).

La tomografía permite la detección de lesiones grandes, identificando únicamente 0.8% de lesiones planas, mientras que la colonoscopía detectó 4.3% de ellas, una diferencia con significancia estadística importante (12).

Finalmente, la cápsula endoscópica no ha demostrado ser mejor que la colonoscopía para la detección de lesiones planas (29, 30).

## RESECCIÓN

La recomendación general es resecar todas las lesiones planas que se encuentren en un estudio endoscópico, excepto las lesiones  $\leq 5$  mm localizadas en el sigmoides y en el recto (11).

Estas lesiones pueden ser resecadas con asa fría, siempre y cuando su tamaño sea menor de 7 mm. En lesiones mayores a 10 mm, es recomendada la resección con la técnica habitual, inyectando la submucosa y realizar una mucosectomía, técnica que ha demostrado ser segura y tener bajos índices de recurrencia (4%) (31). Si la lesión es de mayor tamaño, se puede realizar una resección por piezas, si se realiza de esta manera, se recomienda hacer un estudio de seguimiento en 3 a 6 meses (11).

La colocación de un tatuaje proximal a la lesión resecada permite identificar más fácilmente el sitio de extirpación que debe ser evaluado en los estudios de seguimiento posteriores.

Es importante recordar que estas lesiones frecuentemente se resecan de manera incompleta, esto debido a la dificultad para una adecuada determinación de los bordes de la lesión, reportándose tasas de resección incompleta de hasta 31%, mientras que la de los adenomas convencionales es de 7% (32).

## VIGILANCIA

Debido al potencial maligno que tienen estas lesiones, se recomienda la vigilancia estrecha de estos pacientes. El consenso internacional recomienda vigilancia de acuerdo con la histología, el tamaño de la lesión y el número de lesiones identificadas (12) (tabla 2).

**Tabla 2. Recomendación de vigilancia según el panel del consenso internacional**

Hallazgo	Vigilancia
Hiperplásico < 10mm en recto sigmoides	10 años
≤ 3 hiperplásicos, ≤ 5 mm proximal	10 años
≥ 4 hiperplásicos, proximales	5 años
≥ 1 hiperplásicos, ≥ 5mm	5 años
1 - 2 adenomas serrados o 1 tradicional < 10mm	5 años
1 adenoma serrado o 1 tradicional ≥ 10mm	3 años
≥ 3 hiperplásicos o 1 tradicional < 10mm	3 años
≥ 2 hiperplásicos ≥ 10mm	1-3 años
Adenoma sésil serrado con displasia	1-3 años
Síndrome de pólipos serrados	1 año

## CONCLUSIONES

Las lesiones serradas representan un reto diagnóstico y terapéutico. Una adecuada evaluación colónica y el entrenamiento para evaluarlos forman parte primordial para mejorar su detección. Estas lesiones tienen potencial maligno, son las segundas en frecuencia y son precursoras del cáncer de colon derecho. Existen múltiples herramientas tecnológicas que permiten una mejor visualización de estas lesiones, por lo que es importante familiarizarse con ellas.

## REFERENCIAS

1. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology* 2010;139(5):1497-502.
2. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VL, Pike T et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: A prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131(5):1400-7.
3. Kahi CJ, Li X, Eckert GJ, Rex DK. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(3):515-20.
4. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW et al. Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1315-29; quiz 4, 30.
5. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumors of the digestive system. *World Health Organization classification of tumors.* 2010;4th Ed. (Vol 3).
6. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA, Omstead K, Cerdá SR, Yang S et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2656-64.
7. O'Connell BM, Crockett SD. The clinical impact of serrated colorectal polyps. *Clin Epidemiol.* 2017;9:113-25.
8. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol.* 2008;32(1):21-9.
9. Sheridan TB, Fenton H, Lewin MR, Burkart AL, Iacobuzio-Donahue CA, Frankel WL et al. Sessile serrated adenomas with low- and high-grade dysplasia and early carcinomas: An immunohistochemical study of serrated lesions "caught in the act". *Am J Clin Pathol.* 2006;126(4):564-71.
10. Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, Levin TR, Sweeney C, Murtaugh MA et al. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2005;129(3):837-45.

11. East JE, Atkin WS, Bateman AC, Clark SK, Dolwani S, Ket SN et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut*. 2017;66(7):1181-96.
12. !!! INVALID CITATION !!! .
13. Limketkai BN, Lam-Himlin D, Arnold MA, Arnold CA. The cutting edge of serrated polyps: A practical guide to approaching and managing serrated colon polyps. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(3):360-75.
14. Payne SR, Church TR, Wandell M, Rosch T, Osborn N, Snover D et al. Endoscopic detection of proximal serrated lesions and pathologic identification of sessile serrated adenomas/polyps vary on the basis of center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1119-26.
15. Clark BT, Laine L. High-quality Bowel Preparation Is Required for Detection of Sessile Serrated Polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1155-62.
16. Calderwood AH, Thompson KD, Schroy PC, 3rd, Lieberman DA, Jacobson BC. Good is better than excellent: Bowel preparation quality and adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(3):691-9 e1.
17. Tellez-Avila FI, Murcio-Perez E, Saul A, Herrera-Gomez S, Valdovinos-Andraca F, Acosta-Nava V et al. Efficacy and tolerability of low-volume (2 L) versus single- (4 L) versus split-dose (2 L + 2 L) polyethylene glycol bowel preparation for colonoscopy: Randomized clinical trial. *Dig Endosc*. 2014;26(6):731-6.
18. de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Tytgat KM, Dees J, Mathus-Vliegen EM et al. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(4):617-23.
19. Butterly L, Robinson CM, Anderson JC, Weiss JE, Goodrich M, Onega TL et al. Serrated and adenomatous polyp detection increases with longer withdrawal time: Results from the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):417-26.
20. Anderson JC, Butterly LF, Weiss JE, Robinson CM. Providing data for serrated polyp detection rate benchmarks: An analysis of the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(6):1188-94.
21. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012;143(3):599-607 e1.
22. JE IJ, Bastiaansen BA, van Leerdam ME, Meijer GA, van Eeden S, Sanduleanu S et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut*. 2016;65(6):963-70.

23. Hassan C, Senore C, Radaelli F, De Pretis G, Sassetelli R, Arrigoni A et al. Full-spectrum (FUSE) versus standard forward-viewing colonoscopy in an organised colorectal cancer screening programme. *Gut*. 2017;66(11):1949-55.
24. Gonzalez-Fernandez C, Garcia-Rangel D, Aguilar-Olivos NE, Barreto-Zuniga R, Romano-Munive AF, Grajales-Figueroa G et al. Higher adenoma detection rate with the endocuff: A randomized trial. *Endoscopy* 2017;49(11):1061-8.
25. Kahi CJ, Vemulpalli KC, Snover DC, Abdel Jawad KH, Cummings OW, Rex DK. Findings in the distal colorectum are not associated with proximal advanced serrated lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(2):345-51.
26. Lidgard GP, Domanico MJ, Bruinsma JJ, Light J, Gagrat ZD, Oldham-Haltom RL et al. Clinical performance of an automated stool DNA assay for detection of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1313-8.
27. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014;348:g2467.
28. Redwood DG, Asay ED, Blake ID, Sacco PE, Christensen CM, Sacco FD et al. Stool DNA Testing for Screening Detection of Colorectal Neoplasia in Alaska Native People. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):61-70.
29. Spada C, Pasha SF, Gross SA, Leighton JA, Schnoll-Sussman F, Correale L et al. Accuracy of First- and Second-Generation Colon Capsules in Endoscopic Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1533-43 e8.
30. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC, Jr., Carretero C, Chowers Y et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology* 2015;148(5):948-57 e2.
31. Rao AK, Soetikno R, Raju GS, Lum P, Rouse RV, Sato T et al. Large Sessile Serrated Polyps Can Be Safely and Effectively Removed by Endoscopic Mucosal Resection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):568-74.
32. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013;144(1):74-80 e1.



# SÍNDROMES HEREDITARIOS DE CÁNCER DE COLON

Dra. María Fernanda Noriega Iriondo

Centro Universitario contra el Cáncer. Hospital Universitario, Monterrey, Nuevo León, México

## INTRODUCCIÓN

Se estima que, en Estados Unidos de América, se diagnostican de forma anual aproximadamente 140,250 casos nuevos de cáncer colorrectal y que 50,630 personas fallecen anualmente por esta enfermedad (1).

La mayoría de los cánceres de colon, alrededor de 85%, se presenta de forma esporádica. Aunque se sabe que en algunos pacientes puede existir una predisposición genética, solamente 5-10% de los casos se encuentran relacionados con una mutación patológica en genes ya identificados, que predispone al desarrollo de la enfermedad, denominándose síndromes de cáncer hereditarios y que adquiere suma importancia en el tema de la prevención y detección oportuna (2).

Estos síndromes hereditarios se pueden dividir en dos grandes grupos, siendo los de mayor incidencia (3):

### 1. Síndrome de Poliposis Adenomatosa

- Síndrome de Lynch: también conocido como cáncer colorrectal hereditario no polipósico, con sus siglas en inglés HNPCC
- Poliposis Adenomatosa Familiar, FAP, por sus siglas en inglés

### 2. Síndrome de Poliposis Hamartomatosa

- a. Peutz-Jeghers
- b. Síndrome Poliposis Juvenil
- c. Síndrome de Cowden

En cada uno de estos síndromes se pueden identificar los genes afectos, los cuales se ejemplifican en la tabla 1. Cuando existe la sospecha de que un paciente puede tener un cáncer hereditario, se puede estimar el riesgo no sólo con los antecedentes

familiares, sino mediante el uso de modelos predictivos de estimación de riesgo y modelos de probabilidad.

Tabla 1. Genes asociados en los diferentes síndromes de cáncer hereditario

Síndrome	Gen
Lynch	MMR
FAP	APC
MAP	MYH
PJS	STK11
JPS	SMAD4, BMPRA1
COWDEN	PTEN

Dentro de los antecedentes familiares se debe de tener en consideración: el número de familiares con diagnóstico de cáncer colorrectal o cánceres asociados a un síndrome de cáncer hereditario (véase más adelante) en una misma rama de la familia, de primera línea, así como la edad al diagnóstico del cáncer (el riesgo aumenta con diagnósticos antes de los 50 años); asimismo, cobra relevancia la presencia de familiares diagnosticados con pólipos intestinales, teniendo en cuenta la histología, el número y la localización de éstos (4). Una vez que se quiere confirmar la afección de un gen en un determinado paciente, se procede a la toma de muestra, ya sea en sangre periférica o saliva para realizar el estudio.

Es importante resaltar que en el caso de una alta sospecha clínica o de alteraciones en la pieza quirúrgica de un cáncer colorrectal que aumenten la sospecha de estos síndromes, el paciente debe ser valorado por un especialista con entrenamiento en Consejería Genética. Antes de realizar el estudio molecular, también es importante una valoración psiquiátrica del paciente a fin de saber si éste entiende el significado y las posibles implicaciones de los diferentes resultados de la prueba y si se encuentra preparado para ello. Una vez que se realiza la prueba, en caso de que se tenga una mutación patológica de uno de los genes causantes de un síndrome de cáncer hereditario, el paciente debe llevar un seguimiento y una vigilancia oncológica individualizada para poder evitar el desarrollo de nuevas neoplasias malignas o para poder contar con un diagnóstico oportuno. Existen otros posibles resultados de las pruebas moleculares, como son las variables de significado incierto (VUS, por sus

siglas en inglés), pero sus implicaciones y seguimiento, así como el seguimiento de pacientes con resultados negativos, excede los fines de este capítulo, por lo que no se comentarán. Debido a la mayor incidencia del síndrome de Lynch y a la letalidad de la FAP, se enfocará en la descripción de estas dos enfermedades.

## SÍNDROME DE LYNCH

Dentro de los cánceres de colon hereditarios, el más común es el Síndrome de Lynch, que corresponde aproximadamente a 3% de los casos nuevos. También se denomina cáncer hereditario colorrectal no polipósico, pero este término es menos utilizado, ya que puede ser confuso, porque la enfermedad sí se asocia a la presencia de pólipos adenomatosos intestinales, pero en menor cantidad que la FAP (5).

Se trata de una entidad autosómica dominante descrita por Henry T. Lynch en 1966 (6). La etiología de este síndrome corresponde a una alteración en los genes de reparación de ADN (MMR, por sus siglas en inglés), identificados desde 1990, los cuales son (7):

- MLH1 y MLH2: corresponden a 80% de los casos
- MSH6: corresponden a 7-15% de los casos
- PMS2: corresponden a 3-15% de los casos

La consecuencia más común de este síndrome es el desarrollo de cáncer colorrectal y su riesgo acumulativo, así como la edad de presentación, varía de acuerdo con el gen que se encuentre mutado como se muestra en la tabla 2 (8, 9).

**Tabla 2. Riesgo acumulado a los 70 años de presentar cáncer colorrectal de acuerdo con el gen afecto en el Síndrome de Lynch**

Gen mutado	Riesgo (%)	Edad media al diagnóstico
Cáncer esporádico	5.5	69
MLH1/MSH2	Hombre: 27-74 Mujer: 22-53	27-46
MSH6	Hombre: 22 Mujer: 10 Hombre y Mujer: 18	54-63
PMS2	Hombre: 20 Mujer: 15	47-66

Modificada de Giardello F et al. (9)

Cuando se presenta un cáncer de colon asociado a síndrome de Lynch, es frecuente encontrar características histopatológicas comunes en estos tumores, como son: tumores pobremente diferenciados, infiltración linfocítica, abundante mucina extracelular, presentación más frecuente del colon del lado derecho (60-80%) y la alta incidencia de cáncer metacrónico: 16% a 10 años y 41% a 20 años (10). Asimismo, vale la pena señalar que la carcinogénesis en este escenario difiere de la encontrada en los cánceres esporádicos, siendo así que la progresión de un adenoma hacia un carcinoma puede darse en tan sólo 35 meses (11).

Los pacientes que presentan alteraciones patológicas en alguno de estos genes asociados a síndrome de Lynch no sólo tienen riesgo más elevado al de la población general de desarrollar cáncer de colon, sino también de otras neoplasias; el porcentaje de riesgo y los cánceres asociados se muestran en la tabla 3 (9).

**Tabla 3. Riesgo acumulativo de presentar cáncer extracolónico a los 70 años en Síndrome de Lynch**

Cáncer	Riesgo población general (%)	Riesgo Síndrome Lynch (%)	Edad media de diagnóstico, años
Endometrio	2.7		65
MLH1/MSH2		14-54	
MSH6		17-71	
PMS2		15	
Estómago	<1	0.2-13	49-55
Ovario	1.6	4-20	43-45
Tracto Hepatobiliar	<1	0.02-4	54-57
Tracto urinario	<1	0.2-25	52-60
Intestino delgado	<1	0.4-12	46-49
Sistema nervioso central	<1	1-4	50
Neoplasias sebáceas	<1	1-9	ND
Páncreas	1.5	0.4-4.0	63-65
Próstata	16.2	9-30	59-60
Mama	12.4	5-18	52

ND, no disponible. Modificada de Giardello F et al. (9).

Existen criterios clínicos que ayudan en la práctica diaria para poder identificar a los pacientes que pueden presentar síndrome de Lynch. Los Criterios de Amsterdam I fueron desarrollados en 1990, necesitando estar presentes todos para realizar el diagnóstico. Sin embargo, éstos fueron modificados en 1999 en los Criterios de Amsterdam II, ya que se sentía que se trataban de criterios demasiado rígidos tanto para diagnóstico como para fines de investigación, donde se incluyeron los tumores extracolónicos asociados en el síndrome de Lynch (12, 13). Existen también los criterios clínicos de Bethesda, los cuales tienen como objetivo identificar individuos que ameriten estudio para inestabilidad microsatelital y síndrome de Lynch; todos estos criterios se ilustran en las tablas 4 y 5 (14).

**Tabla 4. Criterios de Amsterdam I y II**

---

Amsterdam I. Deberá haber al menos tres familiares afectos con cáncer colorrectal

1. Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos
  2. Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas
  3. Al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad
  4. Deberá excluirse la poliposis adenomatosa familiar
  5. Los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico
- 

Amsterdam II. Deberá haber al menos tres familiares afectados de cáncer colorrectal o con un cáncer asociado al síndrome de Lynch: cáncer de endometrio, gástrico, ovario, SNC, intestino delgado, uréter o pelvis renal

---

1. Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos
  2. Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas
  3. Al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad
  4. Deberá excluirse la poliposis adenomatosa familiar
  5. Los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico
- 

SNC, Sistema nervioso central

Modificada de Guía Práctica en Cáncer de Colon Hereditario (14).

**Tabla 5. Criterios de Bethesda revisados**

- 
- CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad
  - Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad
  - CCR con características histológicas sugestivas de IMS-alta en un paciente menor de 60 años
  - Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años
  - Paciente con CCR con dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad
  - CCR, cáncer colorrectal Modificada de Guía Práctica en Cáncer de Colon Hereditario (14).
- 

CCR, cáncer colorrectal Modificada de Guía Práctica en Cáncer de Colon Hereditario (14).

Vale la pena recordar que estos criterios clínicos no son un instrumento diagnóstico, pero son de utilidad en el discernimiento de los pacientes donde la sospecha de un síndrome hereditario se encuentra presente, a fin de no malgastar recursos en estudiar pacientes con baja probabilidad de presentar la enfermedad.

Como se comentó anteriormente, algunas características histopatológicas se presentan con mayor frecuencia en estos tumores, pero además, se encuentra la inestabilidad microsatelital, que es la repetición de bases de nucleótidos al final de un gen que no codifican para ninguna proteína, y que, de encontrarse presentes en la pieza quirúrgica, aumenta de manera significativa la posibilidad de tratarse de un síndrome de Lynch con una sensibilidad de 85% y una especificidad de 90%; aproximadamente 10% de los cánceres esporádicos pueden presentar también esta característica. Dentro del estudio histopatológico también se realiza inmunohistoquímica en búsqueda de las proteínas de los genes MMR, con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 89% (9), y en caso de encontrarse ausente una de ellas, se puede enviar al paciente para la prueba confirmatoria del estudio genético en búsqueda de la mutación de ese gen. Sin embargo, cuando la proteína ausente en el tejido es MLH-1, se debe previamente descartar que su promotor, BRAF, se encuentre hipermethylado y esté silenciando la expresión proteica.

Actualmente, las guías de las National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan realizar a todos los diagnósticos recientes de cáncer colorrectal, la inmunohistoquímica para las MMR y la inestabilidad microsatelital (15).

Además de los criterios clínicos ya mencionados, existen modelos predictivos y modelos de probabilidad que ayudan a identificar individuos en riesgo de síndrome de Lynch. Algunos de estos modelos se encuentran disponibles en línea, y constan en responder algunas preguntas acerca del paciente y sus antecedentes familiares. Se recomienda que quien los aplique sea un personal de la salud con entrenamiento en el campo, a fin de una mejor interpretación de éstos. En la tabla 5 se enlistan algunos de ellos, así como su sensibilidad y especificidad diagnóstica (9).

### SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE CON SÍNDROME DE LYNCH

En caso de tratarse de un paciente al que se le realiza el diagnóstico de un síndrome de Lynch, pero que no ha desarrollado cáncer colorrectal, se recomienda iniciar la vigilancia con colonoscopía cada 1-2 años dependiendo de los hallazgos (presencia o ausencia de pólipos, localización, resecabilidad, histología, entre otros) e iniciar con el estudio desde los 20-25 años o 2-5 años antes del familiar más joven diagnosticado (16).

Como se comentó con anterioridad, existe el riesgo de desarrollo de otras neoplasias malignas, por lo que su tamizaje también es de vital importancia. La periodicidad, la edad al inicio para realizarlas y las estrategias de vigilancia deben personalizarse y se recomienda que se lleven a cabo por profesionales con experiencia en el tema. También pueden considerarse como estrategias las cirugías reductoras de riesgo, pero la decisión se debe de tomar con mucha cautela y en conjunto con cada paciente de forma individual.

### POLIPOSIS FAMILIAR ADENOMATOSA

La Poliposis Familiar Adenomatosa, FAP, por sus siglas en inglés, es una enfermedad autosómica dominante que se asocia a mutaciones germinales en el gen supresor tumoral *Adenomatous Polyposis Coli* (APC), localizado en el cromosoma 5q21-q22 (3). Presenta una penetrancia completa colónica, pero variable en sus manifestaciones extracolónicas y aproximadamente 25% de las mutaciones son de novo. Afortunadamente, este síndrome es el causal de <1% de los casos de cáncer de colon. Existen implicaciones clínicas de acuerdo con la localización de la mutación en el gen, como son la severidad de la poliposis colónica, el riesgo y la edad de presentación de cáncer, así como la presencia de las manifestaciones extracolónicas (17).

Esta enfermedad, en su forma clásica, se caracteriza por la aparición de múltiples pólipos adenomatosos colorrectales, más de cien, asintomáticos hasta en 75% de

los casos y generalmente se asocia a una edad media de presentación temprana, de 20-40 años. Así, 40% de los pacientes puede presentar una enfermedad sincrónica y aproximadamente 80% de los tumores se localiza del lado izquierdo del colon. Su forma atenuada se caracteriza por una oligopoliposis (10-99 adenomas) y su presentación es, en comparación, más tardía y conlleva también un riesgo menor (alrededor de 80%) de desarrollar cáncer (18).

Además del desarrollo de neoplasias malignas colorrectales, esta enfermedad se caracteriza por diversas manifestaciones extracolónicas, como son (19):

1. Pólips del tracto digestivo superior: con mayor frecuencia localizados en el fondo del estómago. Cuando se presentan adenomas duodenales, éstos conllevan 5% de riesgo de desarrollar cáncer.
2. Tumores Desmoides: se presentan con una frecuencia de 10-15%; son de localización intraabdominal y pueden causar complicaciones locales debido a su gran crecimiento.
3. Nódulos tiroideos: se pueden presentar hasta en 80% de los casos y hasta en 12% de los pacientes se puede desarrollar un cáncer papilar de tiroides.
4. Hepatoblastoma: se presenta en aproximadamente 1.6% de los casos. El tamizaje se recomienda en niños, y ya en adultos, se puede obviar este seguimiento.

Para identificar a personas en riesgo de esta enfermedad, que ameriten un abordaje diagnóstico, se debe de considerar a:

1. Personas con un familiar de primer grado diagnosticado con FAP.
2. Personas con más de 10-20 adenomas colorrectales acumulativos o adenomas colorrectales en combinación con manifestaciones extracolónicas asociadas a FAP.

## SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON FAP

Debido a la temprana edad de presentación de las manifestaciones de esta entidad, se recomienda, en los casos de una FAP clásica, el inicio de la vigilancia desde los 10-12 años. Se recomienda realizar la colonoscopia de forma anual, dependiendo también de los hallazgos de ésta.

La colectomía en estos pacientes debe ser considerada, ya que su riesgo de desarrollar cáncer es de 100% y por la incapacidad del manejo endoscópico por el número de adenomas que presenta. Otras indicaciones de colectomía incluyen: cáncer colorrectal, síntomas asociados: como sangrado severo, adenomas con displasia de alto grado, múltiples adenomas >6 mm, incapacidad de vigilancia por el número de pólipos. La extensión de la resección continúa siendo un tema de debate, pero al tomar la decisión es importante tomar en cuenta el seguimiento que se deberá realizar del tejido remanente, así como la calidad de vida del paciente. Las opciones quirúrgicas

consisten en: proctocolectomía con ileostomía terminal, proctocolectomía con bolsa ileal y anastomosis o colectomía subtotal con íleo-recto anastomosis (17).

## CONCLUSIÓN

Los síndromes hereditarios de cáncer son poco frecuentes, pero deben considerarse a fin de poder realizar estudios confirmatorios a tiempo que le puedan dar al paciente la posibilidad de evitar el desarrollo de cáncer, o bien, su detección oportuna para poder cambiar la historia natural de estas enfermedades.

Es importante el abordaje de estos pacientes por parte de un equipo multidisciplinario, ya que requieren de un apoyo psicológico, tanto para él como para los diferentes miembros de su familia, ya sea se realicen o no el estudio genético.

También es importante recalcar la importancia de que el diagnóstico molecular se realice por un experto en el tema, ya que la interpretación de estas pruebas, en muchos casos, representa todo un reto, desde la discriminación del laboratorio que la realiza (existen muchos lugares de mala calidad que realizan pruebas incompletas, aumentando el número de falsos negativos), así como los diversos desenlaces, con las diversas implicaciones que pueden presentar.

El seguimiento de estos pacientes también debe ser llevado a cabo por un profesional de la salud con experiencia en el tema, a fin de que pueda individualizar el plan de vigilancia de estos casos y se pueda otorgar una mejor interpretación a los hallazgos que se vayan presentando.

El conocimiento de la existencia de estos síndromes puede seleccionar de forma oportuna a los pacientes que ameriten una valoración específica, lo que impacta no solamente en el aspecto económico de los tratamientos oncológicos, sino de forma más importante, para la calidad y expectativa de vida de estos pacientes. Un estudio molecular, con un enfoque personalizado, puede hacer la diferencia para un paciente que potencialmente puede enfrentarse a una enfermedad con una alta mortalidad.

**Tabla 6. Modelos predictivos, sensibilidad y especificidad en síndrome de Lynch**

Modelo	Sensibilidad	Especificidad
MMRpredict	0.69 (0.68-0.75)	0.90 (0.86-0.94)
MMRPro	0.89 (0.60-1.0)	0.85 (0.60-1.0)
PREMM	0.90 (0.60-1.0)	0.67 (0.60-1.0)

(Modificada de Giardello F et al. (9).

## REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7-30.
2. Bellido F, Sowada N, Mur P, Lazaro C, Pons T, Valdes-Mas R et al. Association Between Germline Mutations in BRF1, a Subunit of the RNA Polymerase III Transcription Complex, and Hereditary Colorectal Cancer. Gastroenterology 2018;154(1):181-94 e20.
3. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology 2005;128(6):1696-716.
4. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familiar colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol. 2001;96(10):2992-3003.
5. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med. 2005;352(18):1851-60.
6. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med. 1966;117(2):206-12.
7. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. Nature 1994;368(6468):258-61.
8. Alarcon F, Lasset C, Carayol J, Bonadona V, Perdry H, Desseigne F et al. Estimating cancer risk in HNPCC by the GRL method. European Journal of Human Genetics 2007;15(8):831-6.

9. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: A consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(8):1159-79.
10. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: A population-based study. *Gastroenterology* 2007;133(1):48-56.
11. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, Hylynd LM, Romans K, Griffin CA et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(4):340-3.
12. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991;34(5):424-5.
13. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116(6):1453-6.
14. Valencia HCd. Guía Práctica Clínica en Cáncer Hereditario2008 June 27, 2018. Available from: [www.san.gva.es/documents/246911/251004/gpcHEREDITARIO.pdf](http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/gpcHEREDITARIO.pdf).
15. Network NCC. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal 2018 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).
16. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118(5):829-34.
17. Heinen CD. Genotype to phenotype: Analyzing the effects of inherited mutations in colorectal cancer families. *Mutat Res.* 2010;693(1-2):32-45.
18. Croner RS, Brueckl WM, Reingruber B, Hohenberger W, Guenther K. Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. *BMC Cancer* 2005;5:24.
19. Wallace MH, Phillips RK. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 1998;85(6):742-50.



# CÁNCER GÁSTRICO: DEL TAMIZAJE AL MANEJO MULTIDISCIPLINARIO

Dr. Heriberto Medina Franco<sup>1</sup>, Dra. Lorelí Mejía Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cirujano Oncólogo. Investigador Nacional Nivel II. Académico de la Academia Nacional de Medicina y Academia Mexicana de Cirugía. Miembro de la Society of Surgical Oncology y Society for Surgery of the Alimentary Tract. Médico Especialista “B”.<sup>2</sup>Médico Pasante de Servicio Social. Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. <sup>1,2</sup>Dirección de Cirugía. Sección Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México

## CÁNCER GÁSTRICO: DEL TAMIZAJE AL MANEJO MULTIDISCIPLINARIO

A pesar de que el cáncer gástrico (CG) es uno de los tumores malignos más comunes a nivel mundial, su incidencia varía significativamente por regiones geográficas. Las más altas tasas se encuentran en Asia, este de Europa y Sudamérica, mientras que Norteamérica y algunas regiones de África tienen las tasas más bajas de incidencia. A nivel mundial, se diagnostica un total de 990,000 casos al año, de los cuales fallecen 738,000. Esto lo convierte en la 5.a neoplasia más común a nivel mundial después del cáncer de pulmón, mama, colorrectal y próstata, y la tercera causa de muerte por cáncer (1). En Estados Unidos, se diagnostica un total de 22,220 pacientes al año, de los cuales, un aproximado de 50% muere por esta enfermedad (2). En México, ocupa el segundo lugar de afectación de las neoplasias gastrointestinales (3). En occidente ha disminuido su incidencia, principalmente por el control de factores de riesgo como infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y por el cambio en las disparidades sociodemográficas.

La mortalidad por esta neoplasia ha disminuido. América Latina muestra una disminución menos marcada en comparación con países europeos, pero dicha tendencia se ha mantenido constante; los países latinoamericanos con un descenso más marcado han sido Colombia, Argentina y México (4).

La mayoría de los pacientes se presenta de forma sintomática al diagnóstico, momento en el que más de 50% suele tener enfermedad locorregional avanzada y quienes en su mayoría no son candidatos a manejo quirúrgico. Los síntomas de presentación más comunes son pérdida de peso y dolor abdominal persistente. La disfagia suele presentarse en pacientes con tumores en la unión gastroesofágica o cerca de ésta.

## TAMIZAJE DE CÁNCER GÁSTRICO

El papel del tamizaje en esta neoplasia ha sido tema de debate por varios años. Sólo se ha establecido de forma oficial en países con alta incidencia como Japón y Corea, y en algunos países latinoamericanos como Venezuela y Chile.

Existen dos formas de tamizaje: la endoscopia superior y la radiografía contrastada. Otros marcadores serológicos como anticuerpos para *H. pylori* y el pepsinógeno sérico han sido estudiados, pero no han generado la suficiente evidencia clínica para definir su papel en el tamizaje.

Las series gastroduodenales como método de tamizaje iniciaron en Japón en 1960 (5) y en 1983 se aprobaron como parte de un programa nacional (6). Esta medida demostró disminuir la mortalidad en estudios de cohorte y de casos y controles (7). La endoscopia superior es un método de tamizaje que inició en el año 2000 y que diagnostica de manera sensible y específica (69% y 96%, respectivamente) lesiones precancerosas como la atrofia gástrica, metaplasia intestinal y la displasia gástrica, así como lesiones cancerosas en estadios clínicos tempranos cuya sensibilidad alcanza hasta 68%. Es más sensible que la radiografía con contraste para lesiones precancerosas (69% vs. 32%). Varios estudios han demostrado su utilidad en reducir la mortalidad por CG (8-10).

El Programa Nacional de Tamizaje de Cáncer en Corea recomienda iniciar lo en mujeres u hombres de 40 años o más, repitiéndolo cada dos años. Esta estrategia demostró que se puede aumentar el porcentaje de detección de CG en etapas tempranas y disminución importante en la mortalidad (11, 12).

Si bien es cierto que la incidencia del CG ha disminuido, su mortalidad sigue siendo alta en la mayor parte del mundo. Sin embargo, lo que sí ha cambiado entre los diferentes países es la relación incidencia-mortalidad (letalidad). Corea y Japón muestran tasas de letalidad mucho más pequeñas en comparación con países occidentales. En Corea del Sur, donde la prevalencia de CG es la más grande del mundo, se registra, a su vez, la tasa de mortalidad más baja por CG en comparación con los 20 países con mayor prevalencia de esta neoplasia (12). Esto se explica por la efectividad del diagnóstico temprano secundario a un tamizaje adecuado, a diferentes estrategias de tratamiento entre oriente y occidente, así como a la disparidad genética entre dichos países.

La principal controversia del tamizaje es su efectividad en población de bajo riesgo. En países occidentales, el tamizaje no ha demostrado ser costo-efectivo. Diversos estudios han concluido que la mejoría en la supervivencia por CG se debe a disparidades en las cohortes (estadio clínico, extensión de la resección, tipo tumoral y localización) y no al periodo en el que se brindó el tratamiento para el cáncer (13).

En nuestro país, la falta de recursos económicos y humanos limita la implementación de un sistema de tamizaje. Al ser una neoplasia rara con costos de endoscopias elevados y ser una herramienta de tamizaje invasiva, no cumple con los criterios mínimos para incluirse en un programa de tamizaje. Probablemente, estas estrategias demuestren tener una aplicación costo-efectiva para pacientes con alto riesgo en países con baja incidencia, por ejemplo, aquellos de ascendencia asiática, historia familiar de CG o antecedente de enfermedad por *H. pylori* o reflujo gastroesofágico de larga evolución. Sin embargo, estudios prospectivos en esta población son indispensables para demostrar su costo-efectividad.

## DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER GÁSTRICO

El diagnóstico inicial de un paciente con síntomas sospechosos de CG debe ser con endoscopia y toma de biopsias de cualquier úlcera sospechosa, aunque tenga apariencia benigna o de cualquier tumoración que se encuentre en la mucosa gástrica. Una vez confirmado el diagnóstico, se debe completar el estadaje con tomografía computada (TC), ultrasonido transesofágico (USTE) y laparoscopía diagnóstica (LD). El USTE es indispensable para evaluar la invasión a la pared gástrica, teniendo una sensibilidad y especificidad para distinguir un T1 de un T2 de 85 y 90%, respectivamente. La LD es indispensable para la identificación de carcinomatosis peritoneal y definir el plan terapéutico ideal según el estadio clínico del paciente. Es recomendada en todos los pacientes con estadio IB a IIIC según las guías ESMO. En pacientes con tumores T3 o T4, la probabilidad de encontrar metástasis peritoneales es de más de 60%. El papel de la tomografía de emisión de positrones (PET) es bajo en el diagnóstico, ya que no se ha encontrado mayor utilidad para tomar decisiones quirúrgicas de encontrarse positividad en la captación del radiofármaco que pudiera sugerir invasión locorregional. Los marcadores serológicos, tales como el antígeno carcinoembrionario (ACE), tienen baja sensibilidad y especificidad en cáncer gástrico.

## GENERALIDADES DEL MANEJO DEL CÁNCER GÁSTRICO

El CG no es la excepción a la regla oncológica y se debe brindar un manejo multidisciplinario. En el CG localmente avanzado, la cirugía es la piedra angular del tratamiento y el componente más importante de la terapia curativa. Recientemente, la terapia endoscópica ha marcado una nueva tendencia en el manejo del cáncer localizado. La neoadyuvancia y adyuvancia han ayudado a mejorar dichas técnicas quirúrgicas y lograr mejores resultados en los pacientes. En el ambiente metastásico, la quimioterapia (QT) es el estándar del manejo; sin embargo, a pesar de los avances médicos en esta área, la mortalidad sigue siendo alta. En la imagen 1 se puede resumir el algoritmo del manejo del cáncer gástrico.

## MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO

El CG en etapas tempranas o incipiente se define como aquel donde la invasión está confinada a la mucosa y submucosa, convirtiéndolo en un tumor T1 según el TNM de la AJCC. En estos casos, la terapia endoscópica con resección de la mucosa (REM) o disección de la submucosa (DSE), el manejo laparoscópico, o la resección quirúrgica con disección ganglionar radical son las opciones terapéuticas más adecuadas.

Los criterios para realizar una resección endoscópica son: tumor confinado a la mucosa, diámetro  $\leq 2$  cm sin ulceración, diferenciación de adenocarcinoma y ausencia de invasión linfovascular. Deben ser pacientes con bajo riesgo de metástasis ganglionares y de recurrencia local porque hasta 3% de cánceres limitados a la mucosa y hasta 20% de los que invaden submucosa tienen metástasis ganglionares al diagnóstico (14). Algunos centros han ampliado estos criterios, indicando el manejo endoscópico a pacientes con histología indiferenciada, tumores mucosos ulcerados o aquellos con invasión a la submucosa  $<500$  micras. Sin embargo, aún son motivo de debate y este tipo de criterios deben ser utilizados exclusivamente en centros con alta experiencia de las terapias endoscópicas.

Recientemente, algunos estudios han comparado el manejo endoscópico con el quirúrgico; sin embargo, ningún ensayo clínico controlado se ha realizado. La supervivencia a 3 y 5 años, así como la recurrencia y mortalidad son similares entre ambos manejos; sólo la tasa de complicaciones es menor en el manejo endoscópico (15).

El manejo debe ser quirúrgico en los tumores proximales y los que se presentan en el margen de la unión gastroesofágica (Siewert III). Las opciones terapéuticas incluyen la gastrectomía subtotal (GST) proximal o la gastrectomía total (GT). La GT permite obtener márgenes quirúrgicos negativos y una adecuada disección ganglionar perigástrica, por esta razón es el manejo recomendado. Otras indicaciones para GT son: baja probabilidad de realizar una resección en bloque mediante EMR o ESD, adenocarcinoma tipo difuso, tumor submucoso de más de 30 mm o tumor ulcerado, evidencia de invasión linfovascular y márgenes positivos posteriores a EMR o ESD. La GT tiene una tasa de supervivencia a 5 años de hasta el 98% (16).

Los tumores gástricos distales deben tratarse con GST. Se debe brindar al menos 1 cm de margen sobre el duodeno y 5-7 cm de margen proximal; 8 cm para cánceres tipo difuso. La decisión entre GT o GST distal en las tumoraciones que afectan la parte distal ha sido motivo de controversia. Aunque el riesgo de recurrencia es menor en la GT y su morbilidad semejante a la GST, la mortalidad postoperatoria de la GT es mucho mayor y tiene una menor supervivencia global a 5 años (17); la GST brinda mejor calidad de vida. Un estudio prospectivo y aleatorizado realizado por Lee y colaboradores comparó la reconstrucción con anastomosis tipo Billroth I (B-I), tipo Billroth II (B-II) con anastomosis de Braun y anastomosis en Y de Roux (Y-R) y

encontraron que la Y-R es superior a la B-I y B-II en cuanto a incidencia de reflujo biliar, sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto a calidad de vida y estado nutricional entre estos tres procedimientos (18). La recomendación actual es llevar a cabo una reconstrucción en Y-R por tener una menor tasa de incidencia en reflujo alcalino y esofagitis por reflujo.

La GT es el procedimiento de elección para CG resecable en estadios IB a IIIC donde los criterios para realizar de GST distal no se cumplen. La linfadenectomía es el principal factor pronóstico en CG; el radio ganglionar es un mejor predictor de la supervivencia (19). La linfadenectomía regional está indicada para el estadiaje; se deben resecar >15 ganglios. Hasta el día de hoy, la extensión de la linfadenectomía sigue siendo motivo de debate. Se han realizado 5 estudios prospectivos y aleatorizados que comparan linfadenectomía D1 vs. D2 en CG y de los cuales existen resultados de sobrevida a largo plazo. Varios metaanálisis han demostrado que no hay una ventaja ante la linfadenectomía D2 en la sobrevida global. En los estudios más antiguos se encontró una mayor morbilidad de la disección D2 sin ningún beneficio en la sobrevida. El único beneficio se vio reflejado en pacientes donde se preservaba el bazo y páncreas, donde la mortalidad era la misma que en las disecciones D1 (20).

Los principales puntos de debate en torno a estas linfadenectomías extendidas son:

1. La resección de más ganglios permite una mejor etapificación de la enfermedad, de hecho, la AJCC sugiere la evaluación patológica de al menos  $\geq 16$  ganglios regionales para considerar bien etapificada la neoplasia.
2. Remoción de ganglios potencialmente metastásicos.
3. Reducción de la recurrencia: en el estudio holandés las recurrencias locales fueron 22% en D1 vs. 12% en D2, mientras que las regionales fueron 19 vs. 13%, respectivamente (21).
4. Potencial mejoría en sobrevida a largo plazo.

En los estudios holandés y británico, no se documentó mejoría en la sobrevida en pacientes sometidos a linfadenectomía D2, es probable que esto sea secundario a la elevada mortalidad quirúrgica en el grupo sometido a linfadenectomía extendida (21). En el estudio italiano de Degiuli et al., se observó una mejoría en la sobrevida en pacientes con tumores N2 sometidos a disección D2 comparados con D1, y en este estudio la mortalidad quirúrgica fue similar entre ambos tipos de linfadenectomía (22). El beneficio en la sobrevida se vuelve evidente tras 2-3 años de la cirugía (23). De hecho, en la reevaluación a largo plazo del estudio holandés, se demostró una reducción significativa en muertes atribuidas a CG en pacientes sometidos a D2 vs. D1 (37% vs. 48%, respectivamente) (21). La realización de una disección D2 en manos expertas y centros especializados de alto volumen, confiere mejoría en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad con disección extendida, con una tasa baja de complicaciones postoperatorias (24). La conducta recomendada actual es llevar

a cabo una disección D2 por un cirujano con amplia experiencia en estos abordajes. Asimismo, se recomienda bursectomía posterior, con la remoción de la hoja anterior del mesocolon transverso y la cápsula pancreática en tumores T3 o T4, sobre todo cuando se encuentran localizados en la cara posterior del estómago.

El papel de la cirugía laparoscópica en CG ha sido ampliamente desarrollado en oriente, específicamente en Japón y Corea. Es un procedimiento seguro y efectivo, pero existen ciertas dudas de su indicación en estadios avanzados. Su recomendación más actual es realizarla en estadios tempranos de CG y por cirujanos expertos en la técnica (25). En estudios recientes se evidencia su ventaja al obtener mejores resultados a corto plazo. Se asocia con menos sangrado operatorio, trauma, dolor, uso de analgésicos, complicaciones y estancia postoperatoria; así como una recuperación más rápida del tracto gastrointestinal. La tasa de recurrencia y mortalidad fue semejante a la gastrectomía total (26). En estadios avanzados no se ha encontrado ventaja significativa entre el abordaje abierto contra el laparoscópico; la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, es semejante en ambos grupos (25). La gastrectomía en conjunto con una linfadenectomía D2 asistida por laparoscopía se está evaluando en un estudio clínico controlado, el COACT 1001 (27). Pacientes con gastrectomías distales para cáncer gástrico avanzado se randomizaron a recibir un abordaje abierto vs. el laparoscópico y se esperan respuestas sobre la diferencia entre ambos abordajes para realizar de manera óptima una disección D2.

## MANEJO ONCOLÓGICO MÉDICO DEL CÁNCER GÁSTRICO

Después de cirugía y en estadios clínicos irresecables, la terapia con QT y/o radioterapia (RT) es parte esencial del manejo multimodal.

La terapia quirúrgica con quimioterapia perioperatoria se ha utilizado para tumores resecables, específicamente para aquellos en estadio III. El estudio MAGIC permitió demostrar la eficacia de esta estrategia al brindar 5-fluoracilo (5FU) con cisplatino o epirrubicina-cisplatino-5FU (ECF) y se encontró que se mejoraba significativamente la sobrevida libre de enfermedad a 5 años (28). Sin embargo, al comparar el manejo quirúrgico contra cirugía más QT de forma perioperatoria o neoadyuvante, diversos metaanálisis no encontraron mejoría en la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, ni en los beneficios quirúrgicos para realizar una resección R0, excepto para aquellos pacientes con estadios localmente avanzados donde la resección del CG era posible (29, 30). Tampoco hay un beneficio de la QT brindada de forma neoadyuvante comparándola con la adyuvante (26, 31, 32). Esta controversia entre la utilidad de la QT neoadyuvante con cirugía para lograr beneficios en la mortalidad y disminuir el número de ganglios afectados ha llevado a que no se recomiende de manera rutinaria en las guías clínicas del cáncer gástrico; diversos expertos recomiendan usarla en pacientes con  $\geq T2$  o con sospecha de invasión ganglionar. Los esquemas de quimio-

terapia aceptados de forma perioperatoria son ECF o 5FU-Cisplatino. Otras opciones aceptadas son el ECX (capecitabina en lugar de 5FU) o 5FU-Oxaliplatino (FOLFOX).

El uso de radioquimioterapia (RTQT) neoadyuvante ha demostrado recientemente su utilidad para realizar una resección completa sin eventos adversos en pacientes con CG localmente avanzado. Además, ha aumentado significativamente la supervivencia de los adenocarcinomas hasta 24 meses (33). Varios estudios se encuentran en curso para corroborar la utilidad de este manejo; resultados prometedores se esperan con conclusiones favorables.

El manejo adyuvante recomendado es la QTQT concomitante con 5-FU y leucovorin para aquellos pacientes que no recibieron QT neoadyuvante, en pacientes con cáncer gástrico  $\geq T3$  con/sin ganglios positivos y con resección quirúrgica curativa (34, 35). El beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad se ha demostrado en diferentes estudios. La desventaja y limitación principal del uso de RT adyuvante es su toxicidad, que se ha reportado en grados 3 y 4 (hematológica, gastrointestinal y en mucosas) (36).

La QT adyuvante reduce el riesgo de muerte en 18% con un beneficio absoluto en la sobrevida de 2 a 4%, dependiendo del estadio de la enfermedad. La combinación de capecitabina y oxaliplatino mejora la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con gastrectomía D2 curativa; esta modalidad debe ser considerada como una opción terapéutica para pacientes con cáncer gástrico operable (37). Los esquemas quimioterapéuticos aceptados para esta modalidad de tratamiento son dosis bajas de 5FU o Capecitabina. En aquellos pacientes que se realizó linfadenectomía D1 se les debe proponer QTQT adyuvante. En aquellos en quienes se les realizó linfadenectomía D2 sin terapia neoadyuvante, se les ofrece manejo adyuvante con platinos en asociación con análogos de pirimidinas (FOLFOX).

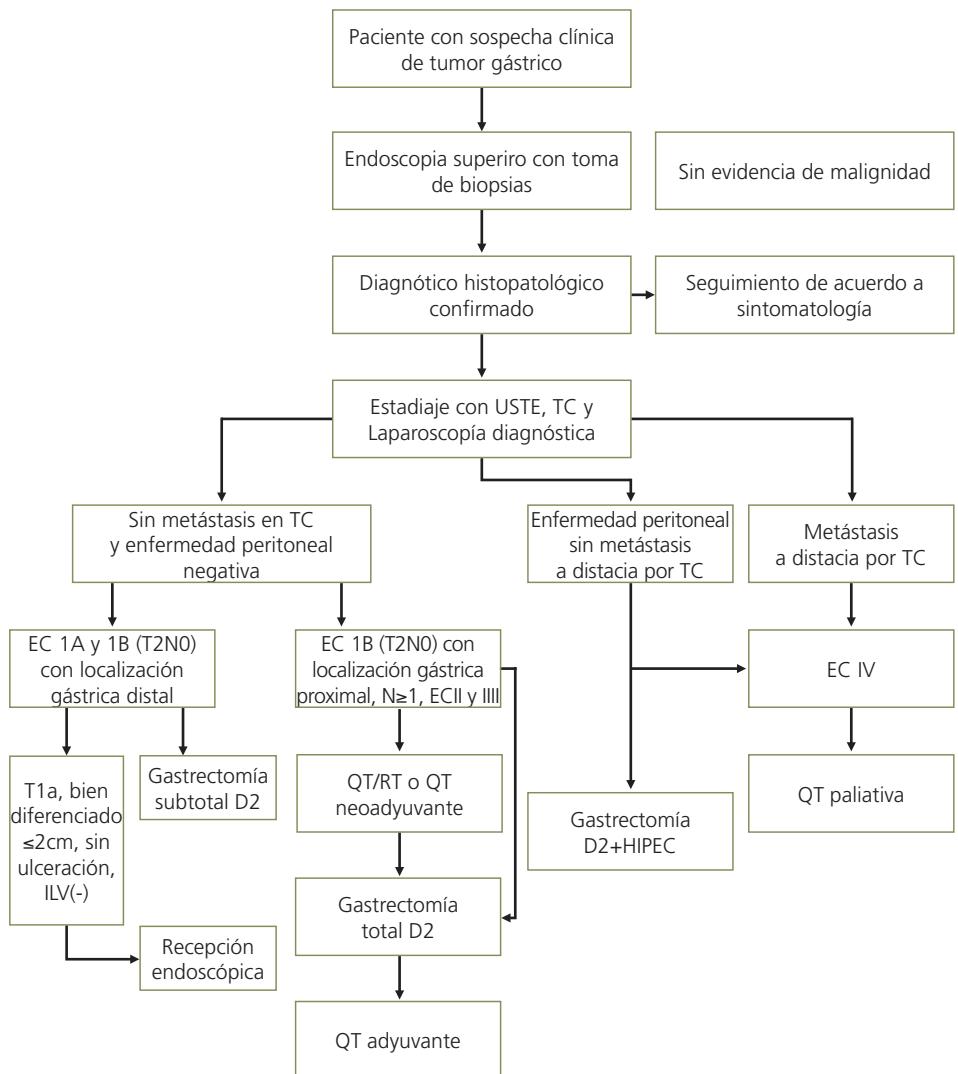
La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) se desarrolló con el objetivo de lograr resecciones quirúrgicas con intento curativo. La falla locoregional ocurre en 40-65% de los pacientes sometidos a resección por CG; entre 53 y 60% de los pacientes que fallecen por esta entidad se encuentra carcinomatosis peritoneal en autopsias. En general, sus tres principales aplicaciones son las siguientes: profiláctico para recurrencia intraperitoneal después de gastrectomía con intento curativo en pacientes de alto riesgo; medida terapéutica en pacientes con carcinomatosis peritoneal después de cirugía citorreductiva, y como manejo paliativo de pacientes con ascitis intratable (38). Se utilizan tres medicamentos: Mitomicina-C, cisplatino y floxuridina. La sobrevida a 3 años y reducción de recurrencias peritoneales se han demostrado en diferentes estudios (39-41). Sin embargo, a pesar de incrementar la sobrevida en pacientes con citorreducción óptima, tiene una tasa de mortalidad a 30 días del 4.8% (42). Ensayos clínicos controlados se encuentran en curso, tal es el

caso del estudio francés GASTRICHIP, para comparar la cirugía sola contra aquella realizada en combinación con HIPEC (43).

El manejo del cáncer gástrico metastásico es a base de quimioterapia con fluoropirimidinas y platinos (FOLFOX). En Reino Unido se ha agregado epirubicina a FOLFOX (ECF), pero no hay estudios randomizados que prueben la utilidad y baja toxicidad de este régimen. El único esquema con triple terapia aprobado es FOLFOX + docetaxel, pero tiene alta toxicidad. Otras terapéuticas recomendadas, mas no aprobadas como esquema de elección para cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico son: ECX (cambio de 5FU con capecitabina), EOF (cambio de oxaliplatino por cisplatino), EOX (doble cambio con capecitabina y oxiplatino). Las terapias blanco como el trastuzumab para aquellos CG Her-2 positivos es de primera línea, y segundas líneas como el ramucirumab están disponibles actualmente. A pesar de los avances en el manejo en etapas avanzadas, estos esquemas sólo tienen una respuesta con duración de 4 a 6 meses y una mediana de sobrevida de 10 a 12 meses (44). El rol quirúrgico paliativo confiere algunas ventajas, sin embargo, la derivación gastroyeyunal para paliar la obstrucción pilórica tiene alta morbilidad y baja eficacia (45, 46); una alternativa exitosa es la colocación de prótesis endoscópicas. Un algoritmo de manejo multidisciplinario del CG se muestra en la figura 1.

Finalmente, el mejor esquema para el paciente con diagnóstico de cáncer gástrico en cualquier estadio es la selección individual del tratamiento por un equipo multidisciplinario. Se debe hacer hincapié en la referencia oportuna a centros especializados y de tercer nivel que puedan brindar las mejores opciones terapéuticas en manos de especialistas expertos en el tema. A pesar de esto y de los diversos avances en los distintos manejos presentados, el pronóstico de CG sigue siendo pobre.

**Figura 1. Algoritmo que muestra el manejo multidisciplinario del Cáncer Gástrico de acuerdo con etapa clínica**



## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence in 2012. Fact Sheets by Population [Internet]. 2012 [cited 2017 Sep 21]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
2. Siegel R, Ma J, Zou Z et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29.
3. Medina-Franco H, Rodríguez-Cuevas S. Epidemiología del Cáncer. In: Oncología Clínica Manual para médicos no oncólogos. 1st ed. Mexico City: PYDESA; 2013: 13-20.
4. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F et al. Recent patterns in gastric cancer: A global overview. Int J Cancer 2009;125:666-73.
5. Hamashima C, Ogoishi K, Narisawa R et al. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. World J Gastroenterol 2015;21:2460-6.
6. Hamashima C, Shabana M, Okada K et al. Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening. Cancer Sci 2015; 106:1744-9.
7. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H et al. The Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. Jpn J Clin Oncol 2008;38:259-67.
8. Hamashima C, Ogoishi K, Okamoto M et al. A Community-Based, Case-Control Study Evaluating Mortality Reduction from Gastric Cancer by Endoscopic Screening in Japan. Lee J-S, editor. PLoS One 2013;8(11):e79088.
9. Matsumoto S, Yamasaki K, Tsuji K et al. Results of mass endoscopic examination for gastric cancer in Kamigoto Hospital, Nagasaki Prefecture. World J Gastroenterol 2007;13:4316-20.
10. Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y et al. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: Association with a population-based cancer registry. Scand J Gastroenterol 2008;¿Número o volumen?:1112-5.
11. Kim Y, Jun JK, Choi KS et al. Overview of the National Cancer screening programme and the cancer screening status in Korea. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12:725-30.
12. Suh Y-S, Yang H-K. Screening and Early Detection of Gastric Cancer. Surg Clin North Am 2015;95:1053-66.
13. Cunningham S, Kamangar F, Kim M et al. Survival after Gastric Adenocarcinoma Resection: Eighteen-Year Experience at a Single Institution. J Gastrointest Surg 2005;9:718-25.
14. Kim Y-I, Lee JH, Kook M-C et al. Lymph node metastasis risk according to the depth of invasion in early gastric cancers confined to the mucosal layer. Gastric Cancer 2016;19:860-8.
15. Kondo A. Endoscopy vs surgery in the treatment of early gastric cancer: Systematic review. World J Gastroenterol 2015;21:13177.
16. Katai H, Morita S, Saka M et al. Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for suspected early cancer in the upper third of the stomach. Br J Surg 2010;97:558-62.

17. Qi J, Zhang P, Wang Y et al. Does Total Gastrectomy Provide Better Outcomes than Distal Subtotal Gastrectomy for Distal Gastric Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. Zhou Y, editor. *PLoS One* 2016;11(10):e0165179.
18. Lee M-S, Ahn S-H, Lee J-H et al. What is the best reconstruction method after distal gastrectomy for gastric cancer? *Surg Endosc* 2012;26:1539-47.
19. Medina-Franco H, Cabrera-Mendoza F, Almaguer-Rosales S et al. Lymph node ratio as a predictor of survival in gastric carcinoma. *Am Surg* 2013; 79:284-9.
20. de Mestier L, Lardi  re-Deguelte S, Volet J et al. Recent insights in the therapeutic management of patients with gastric cancer. *Dig Liver Dis* 2016;48:984-94.
21. Songun I, Putter H, Kranenborg EM-K et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49.
22. Degiuli M, Sasako M, Ponti A et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014;101:23-31.
23. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A et al. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol* 2016;22:2875.
24. Wu C-W, Hsiung CA, Lo S-S et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309-15.
25. Lianos GD, Rausei S, Ruspi L et al. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Current evidences. *Int J Surg* 2014;12:1369-73.
26. Zhang C-D, Chen S-C, Feng Z-F et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for early gastric cancer in Asia: A meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23:365-77.
27. Nam BH, Kim Y-W, Reim D et al. Laparoscopy Assisted versus Open Distal Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Advanced Gastric Cancer: Design and Rationale of a Phase II Randomized Controlled Multicenter Trial (COACT 1001). *J Gastric Cancer* 2013;13:164-71.
28. Yang Y, Yin X, Sheng L et al. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: An updated Meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:12850.
29. Liao Y, Yang Z, Peng J et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:777-82.
30. Xu A-M, Huang L, Liu W et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Batten TF, editor. *PLoS One* 2014;9(1):e86941.
31. Sehdev A, Catenacci DVT. Perioperative therapy for locally advanced gastroesophageal cancer: Current controversies and consensus of care. *J Hematol Oncol* 2013;6:66-74.
32. Knight G, Earle CC, Cosby R et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: A systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer* 2013;16:28-40.

33. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R et al. Perioperative chemo(radio) therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. Cochrane Database Syst Rev 2013;(5):CD008107.
34. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. N Engl J Med 2001;345:725-30.
35. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol 2012;30:2327-33.
36. Fiorica F, Cartei F, Enea M et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: A meta-analysis of literature data. Cancer Treat Rev 2007;33:729-40.
37. Kilic L, Ordu C, Yildiz I et al. Current adjuvant treatment modalities for gastric cancer: From history to the future. World J Gastrointest Oncol 2016;8:439-49.
38. Beeharry MK, Liu W-T, Yao X-X et al. A critical analysis of the cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combo in the clinical management of advanced gastric cancer: An effective multimodality approach with scope for improvement. Transl Gastroenterol Hepatol 2016;1:77.
39. Coccolini F, Cotte E, Glehen O et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. Eur J Surg Oncol 2014;40:12-26.
40. Huang J-Y, Xu Y-Y, Sun Z et al. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: A meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13:4379-85.
41. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: A multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2010;17:2370-7.
42. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: A systematic review of survival, mortality, and morbidity. J Surg Oncol 2011;104:692-8.
43. Glehen O, Passot G, Villeneuve L et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: A randomized and multicenter phase III study. BMC Cancer 2014;14:183.
44. Ku GY, Ilson DH. Management of gastric cancer. Curr Opin Gastroenterol 2014;30:596-602.
45. Medina-Franco H. Cáncer de estómago. Rev Gastroenterol Mex 2010;1:62-4.
46. Medina-Franco H, Abarca-Pérez L, España-Gómez N et al. Morbidity-associated factors after gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction. Am Surg 2007;73:871-5.

# NUTRITIONAL SUPPORT IN THE PATIENT WITH CANCER OF THE DIGESTIVE SYSTEM

Dr. Alessandro Laviano

Department of Clinical Medicine, Sapienza University, Rome, Italy

## INTRODUCTION

The incidence of cancer of the digestive system is progressively increasing worldwide (1), with its attendant rise of healthcare costs (2). On the other hand, mortality rates are declining, particularly in western countries (1). This diverging evidence suggests effective translation into clinical practice of information on cancer cell metabolism acquired by decades of basic research. However, a closer look at the numbers reveals a different clinical scenario.

When considering the most recent statistics, it appears evident that the 5-year relative survival rate for cancer patients by stage at diagnosis did not change much during the last 5-6 years for those patients diagnosed with advanced disease (1, 3). It is undeniable that medical anti-cancer options significantly improved over the last 10-15 years, yet it is also self-evident that they did not translate into improved outcome for advanced cancer patients in the real world, at least as far as survival rate is considered. Many reasons could explain the challenges still posed by cancer in achieving clinically meaningful outcomes, among which patient-reported outcomes are gaining more relevance. Human cancer cells have shown exceptional molecular heterogeneity and metabolic plasticity even within the same tumor mass (4), which makes difficult even for precision oncology to achieve significant results (5). In this regard, the use of non-selective chemotherapy and radiotherapy is associated with the development of side effects and toxicity, which may preclude the possibility for cancer patients to receive the treatment schedule as originally planned by oncologists. Identification of the preventable/treatable factors associated with reduced tolerance and efficacy of anticancer therapies is of the utmost importance to enhance the tolerance to treatments, optimize the delivery of chemotherapy and reduce its impact on quality of life.

It is now well established that translation of the results of clinical trials into daily practice does not necessarily result in improved outcome. In this regard, Del Paggio et al. showed that expensive therapies are often less efficacious than cheaper treatments (6). Also, Davis et al. reported that of the 23 drugs with a survival benefit that

could be scored with the validated ESMO-MCBS tool, only 11 were judged to offer a clinically meaningful benefit (7). Beyond the limitations of the currently available medical therapies, consistent and robust evidence indicate that malnutrition is a negative prognostic factor for cancer patients receiving anticancer therapies.

## MALNUTRITION AND CACHEXIA IN PATIENTS WITH CANCER OF THE DIGESTIVE SYSTEM

A recent survey showed that most of the cancer patients at their first medical oncology visit have already a metastatic disease (8). The prevalence of malnutrition or the risk of malnutrition increases by the stage of the disease and approximately 60% of advanced cancer patients are affected (8). Malnutrition in cancer, as assessed by involuntary weight loss >5% in the previous 3-6 months, is a potent predictor of outcome. Lu et al. showed that weight loss occurring either before or during chemotherapy is associated with worse overall survival (9). Highlighting the importance of body weight on patients' outcome, Patel et al. reported that weight gain in cancer patients is associated with a significant improvement of overall survival (10). Similarly, Meyerhardt et al. showed in a large cohort of colorectal cancer patients that weight loss after diagnosis is associated with worse mortality (11). The mechanisms by which body weight declines during anticancer therapies could be related either to increased energy expenditure and/or reduced energy and protein intake. Hypermetabolism is not detectable in all cancer patients, but in approximately half of them (12). In contrast, approximately 80% of cancer patients eat less calories and proteins (13) than the levels recommended by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN (14). It is therefore tempting to postulate that increasing energy and protein intake of cancer patients would result in improved body weight and improved outcome. Unfortunately, higher consumption of protein and energy correlates with greater weight gain, but it is impossible to predict the response to increased nutritional intake when patients are first assessed (13). In fact, reduced food intake is only a component within the complex pathogenesis of cachexia, and metabolic changes, particularly increased inflammatory response, determines the metabolic fate, i.e., muscle anabolism or energy dissipation, of ingested nutrients (15).

Although it is acknowledged that cancer cachexia can be diagnosed by detecting non-volitional weight loss >5% in the previous 6 months, it is now widely acknowledged that the key feature of cancer cachexia is muscle loss (16). Low muscle mass as assessed by computed tomography scan at the level of the third lumbar vertebra has been consistently demonstrated to predict anticancer treatment toxicities and shorter survival in medical cancer patients (17) as well as increased postoperative complications in surgical cancer patients (18). The close relationship between muscularity and clinical outcome is also revealed by the concomitant improvement of muscle mass in patients responding to anticancer therapies (19).

Despite solid evidence showing that malnutrition and cachexia are negative predictors of outcome in cancer patients and that shifting from cachexia to non-cachexia improves survival (20), the causative association between nutrition intervention and better clinical outcome in cancer patients has not been rigorously demonstrated beyond its established role in improving body weight.

## NUTRITION SUPPORT IN PATIENTS WITH CANCER OF THE DIGESTIVE SYSTEM

As previously mentioned, patients with cancer of the digestive system are frequently malnourished or at risk of malnutrition. Yet, nutrition support is rarely considered in patients receiving anticancer treatment. A potential explanation could be related to the increasing prevalence of overweight and obesity among cancer patients, which may induce oncologists to delay addressing nutrition-related symptoms and weight loss. However, recent data show that weight loss after diagnosis is a negative prognostic factor even for cancer patients at an early stage of disease (21). Therefore, nutrition support should be initiated as soon as poor food intake and weight loss develop.

It is acknowledged that robust evidence is not available to strongly recommend nutrition therapy in patients with cancer of the digestive system and receiving treatment. However, this could be due to factors not directly related to a possible inherent futility of nutrition in cancer. As an example, many trials included a limited and heterogeneous populations, caloric and protein targets were not pre-defined and whether these targets were met in the trials is an information rarely available (22).

Another important factor that should be considered to optimize nutrition therapy in cancer patients is related to their clinical journey. Most of patients with cancer of the digestive system show a survival time of months, and in some cases also of years. During this period, nutritional status is challenged according to the "catabolic crisis" model (23). In line with this approach, different "crisis" occur during the clinical journey (i.e., psychological discomfort, surgical stress, chemotherapy-induced inflammatory response, mucositis, etc.), each of them negatively affecting nutritional status which does not fully recover after cessation of the crisis. Consequently, these same "crisis", i.e., psychological discomfort, surgical stress, toxicity of chemotherapy, radiotherapy-induced mucositis, among other factors, impact on nutritional status by a variable combination of reduced food intake/increased energy expenditure/reduced anabolic potential. Therefore, the goal of nutrition support in patients with cancer of the digestive system would be to minimize the effects of "crisis" and maximize recovery in between the catabolic events. The two immediate consequences of these central tenets are: 1) early initiation of support, and 2) targeted approach addressing the main reason for weight/muscle loss. Strengthening the relevance of this approach, it has been shown that cancer cachexia is a treatable syndrome since cancer patients retain muscle anabolic potentials up to 3 months before death (24).

Prevention and treatment of malnutrition and cachexia is thus a long fight which should not be limited to the few weeks of the catabolic “crisis”, but should be modulated upon patients’ needs for months and even years.

In general, patients with cancer of the digestive system should aim at consuming a quantitative and qualitative adequate diet during their whole clinical journey. The caloric and protein targets for cancer patients have been internationally recognized and are now included in the ESPEN guidelines (14). When volitional food intake does not meet recommended levels any more, then artificial nutrition should be considered (14). Nutritional counseling and oral nutritional supplements are the first step of nutrition therapy. If compliance is poor, then enteral nutrition should be considered. If enteral nutrition is not feasible or tolerated, then parenteral nutrition should be initiated. Unfortunately, this decisional chain is frequently not considered by attending healthcare professionals. Data from the ESPEN project nutrition Day Oncology, which collects data from real life on nutritional care of cancer patients, show that among 9100 hospitalized cancer patients, oral nutritional supplements are more likely used in the palliative setting (unadjusted OR=1.9 vs cancer patients hospitalized for diagnostic purposes;  $p<0.01$ ) rather than in the active treatment period (unpublished observation). This highlights the gap between international recommendations and daily practice.

It is acknowledged that the impact of nutrition therapy on the clinical outcome of cancer patients still needs to be precisely assessed. Nevertheless, emerging data from clinical trials suggest a beneficial role. Cox et al. reported a sub-analysis of the results obtained in the SCOPE1 study, an intervention trial assessing the effects of adding or no adding Erbitux to standard of care in patients with esophageal cancer (25). Authors registered the nutritional risk of enrolled patients and observed that patients at high nutritional risk had a shorter survival (25). Interestingly, when patients at higher nutritional risk were stratified according to the nutritional support received (i.e., no intervention, dietary advice, oral intervention, major intervention), those receiving early nutritional care showed a longer survival than patients receiving no intervention (25). Although these results are based on a sub-analysis and the population number is limited ( $n= 40$ ), this study suggests that early correction of nutritional impairment may result in better clinical outcome.

Whether qualitatively adequate diet following cancer diagnosis could improve clinical outcome has been recently investigated in colorectal cancer patients. By assigning an American Cancer Society Nutrition and Physical Activity guidelines score for each patient enrolled in the CALGB 8903/Alliance Trial based on body mass index, physical activity, and intake of vegetables, fruits, whole grains, and red/processed meats, Van Blarigan et al. showed that having a healthy body weight, being physically active, and eating a diet rich in vegetables, fruits, and whole grains after diagnosis

of stage III colon cancer is associated with a longer survival (26). The specific influence of each nutrient to the observed results is not assessable, yet contrary to the general recommendations, low intake of red and processed meat after colon cancer is associated with an increased risk of death, most likely because low consumption of red meat intake could be considered as a surrogate marker of poor protein intake (26). All these evidence highlights that nutritional guidelines for cancer prevention may not necessarily yield to significant clinical benefit in cancer patients. Also, they underscore the fact that food is a potent inducer of metabolic responses and could be considered as a “disease-modifying” agent, at least when a few nutrients are included in the diet.

### METABOLICALLY ACTIVE NUTRIENTS IN PATIENTS WITH CANCER OF THE DIGESTIVE SYSTEM

Metabolic changes, mainly induced by increased inflammatory response, are key factors in the pathogenesis of cancer cachexia. Modulation of inflammatory response may restore the anabolic potential of muscle mass and enhance nutrient-driven protein synthesis. Ultimately, this may result in improved clinical outcome. Omega-3 fatty acids, namely EPA and DHA, have been demonstrated to exert anti-inflammatory effects in experimental models and cancer patients although the results are not conclusive. Therefore, the ESPEN guidelines only suggest the use of EPA and DHA to stabilize or improve appetite, food intake, lean body mass and body weight (14). We recently performed a systematic review and meta-analysis of clinical trials testing the effects of oral nutritional supplements enriched or not-enriched with omega-3 fatty acids on clinical and nutritional outcomes in cancer patients receiving chemotherapy (22). Results obtained show that oral nutrition supplements increase body weight, but this effect is mainly related to the use of omega-3 enriched supplements. Modulation of chemotherapy-induced inflammatory response may thus restore anabolic potential of cancer patients, but it may also sensitize cancer cells to the toxic effects of chemotherapy.

Whether the use of omega-3 fatty acids may also result in improved clinical outcome, i.e., tumor response, survival etc., remains a debated issue. Supporting evidence has been published. Song et al. showed that colorectal cancer patients who increase dietary omega-3 fatty acid intake after the diagnosis of cancer benefit of a reduction of colorectal cancer specific death, although overall mortality remains unchanged (27). Similar results have been reported by Van Blarigan et al. (28). Patients in the highest vs. lowest quartile of marine omega-3 intake had an HR for disease free survival of 0.72 (95% CI, 0.54-0.97;  $P_{trend} = 0.03$ ). Individuals who consumed dark fish (i.e., the main source of fish oil)  $\geq 1/\text{week}$  versus never had longer disease free survival (HR 0.65; 95% CI, 0.48-0.87;  $P_{\text{value}} = 0.007$ ), recurrence free survival (HR 0.61; 95% CI, 0.46-0.86;  $P_{trend} = 0.007$ ), and overall survival (HR 0.68; 95% CI, 0.48-0.96;  $P_{trend} = 0.04$ ). In a subset of 510 patients, the association between marine

omega-3 fatty acid intake and disease free survival appeared stronger in patients with high prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) expression (HR 0.32; 95% CI, 0.11-0.95;  $P_{trend} = 0.01$ ) compared with patients with absent/low PTGS2 expression (HR 0.78; 95% CI, 0.48-1.27;  $P_{trend} = 0.35$ ;  $P_{interaction} = 0.19$ ). This evidence is of key importance since it shows that the beneficial effects of omega-3 fatty acid intake are related not only to the dose consumed with the diet, but also with the genetic predisposition to properly metabolize them. In an intervention study, Shirai et al. studied gastrointestinal cancer patients with cachexia and supplemented them during chemotherapy with supplements containing or not containing EPA and DHA (29). No improvement of overall survival was observed in the total cohort, but those patients with increased inflammatory response at baseline and receiving omega-3 fatty acid enriched supplements had a significantly better survival than those with the same inflammatory response but not receiving omega-3 fatty acids. This evidence reinforces the key concept that the benefit of nutrition support and metabolically active nutrients are achieved when they are prescribed to the right patient at the right moment.

## CONCLUSIONS

In summary, the clinical journey of patients with cancer of the digestive system may extend over a period of months or years. During this period, nutritional status is challenged by the metabolic disturbances induced by the tumour and by anticancer therapies. Yet, windows of opportunity should be exploited to improve nutritional status, enhance efficacy of anticancer therapy and possibly improve survival. Meeting energy and protein requirements are key to obtain clinically relevant effects, but compliance could not be optimal. The use of metabolically active nutrients may further enhance the efficacy of antitumor therapy.

## REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68:7-30.
2. Sullivan R, Pramesh CS, Booth CM. Cancer patients need better care, not just more technology. Nature 2017;549:325-328.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.
4. Hözel M, Bovier A, Tüting T. Plasticity of tumour and immune cells: A source of heterogeneity and a cause for therapy resistance? Nat Rev Cancer 2013;13:365-376.
5. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): A multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16:1324-1334.

6. Del Paggio JC, Sullivan R, Schrag D et al. Delivery of meaningful cancer care: A retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. *Lancet Oncol* 2017;18:887-894.
7. Davis C, Naci H, Gurpinar E et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: Retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017;359:j4530.
8. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. *Oncotarget* 2017;8:79884-79896.
9. Lu Z, Yang L, Yu J et al. Change of body weight and macrophage inhibitory cytokine-1 during chemotherapy in advanced gastric cancer: What is their clinical significance? *PLoS One* 2014;9:e88553.
10. Patel JD, Pereira JR, Chen J et al. Relationship between efficacy outcomes and weight gain during treatment of advanced, non-squamous, non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27:1612-1619.
11. Meyerhardt JA, Kroenke CH, Prado CM et al. Association of Weight Change after Colorectal Cancer Diagnosis and Outcomes in the Kaiser Permanente Northern California Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:30-37.
12. Jouinot A, Vazeille C, Durand JP et al. Resting energy expenditure in the risk assessment of anticancer treatments. *Clin Nutr* 2018;37:558-565.
13. Nasrahi R, Kanbalian M, Van Der Borch C et al. Defining the role of dietary intake in determining weight change in patients with cancer cachexia. *Clin Nutr* 2018;37:235-241.
14. Arends J, Bachmann P, Baracos V et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36:11-48.
15. Baracos VE, Martin L, Korc M et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17105.
16. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-495.
17. Céspedes Feliciano EM, Lee VS, Prado CM et al. Muscle mass at the time of diagnosis of nonmetastatic colon cancer and early discontinuation of chemotherapy, delays, and dose reductions on adjuvant FOLFOX: The C-SCANS study. *Cancer* 2017;123:4868-4877.
18. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K et al. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012;107:931-936.
19. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol* 2015;54:340-348.

20. Kimura M, Naito T, Kenmotsu H et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer* 2015;23: 1699-1708.
21. Céspedes Feliciano EM, Kroenke CH, Bradshaw PT et al. Postdiagnosis weight change and survival following a diagnosis of early-stage breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:44-50.
22. van der Schueren M, Laviano A, Blanchard H et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: Current evidence and guidance for future trials. *Ann Oncol* 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy114 (in press).
23. Lunney JR, Lynn J, Foley DJ et al. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA* 2003;289:2387-2392.
24. Prado CM, Sawyer MB, Ghosh S et al. Central tenet of cancer cachexia therapy: Do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? *Am J Clin Nutr* 2013;98:1012-1019.
25. Cox S, Powell C, Carter B et al. Role of nutritional status and intervention in oesophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy: Outcomes from SCOPE1. *Br J Cancer* 2016;115:172-177.
26. Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D et al. Association of survival with adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors after colon cancer diagnosis - The CALGB 89803/ Alliance Trial. *JAMA Oncol* 2018, doi:10.1001/jamaoncol.2018.0126 (in press).
27. Song M, Zhang X, Meyerhardt JA et al. Marine ω-3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *Gut* 2017;66:1790-1796.
28. Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D et al. Marine ω-3 polyunsaturated fatty acid and fish intake after colon cancer diagnosis and survival: CALGB 89803 (Alliance). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:438-445.
29. Shirai Y, Okugawa Y, Hishida A et al. Fish oil-enriched nutrition combined with systemic chemotherapy for gastrointestinal cancer patients with cancer cachexia. *Sci Rep* 2017;7:4826.

# **MANEJO DEL PACIENTE CON COLECISTITIS AGUDA Y COLANGITIS**

Dr. Miguel Ángel Mercado

Dr. Nain Abraham Macías Huerta

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

La colecistitis aguda es uno de los principales motivos de consulta en el servicio de urgencias y en la consulta externa de cirugía general. Los cálculos biliares tienen una prevalencia de 10 a 20% en la población general. La colecistitis aguda es un síndrome clínico que se caracteriza por la inflamación de la pared vesicular secundaria a la impactación de un lito en el cuello de la vesícula o en el conducto cístico (90 a 95% de los casos). Entre otras posibilidades, existe la colecistitis aguda alitiásica, parasitosis intestinal (ascariasis y fasciolosis), vasculitis y tumores (<1%) (1).

Dentro de los factores de riesgo que predisponen el desarrollo de la patología podemos encontrar:

- Edad
- Sexo femenino
- Latinos
- Sedentarismo
- Dieta alta en calorías, baja en fibra y grasas no saturadas
- Ayuno prolongado
- Enfermedades hemolíticas
- Síndrome metabólico
- Embarazo
- Antecedentes familiares de colelitiasis
- Dislipidemia
- Alcoholismo crónico
- Sobrepeso u obesidad
- Multiparidad
- Enfermedades pancreáticas
- Medicamentos (estrógenos, prednisona, ciclosporina)

## **CUADRO CLÍNICO**

El espectro de presentación se observa con un margen amplio de signos y síntomas, desde pacientes asintomáticos, hasta casos con respuesta inflamatoria sistémica (pa-

cientes diabéticos, adultos mayores e inmunosuprimidos). Así, 75% de los pacientes refiere cuadros de cólico biliar previos.

El cuadro clínico característico se presenta de 15 a 180 minutos tras una ingesta abundante en grasas con dolor vago tipo cólico biliar en cuadrante superior derecho (CSD) o epigastrio (síntoma más frecuente) y es el primero en manifestarse. Puede durar hasta 12 horas con irradiación en hemicinturón derecho hacia la región infraescapular, interescapular (signo de Boas) o al hombro derecho. Otros síntomas son náuseas, vómito y fiebre. La presentación atípica en pacientes ancianos de dolor epigástrico obliga a descartar enfermedad cardiovascular.

A la exploración física existe hipersensibilidad de la pared abdominal en CSD, la interrupción espontánea de la inspiración por el dolor a la palpación profunda del hipocondrio derecho se conoce como signo de Murphy. Este signo es poco sensible (50-65%), pero con alta especificidad de hasta 96%. Existen casos en los que el dolor previo se intensifica de manera súbita acompañado de datos de abdomen agudo, taquicardia, fiebre  $>39$  C°, escalofríos y leucocitosis, debiéndose sospechar perforación de la vesícula (2).

## DIAGNÓSTICO

Las Guías de Tokio de 2013 para el manejo de colecistitis aguda y colangitis han propuesto los siguientes criterios para el diagnóstico de colecistitis aguda con una sensibilidad de 91.2% y especificidad de 96.9% (3).

- A. Signos locales de inflamación
  - 1. Signo de Murphy
  - 2. Presencia de masa palpable, dolor o hiperestesia en CSD
- B. Signos sistémicos de inflamación
  - 1. Fiebre
  - 2. Proteína C reactiva  $>3$  mg/dL
  - 3. Leucocitosis
- C. Estudio de imagen sugestivo de colecistitis aguda

El diagnóstico de sospecha necesita de un criterio A + B y el diagnóstico definitivo incluye un estudio de imagen A + B + C.

El ultrasonido de hígado y vías biliares es el estudio de primera elección dada su disponibilidad, bajo costo y nula exposición (S: 50-88%, E: 80-88%).

Los hallazgos imagenológicos más frecuentes en el ultrasonido son:

- Signo de Murphy ultrasonográfico (dolor a la compresión de la vesícula, bajo visión directa del transductor ultrasonográfico).
- Engrosamiento de la pared vesicular ( $>4$  mm).
- Presencia de líquido perivesicular.
- Incremento del diámetro vesicular (8 cm en el eje sagital y  $>4$  cm en el eje transversal).
- Lito enclavado a nivel del cuello vesicular.
- Ecos intramurales.
- Imagen de doble riel y sombra acústica.

La gammagrafía con HIDA (imino diacetic acid) es la técnica más específica para el diagnóstico de colecistitis, considerado como el estándar de oro (S: 97%, E: 87%) (2). Los radionúclidos de Tecnecio-99 son captados por los hepatocitos y se excretan por la bilis. Posterior a 2 a 4 horas de iniciada la prueba, se considera diagnóstica si la vesícula no se observa.

## TRATAMIENTO

En primera instancia está indicado ayuno, hidratación intravenosa, analgésicos y antimicrobianos. El antibiótico debe cubrir la susceptibilidad local, considerar si se ha empleado algún otro recientemente y la presencia de las comorbilidades del paciente que pudieran alterar su metabolismo. Se recomiendan cefalosporinas de tercera generación o de segunda más metronidazol. Los opiáceos están contraindicados por su efecto hipertensivo en el esfínter de Oddi. La colecistectomía laparoscópica es el tratamiento quirúrgico definitivo, la colecistectomía abierta se reserva para casos selectos. El tratamiento quirúrgico puede realizarse de forma temprana (1 a 3 días después del inicio de los síntomas) o de intervalo (6 a 8 semanas). La colecistectomía temprana reporta una mortalidad menor, recuperación más rápida y evita la recurrencia de síntomas; pero con una morbilidad temprana mayor (21% vs 16.5%) (4, 5).

Las Guías de Tokio han clasificado la severidad de la patología en tres grados dependiente de la afectación de otros órganos y pruebas de laboratorio, así como su tratamiento correspondiente.

El Grado I se refiere a un paciente sano, sin falla orgánica, con cambios mínimos de la vesícula al ultrasonido y que no presenta criterios de grado II o III. El tratamiento elegido es la colecistectomía al ser un procedimiento seguro y de bajo riesgo, ya sea temprana o tardía.

En el Grado II encontramos riesgo de desarrollar falla orgánica múltiple y presencia de una o más de las siguientes complicaciones locales: leucocitosis  $>18\ 000$ ,

masa palpable en CSD, duración >72 horas, inflamación local marcada, colecistitis gangrenosa, absceso pericoléítico, absceso hepático, peritonitis biliar y colecistitis enfisematoso. El tratamiento requiere de colecistectomía inmediata.

Los pacientes en Grado III de severidad son de alto riesgo para una colecistectomía o drenaje biliar secundario a falla orgánica múltiple (uno o más de los siguientes criterios): hipotensión, tratamiento con aminas, disminución del estado de conciencia,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , oliguria, creatinina  $> 2.0 \text{ mg/dL}$ , TP-INR  $> 1.5$ , plaquetas  $< 100\,000/\text{mm}^3$ , disfunción cardiovascular, neurológica, respiratoria, renal, hepática y hematológica. El tratamiento será de la falla orgánica será en cuidados intensivos.

## COMPLICACIONES

La perforación de la vesícula es una complicación tardía de la colecistitis aguda con una prevalencia de 10%. Es más frecuente en el fondo vesicular y en pacientes diabéticos o de edad avanzada. Se presenta una leve mejoría en el dolor con un deterioro clínico posterior. Puede evolucionar a una peritonitis biliar con alta mortalidad o como un absceso por perforación localizada dadas las adherencias entre órganos y epiplón (6).

Las fistulas colecistoentéricas ocurren por inflamación crónica de la vesícula y adherencias al estómago, duodeno o colon. Si existe paso de litos mayores a 2.5 cm por estas adherencias, puede presentarse un íleo biliar.

El Síndrome de Bouveret es poco frecuente, provocado por la obstrucción duodenal secundaria a un lito proveniente de fistulas colecisto o colédoco-duodenales (7).

El Síndrome de Mirizzi es caracterizado por la compresión extrínseca de la vía biliar al impactarse un lito en la bolsa de Hartmann y provocar una obstrucción total o parcial del conducto biliar principal. Los pacientes desarrollan ictericia y una fistula colecisto-coledocal. Esta patología requiere de un tratamiento quirúrgico mediante colecistectomía o derivación biliodigestiva, dependiendo de su extensión (8).

## VARIANTES DE PRESENTACIÓN

La colecistitis enfisematoso es poco frecuente (1%), pero con una alta mortalidad (15%). Es provocada por una infección por Clostridium perfringens, también se relaciona con pacientes añosos y diabéticos. Imagenológicamente, podemos encontrar gas intramural en la pared vesicular, pudiendo desarrollar gangrena y perforación. El tratamiento consiste en colecistectomía de urgencia y antibioticoterapia.

La colecistitis xantogranulomatosa es una entidad benigna poco frecuente que se caracteriza por un proceso inflamatorio destructivo que puede ser localizado o di-

fuso, con la acumulación de macrófagos lipídicos, tejido fibroso y neutrófilos. Frequentemente, es confundida con procesos neoplásicos dadas sus características en los estudios radiológicos, por lo que se puede requerir de estudios más específicos o de estudio anatomopatológico tras su extracción (9).

El piocolecisto o empiema representa un proceso invasivo de infección bacteriana y formación de pus dentro de la vesícula, generalmente secundario a *E. Coli*, *Klebsiella* o *Enterobacter*. Tiene una elevada mortalidad al presentarse en pacientes inmunocomprometidos y se requiere cirugía y antibioticoterapia urgente.

## COLECISTITIS CRÓNICA

La colecistitis crónica es la forma de presentación más común de la colelitiasis, posterior a varios cuadros de colecistitis, generando engrosamiento marcado de la pared vesicular, secundario a fibrosis y cicatrización de la mucosa. La colecistitis crónica agudizada caracterizada por el cólico biliar que dura menos de 6 horas y puede relacionarse con el pospandrio o no, suele acompañarse de intolerancia a alimentos copiosos, dispepsia, indigestión, dolor epigástrico, meteorismo y náuseas.

El diagnóstico clínico puede apoyarse del ultrasonido, que es capaz de evidenciar dilatación de la vía biliar. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) está indicada en los casos en los que a los pacientes ya se les realizó una colecistectomía. En algunos centros se prefiere realizar una CPRE preoperatoria con el fin de despejar la vía biliar. En los casos en que la CPRE falla, se debe convertir a una exploración abierta de vías biliares.

El tratamiento de elección es quirúrgico mediante colecistectomía laparoscópica, aunque ésta puede estar contraindicada en casos de múltiples adherencias o falla del abordaje, donde la colecistectomía abierta es una opción eficaz. El tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico ha demostrado pobres resultados.

Las complicaciones de una colecistitis crónica no tratada mediante cirugía puede predisponer a colecistitis aguda, colangitis, vesícula en porcelana y adenocarcinoma de la vesícula (10). Existe una relación directamente proporcional entre el tiempo de permanencia de los litos y las complicaciones.

## COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

Con el avance de la cirugía de mínima invasión, la cirugía laparoscópica se convirtió en el método elegido para el abordaje de la colecistectomía. Sin embargo, el número de lesiones de la vía biliar aumento de 0.3% con la cirugía abierta, hasta 0.7% con laparoscopía. Estos números han sido alarmantes dada la magnitud de la cirugía, puesto que es la cirugía más realizada a nivel mundial. Se ha demostrado

que los simuladores para cirujanos en preparación disminuyen la curva de aprendizaje, promoviendo menor número de lesiones (11). El factor más importante para la prevención de una lesión de la vía biliar es la correcta visualización del triángulo hepatocístico previo a la disección de los componentes y así no dañar cualquier estructura no identificada o no disecada (12).

Existen indicaciones tanto para colecistectomía laparoscópica como para cirugía abierta. Para la primera encontramos el cólico biliar, colecistitis aguda o crónica, colecistitis aguda alitiásica, pancreatitis biliar, coledocolitiasis y vesícula en porcelana. Para la colecistectomía abierta son la conversión del método laparoscópico, tumor en vesícula biliar, sospecha de malignidad, Síndrome de Mirizzi preoperatorio, trastornos de la coagulación, cirrosis hepática avanzada e hipertensión portal.

Las contraindicaciones para realizar una colecistectomía laparoscópica son peritonitis generalizada, choque séptico secundario a colangitis, pancreatitis aguda severa, cirrosis avanzada y cáncer en la vesícula (13).

La colecistectomía profiláctica aún se encuentra en boga, sin embargo, existe la indicación absoluta para realizarla cuando existe unión anómala en el conducto pancreaticobiliar con o sin quiste coléodo y vesícula de porcelana, otras indicaciones relativas son pólipos >1 cm, solitarios o sésiles, litos >3 cm, portadores de fiebre tifoidea o mujeres americanas nativas de la tercera edad con litos (14).

## COLANGITIS

El árbol biliar en condiciones normales es estéril, pero el estancamiento de la bilis por obstrucción del flujo biliar secundario a litos o estenosis favorece la colonización por traslocación bacteriana, dando como resultado colangitis. Este cuadro clínico se caracteriza por una alta mortalidad y con una presentación desde fiebre aislada hasta choque séptico (5% de los pacientes), la cantidad de pus en la vía biliar no define la gravedad de la colangitis (15). El grupo más afectado son mujeres de edad avanzada con fiebre, dolor en epigastrio o CSD e ictericia (tríada de Charcot), que al agregarse choque séptico y cambio en el estado mental se conoce como pentada de Reynolds. En la exploración física los hallazgos pueden no ser diferentes a los de colecistitis aguda.

Existen diversos factores que contribuyen a la presentación de colangitis recurrente: estenosis de la anastomosis (diámetro <5 mm), estenosis intrahepática o conductos biliares sectoriales excluidos, cálculos biliares o *detritus intraluminales*, conducto entérico construido u orientado inadecuadamente, parásitos y condiciones que predisponen al crecimiento excesivo de flora intestinal anormal o bacteriana en el árbol biliar, como divertículos duodenales, gastrectomía previa, stents o sutura de seda expuesta en la luz biliar. A menudo no se puede identificar la causa de la obstrucción

mecánica anastomótica y en casos de ataque colangítico dado por obstrucción transitoria de la anastomosis, los métodos imagenológicos no detectan la anormalidad. Dentro de los microorganismos más frecuentemente aislados se encuentran: *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *S. Faecalis*, *Enterobacter* y *B. Fragilis*.

El diagnóstico, al igual que en la colangitis, se basa en las Guías de Tokio, las cuales proponen lo siguiente: la tríada de Charcot está presente solamente en 72% de los casos, por lo que el diagnóstico definitivo se auxilia de pruebas de laboratorio y de imagen que demuestren respuesta inflamatoria y/o obstrucción de la vía biliar (16).

Dentro del contexto y manifestaciones clínicas debemos tomar en cuenta la historia de enfermedad biliar, fiebre y/o escalofríos, ictericia y dolor abdominal en CSD. Los exámenes de laboratorio suelen presentar leucocitosis, aumento de la PCR y pruebas de función hepática anormales (fosfatasa alcalina, ALT, AST y GGT) (17). Los hallazgos de imagen muestran dilatación de la vía biliar o evidencia etiológica. La sospecha diagnóstica necesita de dos puntos clínicos y el diagnóstico definitivo se basa en presencia de la tríada de Charcot o dos puntos clínicos más dos pruebas de laboratorio alteradas y una imagen.

El ultrasonido es la primera opción dentro del abordaje imagenológico, que en caso de no ser concluyente o no demostrar la causa se opta por la colangiografía endoscópica retrógrada, la cual muestra el nivel y origen de la obstrucción, y sirve para drenaje de los conductos biliares.

De acuerdo con las Guías de Tokio, los criterios de gravedad de colangitis clasifican al Grado I a aquellos que no presentan disfunción orgánica y que responden al tratamiento médico inicial, el Grado II es cuando no es adecuada la respuesta al tratamiento médico que evoluciona a sepsis o SRIS incluso con cambio de antibiótico y/o drenaje; y finalmente, el Grado III con presencia de disfunción orgánica.

El tratamiento inicial abarca control hidroelectrolítico, corrección de trastornos en la coagulación y antibioticoterapia de amplio espectro. En algunos casos es requerido el apoyo vasopresor, sin olvidar que es necesario el drenaje del conducto de manera inmediata cuando existe falla orgánica múltiple.

En los casos de coledocolitiasis o afecciones malignas periampollares, el manejo por endoscopia, esfinterotomía, extracción del cálculo y colocación de prótesis biliar es la opción elegida. El drenaje percutáneo se indica en obstrucciones proximales o perihiliares; la cirugía con descompresión del colédoco es el último escalón.

El tratamiento antimicrobiano está indicado en todo paciente con sospecha de colangitis, que en casos leves puede ser utilizado por 3 días (cefalosporinas de primera y segunda generación; o penicilinas con inhibidor de β-lactamasas) y en pacientes

graves no menos de 5 días (cefalosporinas de tercera y cuarta generación o fluoroquinolonas) (18).

## REFERENCIAS

1. Pham TH, Hunter JG. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System. En: Schwartz's Principles of Surgery. 10 th Ed. New York, United States: McGraw-Hill; 2015: 1309-40.
2. Chan Núñez C, Bandín Musa AR, Villalobos-Blásquez I. Guía de Práctica Clínica: Colecistitis. Asociación Mexicana de Cirugía General A.C. 2014.
3. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM. Diagnostic Criteria and Severity Grading of Acute Cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:35-46.
4. Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM. Surgical Management of Acute Cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:89-96.
5. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F et al. 2016 WSES Guidelines on Acute Calculous Cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2016;11:52.
6. Mercado MA, Arámburo-García R. Colecistitis Aguda, Crónica y Coledocolitiasis. En: Gastroenterología Villalobos. Méndez Editores. Sexta edición. México D.F.; 2012: 769-74.
7. Uppara M, Rasheed A. Management Options of Bouveret's Syndrome. *Journal of Case Reports* 2015;5(1):61-7.
8. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Colecistitis y Colelitiasis. México; Instituto Mexicano del Seguro Social. 2009.
9. Chang BJ, Kim SH, Park HP et al. Distinguishing Xanthogranulomatous Cholecystitis from Gallbladder Cancer. *Gut and Liver* 2010; 4:518-23.
10. Palermo M, Núñez M, Duza GE. Vesícula de Porcelana. Caso Clínico y Revisión de la Literatura. *Cir Esp.* 2011;89(4):213-7.
11. Coccolini F, Catena F, Pisano M et al. Open Versus Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Cholecystitis. Systematic Review and Meta-analysis. *Int J surg.* 2015;18:196-204.
12. Vettoreto N, Saronni C, Harbi A et al. Critical View of Safety During Laparoscopic Cholecystectomy. *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2011;15(3):322-5.
13. Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. NIH Consensus Statement 1992 sep;10(3):1-20.
14. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary Gallbladder Cancer: Recognition of Risk Factors and the Role of Prophylactic Cholecystectomy. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95:1402-10.
15. Kapoor S, Nundy S. Bile Duct Leaks from the Intrahepatic Biliary Tree: A Review of It's Etiology, Incidence and Management. *HPB Surgery.* 2012, Article ID 752932.

16. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y et al. Definitions, Pathophysiology and Epidemiology of Acute Cholangitis and Cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:15-26.
17. Wada K, Takada T, Kawarada Y et al. Diagnostic Criteria and Severity Assessment of Acute Cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:52-8.
18. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y et al. Antimicrobial Therapy for Acute Cholangitis Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:59-67.



# PANCREATITIS AGUDA. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INICIAL

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Clínica de Páncreas. Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"  
Ciudad de México. México.

## INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio del páncreas que afecta de manera variable tejidos vecinos y órganos distantes, que se caracteriza por dolor abdominal con elevación en enzimas pancreáticas en líquidos corporales. Es una enfermedad frecuente y costosa. Se ha considerado como la causa más común de hospitalización por padecimientos del aparato digestivo y aunque la mortalidad asociada a complicaciones locales y generalizadas muestra una clara tendencia a la baja, los costos por servicios hospitalarios se han incrementado de manera notable (1). La atención del enfermo con PA comienza en el servicio de emergencias, donde, además del diagnóstico, debe evaluarse la gravedad del cuadro.

## DIAGNÓSTICO

Se establece con base en el cuadro clínico y la elevación de enzimas pancreáticas en sangre. Prácticamente todas las guías clínicas indican que el diagnóstico debe hacerse basado en la presencia de cuando menos dos de las siguientes características: a) dolor abdominal característico, b) elevación de amilasa o lipasa al menos tres veces del valor de referencia, y c) hallazgos característicos en métodos de imagen (tomografía axial computada [TAC] o resonancia magnética nuclear [RMN]) (2). La mayoría de expertos sugiere limitar el uso de TAC o RMN con fines de diagnóstico. La TAC-trifásica de páncreas realizada en las primeras 72 horas de evolución infra diagnostica las complicaciones locales (específicamente la necrosis) y los posibles hallazgos no modifican las medidas terapéuticas que se encaminan a controlar la respuesta inflamatoria y la insuficiencia orgánica (3). De esta forma, una TAC-trifásica de páncreas sólo se justifica en caso de duda diagnóstica y para descartar otras enfermedades clínicamente similares a pancreatitis.

Dos aspectos atendidos en publicaciones recientes merecen comentarse:

1. A pesar de la evidencia en contra de la utilidad clínica de la TAC o RMN en los estadios iniciales de la PA y de las recomendaciones de las guías clínicas, éstos se siguen sobre-utilizando.
2. La gravedad y complicaciones locales y sistémicas de los enfermos con PA con niveles relativamente bajos de enzimas pancreáticas (<3 LSN) es similar a la de aquellos que reúnen los criterios sugeridos para diagnóstico por las guías clínicas (>3 LSN), por lo que en ningún momento deben menospreciarse (4, 5).

## EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

La gravedad está determinada por la existencia de insuficiencia orgánica (IO), que se considera de mal pronóstico cuando persiste por más de 48 horas y afecta diversos órganos y sistemas (IO múltiple [IOM]). En estos casos, siempre existe de manera premonitoria síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). De tal forma que la manera más simple de identificar al enfermo que potencialmente desarrollará complicaciones graves es evaluando la existencia y persistencia de los componentes de SRIS. Se ha demostrado que la IO es prácticamente nula cuando el enfermo no presenta SRIS o se manifiesta de manera transitoria (<48 horas). En cambio, siempre se asocia a PA moderada o grave cuando dura más de 72 horas. Es, por tanto, un dato ominoso que obliga a mantener una vigilancia estrecha ante la posibilidad de insuficiencia orgánica (6, 7). Es importante mencionar que si bien los criterios de Atlanta proponen la escala de Marshall como método ideal para estratificar gravedad, en la práctica cotidiana parecen suficientes métodos más simples y accesibles como los niveles iniciales de hematocrito o de nitrógeno de urea que indican hemoconcentración y se asocian al desarrollo de necrosis pancreática y a mayor letalidad (8-10).

## TRATAMIENTO

Los criterios de Atlanta clasifican a la PA en tres grupos definidos por la existencia de insuficiencia orgánica y/o complicaciones locales (11). Otro sistema que aplica un modelo matemático agrega una cuarta categoría (PA crítica) que agrupa a pacientes que cursan con IO persistente y necrosis pancreática infectada (12). La morbilidad y, sobre todo, la mortalidad son menores a 1% en los casos leves, pero pueden ser tan altas como 30% en los graves. Por tanto, la primera medida para diseñar una estrategia de tratamiento es la identificación oportuna del enfermo que potencialmente desarrollaría insuficiencia orgánica.

Es importante recordar que si bien algunos enfermos con pancreatitis intersticial (PA leve) pueden cursar con SRIS y IO, prácticamente todos los casos graves exhiben distintos grados de necrosis pancreática o peri-pancreática que magnifica la respuesta inflamatoria y entorpece la evolución clínica de los enfermos. La necrosis es un

ambiente propicio para infecciones que provocan IOM y mortalidad en las etapas tardías. Otro aspecto importante es el diferente impacto que tiene la localización y extensión de la necrosis. Los casos con necrosis peri-pancreática suelen presentar un curso clínico menos agresivo que aquellos con necrosis pancreática que, por otro lado, se asocia a mayor tasa de infección y letalidad cuando afecta más de 50% del parénquima pancreático (13, 14).

## HIDRATACIÓN

La hidratación vigorosa se ha constituido como la medida más importante en el tratamiento inicial de los enfermos con PA. Se asume que si se mantiene una buena perfusión tisular se limita el desarrollo de necrosis pancreática. El término vigoroso es difícil de interpretar y las recomendaciones de las guías clínicas varían, por ejemplo, las publicadas por el Colegio Americano de Gastroenterología recomienda 250 a 500 ml de solución salina isotónica por hora durante las primeras 12-24 horas valorando la respuesta con niveles de nitrógeno de urea (15). Las del grupo de trabajo de la Sociedad Internacional de Pancreatología y Asociación Americana de Páncreas sugiere cristaloides a razón de 5-10 ml/Kg/h hasta alcanzar los objetivos de la resucitación (16). Desde el punto de vista la hidratación debe ser precoz, adecuada y controlada. En efecto, se ha demostrado que los enfermos que reciben un aporte apropiado de líquidos en las primeras 24 horas evolucionan mejor que aquellos que fueron infra o sobre-hidratados (17-19). El tipo de solución hidratante se ha evaluado de manera errática. Un estudio prospectivo mostró menor respuesta inflamatoria sistémica y complicaciones en los enfermos que recibieron solución de Ringer y con base en éste, las guías internacionales priorizan la solución de Ringer sobre la fisiológica, sin embargo, estudios recientes han puesto en duda la superioridad de la solución de Ringer (20, 21).

Infortunadamente, ningún ensayo clínico ha podido demostrar de manera contundente el cuándo, cómo y con qué hidratar al enfermo con pancreatitis aguda grave. Las recomendaciones vigentes se basan en estudios con poca potencia estadística y con deficiencias metodológicas. Singh y cols. informaron los resultados de un estudio retrospectivo que incluyó 1,010 enfermos con PA atendidos en tres centros hospitalarios en Estados Unidos de Norte América y uno en España. Los pacientes fueron divididos en tres grupos dependiendo del momento en el que fueron hospitalizados tratando de evitar sesgos de selección (p. ej., enfermos más graves reciben más líquidos) . Los autores no pudieron demostrar ventajas de la hidratación vigorosa precoz sobre la hidratación convencional (22).

En dos publicaciones recientes se han analizado los resultados de los estudios clínicos controlados diseñados para evaluar el efecto de la hidratación en enfermos con datos sugerentes de PA grave. La conclusión de ambos es la necesidad de estudios con mayor potencia estadística y mejor diseño metodológico (23, 24).

## CONTROL DEL DOLOR

Prácticamente, todos los enfermos con PA acuden a consulta médica por dolor abdominal. Es el síntoma dominante y debe atenderse de manera expedita y eficiente. Sin embargo, son pocos los estudios clínicos controlados que han intentado analizar el tipo y esquema de analgésico que se debe prescribir. Un metaanálisis publicado de manera reciente concluye que la calidad de los estudios es pobre y que ninguna estrategia es mejor que otra, y hace la recomendación de emplear el protocolo de analgesia que se utiliza en cada institución (25). Sin embargo, quedan aclarados algunos puntos que conviene tomar en cuenta: 1. No hay evidencia para contraindicar el empleo de morfina y sus derivados, 2. Los anestésicos locales (procaina) administrados por vía parenteral no ofrecen ningún beneficio, 3. En casos especiales, se puede utilizar analgesia epidural.

## APOYO NUTRICIO

El ayuno ha sido durante años una medida terapéutica no sujetada a duda. La base teórica es mantener en reposo al páncreas para limitar la liberación de enzimas y con ello limitar el proceso inflamatorio local. La evidencia actual apunta en sentido contrario. Es necesario mantener funcional la barrera intestinal y para ello se requiere utilizar el tubo digestivo.

El problema del apoyo nutricional se limita a los enfermos con PAG, ya que en los casos leves es posible iniciar alimentación por vía bucal tan pronto como no exista dolor abdominal e íleo reflejo (26). En los casos graves se recomienda instalar una sonda naso yeyunal en las primeras 72 horas para iniciar un aporte nutricio apropiado tan pronto como las condiciones del tubo digestivo lo permitan (27, 28). Estudios recientes han demostrado que la alimentación a través de una sonda nasogástrica es igualmente efectiva (29). La nutrición parenteral debe reservarse para los casos en los que no se cubren los requerimientos energéticos ni las metas nutricionales (30). En cuanto al tipo de suplemento que debe proponerse, un metaanálisis que incluyó diversos tipos de fórmulas demostró que la evolución de los enfermos fue similar con dieta polimérica o fórmulas elementales o semi-elementales.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Desde hace mucho se ha intentado modificar la historia natural de la pancreatitis utilizando medidas farmacológicas como disminuir la actividad de las enzimas pancreáticas o bloquear los mediadores de la inflamación. Ninguna ha mostrado utilidad. Más aún, ni la aplicación profiláctica de antibióticos, inspirada en el conocimiento de la penetración tisular de antimicrobianos y los gérmenes responsables de las complicaciones infecciosas locales ha mostrado beneficios y su única indicación es el control de infecciones pancreáticas o extra-pancreáticas bien documentadas (31).

## COLANGIOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

La litiasis biliar es la causa más frecuente de pancreatitis aguda. El mecanismo fisiopatológico es la migración de cálculos a través del conducto colédoco. La obstrucción persistente a nivel del ámpula de Vater con el aumento consecuente de la presión intraductal en conducto pancreático sería, por tanto, un blanco terapéutico fácilmente alcanzable a través de una colangiografía endoscópica. Estudios iniciales demostraron que la colangiografía endoscópica con esfinterotomía disminuye la hipertensión intraductal y mejoraba la evolución de los enfermos con PA grave. Tal como ha ocurrido en otras áreas terapéuticas, los ensayos iniciales presentaban deficiencias metodológicas. Estudios clínicos controlados y sorteados demostraron que la esfinterotomía endoscópica sólo beneficia al subgrupo de personas que además de la PA tienen colangitis y el reto clínico es identificar a estos casos en el contexto de una enfermedad que *a priori* se acompaña de SRIS. Actualmente, se propone como herramienta de diagnóstico inicial al ultrasonido endoscópico que podrá seleccionar al mejor candidato para esfinterotomía endoscópica (23, 24).

## REFERENCIAS

1. Peery AF, Crockett SD, Barratt AS et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015;149:1731-1741.
2. Lankish PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386:85-96.
3. Fisher JM, Gardner TB. The Golden hours of management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1146-50.
4. Jin DX, McNabb-Baltar JY, Suleiman SL et al. Early abdominal imaging remains over-utilized in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017;62:2894-2899.
5. Avanesov M, Löser A, Keller S et al. Diagnosing acute pancreatitis-Clinical and radiological characterization of patients without threefold increase of serum lipase. *Euro J Radiol* 2017; 95:278-285. Dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.038
6. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340-1344.
7. Singh VK, Wu BU, Bollen TL et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1247-1251.
8. Janisch N, Gardner TB. Advances in management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2016;45:1-8.
9. Brown A, Orav J, Ramaqopal V et al. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:367-372.
10. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis. *Arch Int Med* 2011;171:669-676.
11. Banks PA, Bollen TL, Deverni C et al. and The Acute Pancreatitis Classification of Acute Pancreatitis-2012: Revision of The Atlanta Classification and definition by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.

12. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Levy P, Maravi-Poma E, Petrov MS et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: An international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012;256:875-80.
13. Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink, MG et al. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: A separate entity in necrotizing pancreatitis? *Gut* 2013;62:1475-1480.
14. Remes-Troche JM, Uscanga L, Pelaez-Luna M, Duarte-Rojo A, Gonzalez-Balboa P et al. When should be concerned about pancreatic necrosis? Analysis from a single institution in Mexico. *World J Surg* 2006;30:2227-2233.
15. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, and the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1416.
16. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:e1-e15.
17. Gardner TB, Vege SS, Chari ST et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009;9:770-776.
18. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ et al. Early resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:705-709.
19. DeMadaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: A prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1843-1850.
20. Wu BU, Hwng JQ, Gardner TH et al. Lactate Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:710-717.
21. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactate Ringer's solution? *World J Gastroenterol* 2015;21:9367-9372.
22. Singh VK, Gardner TB, Papachritou GI et al. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. *UE-Gjournal* 2017;5:491-498. DOI:10.1177/2050640616671077
23. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig Liv Dis* 2017;49:585-594.
24. Van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC et al. Acute pancreatitis: Recent advances through randomised trials. *Gut* 2017;0:1-9. doi:10.1136/gut-jnl-2016-313595
25. Meng W, Yuan J, Zhang C et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology* 2013;13:201-206.

26. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, Franco MB, Gomes CA, Gaburri PD et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in shorter length of hospitalization: Results from prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:517-22.
27. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006;23:336-344.
28. Yi F, Ge L, Zhao J et al. Meta-Analysis: Total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012;51:523-530.
29. Eatock FC, Chong P, Menezes N et al. A randomized study to early nasogastric versus naso-jejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:432-439.
30. Gupta R, Patel K, Calder PC et al. A randomized clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > =6). *Pancreatology* 2003;3:406-413.
31. Bai Y, Gao J, Zou DW et al. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: Evidence from meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008;103:104-110.



# **ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: UNA EPIDEMIA NO INFECCIOSA**

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco<sup>1</sup>

Dra. Lydia Aurora Mercado Jáuregui<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología. Jefe de la Clínica de Hígado. Profesor titular de la especialidad de Gastroenterología

<sup>1,2</sup>Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

## **PUNTOS CLAVE**

1. La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial con una prevalencia global estimada de 24% y con estimaciones de que está en constante aumento.
2. Las tres principales causas de muerte en pacientes con EHGNA que cursan con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) son la enfermedad cardiovascular, el cáncer y muerte relacionada con enfermedad hepática.
3. Los factores de riesgo reconocidos para fibrosis avanzada son la edad, el índice de masa corporal (IMC), DM tipo 2 o síndrome metabólico (MetS) y resistencia a la insulina.
4. La EHGNA, particularmente su fenotipo histológico EHNA, puede progresar a enfermedad hepática avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular.
5. La dieta, ejercicio y pérdida de peso son intervenciones importantes para el manejo de pacientes con EHGNA, sin embargo, la pérdida de peso es la clave para mejorar las características histológicas de la esteatohepatitis no alcohólica.

## **VISIÓN GENERAL: DEFINIENDO EL PROBLEMA**

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es actualmente la causa más común de enfermedad hepática crónica a nivel mundial (1), representando el componente hepático del síndrome metabólico (2). La EHGNA engloba un amplio espectro de enfermedades desde esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis, cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma (HCC) (2). Con la esperada disminución en la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) gracias a los antivirales de acción directa (AAD), se espera que la EHGNA represente la principal causa de HCC en el futuro cercano, debido a la creciente epidemia de obesidad y diabetes, además de constituir la principal indicación para trasplante hepático.

La EHGNA se define como acumulación de >5% de grasa hepática determinada mediante imagen o histología, degeneración balonoide del hepatocito y fibrosis,

excluyendo otras causas de esteatosis hepática como infecciones, consumo de alcohol, uso de fármacos esteatogénicos (ej. valproato, antirretrovirales, amiodarona, metotrexato), y enfermedades hereditarias (ej. errores innatos del metabolismo) (1). La esteatosis hepática, histopatológicamente, se caracteriza por la acumulación de triglicéridos en macro y microvesículas, distribuidas principalmente en la región perivenular; encontrándose usualmente respetadas las áreas periportales (2). La EHGNA, incluye también a la EHNA, definida como esteatosis hepática con lesión e inflamación hepatocelular (degeneración balonoide) con grados variables de fibrosis, la cual se ha visto que puede potencialmente progresar a cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular (3). Cirrosis por EHGNA es la presencia de cirrosis con evidencia de esteatosis o EHNA diagnosticada por examen histopatológico. La cirrosis criptogénica es aquella en la que después de la realización de una evaluación serológica, clínica y patológica, no se encuentra una etiología clara de ésta, sin embargo, está Enriquecida de anomalías metabólicas (4).

## PANORAMA Y TENDENCIA EPIDEMIOLÓGICAS

La EHGNA es una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial y muy probablemente emergirá como la principal causa de enfermedad hepática terminal, afectando tanto a adultos como a niños de todas las razas y ambos sexos alrededor del mundo. La prevalencia global de EHGNA actualmente se estima en 24% (5). La EHNA es altamente prevalente en todos los continentes, presentando las tasas más altas en Sudamérica (31%) y el Medio Oriente (32%), seguidos de Asia (27%), EUA (24%) y Europa (23%), siendo menos común en África (14%) (5).

La prevalencia de EHGNA varía según la raza y es más alta en hispanoamericanos, seguida por estadounidenses de ascendencia europea y posteriormente afroamericanos (6, 7). De manera general, la prevalencia de EHNA en pacientes con EHGNA en EUA se reporta de 21% (95% IC 19.85-22.95%) (5). En dichos individuos, la prevalencia de comorbilidades asociadas a EHNA se han descrito como sigue: obesidad en 82%, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en 48%, hiperlipidemia en 82%; síndrome metabólico en 76% e hipertensión en 70% (5). Debido a la fuerte asociación de EHGNA con condiciones metabólicas, se espera que la incidencia de EHGNA aumente de manera paralela a la creciente incidencia de obesidad y DM2, sin embargo, se sabe que una parte de los pacientes tiene un peso adecuado (8).

Un estudio realizado con información del Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN) comparó pacientes latinos con EHNA y blancos no latinos con EHNA. Se encontró que los pacientes latinos con EHNA eran más jóvenes (44.2 años vs 50.9 años), tenían un estilo de vida más sedentario y una mayor ingesta de carbohidratos que los pacientes blancos no latinos. De acuerdo con el estudio MultiEthnic of Atherosclerosis (MESA), la prevalencia general de EHGNA en personas hispanas fue de 29%. Sin embargo, las personas hispanas de origen mexicano

tenían una prevalencia mayor (33%), mientras que las personas hispanas de origen dominicano tenían sólo 16% y las de origen puertorriqueño 18% (9). En un estudio realizado en pacientes obesos mórbidos con EHGNA en Sudamérica, se encontró que 61% tenía EHNA, con una prevalencia de EHNA de 6-18% (10).

Estudios poblacionales en México han estimado una prevalencia de alrededor de 17.05% en población asintomática (2).

Inicialmente descrita en población asiática, la EHGNA en ausencia de obesidad (o bien, EHNA en pacientes delgados) se puede desarrollar en aproximadamente ~10-20% de la población americana y europea. Entre las causas de EHGNA en pacientes delgados podemos encontrar aumento en la obesidad visceral, ingesta rica en fructosa y grasas con factores de riesgo genéticos. Es probable que una gran proporción de pacientes delgados con EHGNA pertenezca al grupo de los metabólicamente obesos, un fenotipo con peso normal descrito en al menos 5% de la población occidental. Este grupo comprende individuos sedentarios, no obesos, con sensibilidad a la insulina alterada, riesgo cardiovascular aumentado, así como incremento en los niveles de lípidos a consecuencia de una disminución en la capacidad de almacenamiento de grasas y una función mitocondrial disminuida en tejido adiposo, así como incremento en la lipogénesis de novo. Sin embargo, pacientes más jóvenes y delgados con EHGNA tienen una menor prevalencia de síndrome metabólico (2-48% versus 22-64% en pacientes con sobrepeso u obesos) (11, 12). De esta manera, se cree que la EHGNA en pacientes delgados es más benigna en naturaleza que la EHNA en pacientes obesos.

La prevalencia de EHGNA está en constante aumento (15% en 2005 a 25% en 2010) y, de manera similar, la tasa de EHNA se ha duplicado en el mismo periodo (59.1% versus 33%) (8).

## IMPACTO EN RELACIÓN CON HCC Y TRASPLANTE HEPÁTICO

El carcinoma hepatocelular (HCC) representa 90% de los cánceres hepáticos primarios a nivel mundial, siendo el HCC el sexto tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte relacionada con cáncer. Numerosos estudios han demostrado que la EHGNA, particularmente su fenotipo histológico EHNA, puede progresar a enfermedad hepática avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular (13). La tasa de incidencia anual acumulada para desarrollar HCC en pacientes con cirrosis relacionada con EHNA es de aproximadamente 2.4-12.8% (14). Mientras que estudios previos han descrito la progresión de fibrosis avanzada y cirrosis como vínculo importante entre EHGNA y HCC, estudios recientes describen que 35-50% de HCC se presenta sin cirrosis (15, 16).

En comparación con el curso benigno de la esteatosis simple, el desarrollo de enfermedad hepática avanzada progresiva es más probable en pacientes con EHNA (13). En un estudio realizado por Matteoni et al. (17) se demostraron tasas más altas de cirrosis en pacientes con EHNA en comparación con aquellos con esteatosis sin EHNA (25% vs. 3%, respectivamente). En otro estudio realizado que abordó todo el espectro de EHGNA, el cuál incluyó a 420 pacientes, demostró mayor mortalidad en aquellos con EHNA/EHGNA en comparación con la población general; ocurrieron muertes relacionadas con eventos hepáticos en 13% versus <1% en la población general; 3% de pacientes con EHGNA desarrolló cirrosis (18). Actualmente, tanto la American Association for the Study of the Liver Diseases como la European Association for the Study of Liver Disease recomiendan el cribado de HCC en pacientes con cirrosis relacionada con EHNA cada 6-12 meses (19, 13). Características sugestivas de EHGNA cada vez se observan con mayor frecuencia en pacientes con HCC y cirrosis criptogénica, a diferencia de pacientes con HCC de etiología viral o alcohólica bien definida (20).

Actualmente, se reconoce a la EHNA como la segunda indicación (en constante aumento) para trasplante hepático después de infección por el VHC en EUA, según un estudio de cohorte poblacional de 2013 basado en datos del United Network for Organ Sharing/Organ Procurement Transplant Network (21). Debido al advenimiento de los AAD, la OMS ha establecido como meta la reducción de 65% de la mortalidad por VHC para el año 2030 (22), dejando a la EHNA como la principal causa de trasplante hepático (TH) en el futuro (23, 13).

## MORTALIDAD EN EHGNA/EHNA

Se ha demostrado que la DM2 aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el hígado y la mortalidad general en pacientes con EHGNA (12, 24). Se reportó en un estudio realizado por Younossi et al. (5) que en pacientes con EHGNA, la incidencia anual de HCC fue de 0.44 por 1,000 personas-años (95% IC: 0.29-0.66), mientras que, para aquellos con EHNA, la tasa de incidencia anual fue de 5.29 por 1,000 personas-años (95% IC: 0.75-37.56). Entre las cohortes de EHGNA, las tasas de incidencia de mortalidad general y hepática fueron de 0.77 por 1,000 personas-años (IC 95%: 0.33-1.77 eventos) y 15.55 por 1,000 años-persona (IC 95%: 11.72 a 20.34 eventos), respectivamente. Las tasas de incidencia en la cohorte de EHNA para mortalidad general y hepática fueron de 11.77 por 1,000 personas-años (IC 95%: 7.10-19.53 eventos) y 25.56 por 1,000 años-persona (IC 95%: 6.29-103.8 eventos), respectivamente. Los eventos cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en pacientes con EHGNA y EHNA, con una tasa de mortalidad similar entre ambos subtipos (25). En pacientes con EHGNA o EHNA, el HCC representa la principal causa de muerte hepática.

Las tres principales causas de muerte en pacientes con EHNA son por enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedad hepática, por lo cual abordar la historia natural de la enfermedad en EHNA es uno de los mayores retos para los investigadores (26). La mortalidad global a largo plazo en pacientes occidentales con todo el espectro de la EHGNA es 34% a 69% más alta que en la población general de la misma edad y sexo con seguimiento a 15 años y es en su mayoría debido a eventos cardiovasculares (26, 27). En un estudio donde se compararon pacientes con EHNA con pacientes con esteatosis simple, tanto la prevalencia para el desarrollo de cirrosis (10.8% vs. 0.7%, respectivamente) y la mortalidad relacionada con el hígado (7.3% vs. 0.9%) fueron significativamente altos en los primeros 15 años de seguimiento (28). La tasa de progresión de fibrosis en EHGNA es habitualmente lenta, la regresión también puede ocurrir, sin embargo, un subconjunto de pacientes, ya sea con esteatosis simple o EHNA, puede desarrollar daño hepático severo de manera más rápida (26).

### FACTORES DE RIESGO PARA PROGRESIÓN EN ESTEATOSIS SIMPLE Y EHNA

La presencia y severidad de la fibrosis son factores clave para la determinación de mortalidad relacionada con hígado a largo plazo, aquí la pregunta es cuáles son los principales determinantes de la progresión de EHGNA que pueden ser identificados sin una biopsia hepática (26). Factores de riesgo reconocidos para fibrosis avanzada en múltiples estudios transversales son la edad, índice de masa corporal (IMC), DM tipo 2 o síndrome metabólico (MetS), y resistencia a la insulina evaluada por evaluación del modelo de homeostasis (HOMA). En un metaanálisis, la presencia de hipertensión (odds ratio [OR] 1.94; 95% IC 1.00-3.74) y relación baja de aspartato aminotransferasa (AST)/alanino aminotransferasa (ALT) al momento de la biopsia basal fueron asociados con progresión de la fibrosis (29), de los cuales en un estudio reciente (30) se mostró que 80% de los pacientes con empeoramiento de la fibrosis era diabético. Además, pacientes con progresión de fibrosis presentaron un recuento plaquetario significativamente más bajo ( $P = .04$ ) y una relación AST/ALT mayor ( $P = .04$ ) y Fibrosis 4 (FIB-4) score ( $P = .02$ ) que los no-progresores. El FIB-4 score fue el único factor de referencia significativo para predecir la progresión de la fibrosis.

### PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA EN CIRROSIS RELACIONADA CON EHNA

Un estudio realizado por Sanyal et al. que comparó similitudes y diferencias de cirrosis secundaria a EHNA y VHC mostró que la supervivencia a 10 años en el grupo con EHNA fue 80.9% mejor que en los controles con VHC con edad, IMC sexo y score de Child Pugh similar, principalmente por el menor riesgo de descompensación hepática en EHNA (31). La principal característica de descompensación en pacientes con cirrosis relacionada con EHNA fue ascitis, sin embargo, ocurrió de manera más lenta que en pacientes con VHC. La tasa de desarrollo de síndrome hepatorenal fue similar en ambos grupos, al igual que el desarrollo de várices y tasas de hemorragia

variceal. La tasa de incidencia de encefalopatía fue intermedia entre aquella por ascitis y hemorragia variceal. Es importante mencionar que los pacientes con EHGNA tuvieron una tasa de mortalidad por eventos cardiovasculares mayor al grupo de pacientes con VHC (26).

## FISIOPATOLOGÍA

### 1. Orígenes del desarrollo

La prevalencia creciente de EHGNA tanto en niños como en adultos y su diagnóstico cada vez más frecuente en pacientes jóvenes, orienta a que ésta tiene su origen en etapas tempranas del desarrollo. Estudios recientes han encontrado que las mujeres embarazadas con obesidad o diabetes mellitus gestacional (DMG) pueden transmitir este fenotipo a su descendencia, llevando a un círculo vicioso de obesidad y diabetes a través de generaciones (32). Las exposiciones ambientales (*in utero* y durante los primeros años de vida) pueden modificar permanentemente la estructura, fisiología y metabolismo del cuerpo, llevando a un mayor riesgo de enfermedad y/o aceleración de ésta incluso después de la exposición (33, 34). La obesidad materna y la DM se encuentran entre los predictores más potentes de obesidad infantil y otros resultados adversos para la salud, como EHGNA, la cual afecta a 34% de los niños con obesidad de entre 5 y 19 años (35). Al momento de diagnóstico de EHGNA en pacientes pediátricos, 25-50% de ellos tiene EHNA y 10-25% tiene fibrosis avanzada (36, 32). Existe evidencia convincente que sugiere que el síndrome metabólico se origina, en parte, en un entorno intrauterino óptimo (34, 37, 38). Datos publicados en 2016 indican que la obesidad materna en humanos promueve a las células madre mesenquimales del cordón umbilical de los bebés recién nacidos a diferenciarse preferentemente en adipocitos en lugar de miocitos, lo que se correlaciona con un aumento en la adiposidad del neonato, medido dentro de las 72 horas post nacimiento (39). Además, la resonancia magnética y la espectroscopía por RMN en bebés nacidos de madres con DMG que son obesas, mostró un aumento de 70% de grasa hepática (40) sin un aumento estadísticamente significativo en la grasa subcutánea o intraabdominal, sugiriendo que exposiciones fetales durante la gestación (obesidad, DMG, niveles elevados de ácidos grasos) incrementan el riesgo de EHGNA en el recién nacido.

Las placas tanto de humanos como de primates no humanos con resistencia a la insulina tienen un incremento de hipoxia, estrés oxidativo, producción de citocinas e inflamación, exponiendo al feto a factores que activan las vías lipogénicas, inflamatorias y mitocondriales en el hígado en desarrollo (41, 42).

El microambiente hepático prenatal y perinatal en hijos de madres obesas promueve la programación de macrófagos hepáticos (residentes y reclutados) vía metabólica y mediante alteraciones epigenéticas, favoreciendo un fenotipo profibrótico y expre-

sión de moléculas proinflamatorias. Esta inmunidad alterada puede ser resultado de alteraciones en el eje intestino-hígado del infante, asociado a disbiosis, llevando a la colonización perinatal del intestino del infante con microbiota de una madre con obesidad y compromiso postnatal de la barrera intestinal, llevando a una alteración en la absorción de endotoxinas, citocinas, ácidos biliares, ácidos grasos de cadena corta, metabolitos y hormonas (32).

Al igual que en los adultos, los niños con hígado graso no alcohólico pueden progresar a cirrosis y enfermedad hepática avanzada en etapa terminal (43).

## **2. EHGNA/EHNA en adultos**

El tejido adiposo es un importante órgano endocrino involucrado en la secreción de hormonas, citocinas y quimiocinas, llamadas adipocinas, además, es el sitio de almacenamiento de energía en forma de triglicéridos (TGs) (44). La obesidad causa disfunción del tejido adiposo desempeñando un papel importante en el desarrollo de enfermedades metabólicas como resistencia a la insulina (RI) y EHGNA (45). El exceso de ácidos grasos libres (AGL) puede ingresar al hígado a través de la circulación portal cuando hay un estado de obesidad. La adiponectina es una adipocina que regula la oxidación de ácidos grasos y atenúa la acumulación de lípidos en el hígado y tejido adiposo (46), la cual en varios estudios se ha reportado en niveles disminuidos en pacientes con EHGNA en relación con controles sanos (47). La leptina, otra adipocina que contribuye a la EHGNA, se ha reportado en niveles elevados y promueve la fibrogénesis (48, 49).

Diversos patrones de dieta se han asociado con incremento en la esteatosis hepática. Las dietas hipercalóricas se asocian a esteatosis hepática debido a la hipertrofia de tejido adiposo (50), particularmente acumulación de grasa visceral, desarrollo de RI y aumento de los AGL circulantes (51). La fructosa promueve la RI hepática, además de estimular la expresión de enzimas lipogénicas involucradas en la Lipogénesis de Novo y es utilizado como sustrato en la misma (52). Además, la fructosa inhibe la producción y liberación de adiponectina, promoviendo la RI hepática (53).

## **DIAGNÓSTICO**

La edad >50 años, la raza hispana, la presencia de DMT2, hipertensión, obesidad, posmenopausia y niveles elevados de insulina en ayuno, deberían hacer sospechar al clínico de la presencia de EHGNA (54).

El diagnóstico de EHGNA requiere una evaluación exhaustiva que debe incluir: historia clínica completa, datos de laboratorio, estudios radiológicos, así como información histológica. Es importante documentar el consumo exacto de alcohol. La EHGNA puede ser diagnosticada mediante métodos no invasivos como estudios de

imagen abdominal o biomarcadores. La biopsia hepática no siempre es necesaria para la confirmación diagnóstica. Sin embargo, ésta se requiere para discriminar entre esteatosis simple de EHNA, así como el estadio de severidad de la fibrosis (55). El ultrasonido (US) es la prueba de imagen menos costosa y ampliamente disponible para el abordaje diagnóstico de EHGNA. Los hallazgos típicos sonográficos son: a) hepatomegalia; b) incremento de la ecogenicidad (brillantez); c) pérdida de la definición del diafragma debido a la atenuación del haz posterior. Infortunadamente, el US no es sensible si la infiltración hepática de grasa es menor de 30% (56). Teniendo en cuenta estas limitaciones, existen otros estudios de imagen para el diagnóstico y estratificación de riesgo en pacientes con EHGNA como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) y la elastografía por RMN.

La elastografía transitoria controlada por vibración es una herramienta clínicamente útil para identificar fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA (guía AASLD); su uso para cuantificar esteatosis aún no está estandarizado.

Actualmente, el estándar de oro para el diagnóstico y la estadificación de la EHGNA es la biopsia hepática, sin embargo, su costo, errores en la muestra y las complicaciones inherentes al procedimiento la convierten en un método impráctico para la evaluación de la progresión de la enfermedad y/o respuesta a alguna intervención (54). Se debe realizar una biopsia hepática en pacientes en quienes se sospecha EHGNA y no se tiene la certeza del diagnóstico después de las pruebas de laboratorio e imagen, si existe esplenomegalia, citopenias, estigmas de cirrosis, ferritina elevada, edad >45 años, obesidad y/o diabetes (alto riesgo de desarrollar fibrosis avanzada o cirrosis).

## TRATAMIENTO

El manejo en pacientes con EHGNA consiste en tratar la enfermedad hepática y las comorbilidades asociadas, tales como obesidad, hiperlipidemia, RI y DM2. Los tratamientos farmacológicos dirigidos principalmente a mejorar la enfermedad hepática son reservados y limitados para aquellos pacientes con EHNA y fibrosis comprobada por biopsia (3).

Intervenciones en el estilo de vida como modificación de la dieta, ejercicio y pérdida de peso han sido sugeridas y adoptadas para el manejo de pacientes con EHGNA, de las cuales, la pérdida de peso es la clave para mejorar las características histológicas de la EHNA. La pérdida de peso generalmente reduce la esteatosis hepática mediante una dieta hipocalórica (una reducción de 500-1,000 kcal al día) por sí sola o en combinación con actividad física. Los mejores resultados de pérdida de peso se obtienen con la combinación de la dieta hipocalórica y ejercicio de intensidad moderada. Una pérdida de peso de 3%-5% del peso corporal es necesaria para mejorar la esteatosis, y una pérdida de peso mayor de 7%-10% es necesaria para mejorar

las características histológicas de EHNA, incluyendo fibrosis. La metformina ha demostrado una mejora en las aminotransferasas séricas y RI en diversos estudios, sin embargo, no se recomienda como tratamiento de EHGNA y EHNA debido a que no ha demostrado mejoría histológica (3).

La pioglitazona mejora la histología hepática en pacientes con y sin DM2, con EHNA comprobada por biopsia. Por tanto, puede ser usada como tratamiento para estos pacientes, sin embargo, es importante considerar los riesgos y beneficios previo al inicio del tratamiento. No se recomienda como tratamiento en pacientes con EHGNA sin EHNA probada por biopsia.

Debido a que el estrés oxidativo es considerado un mecanismo clave para el daño hepatocelular y progresión de la enfermedad en pacientes con EHNA, la vitamina E es un antioxidante que se ha estudiado ampliamente para el tratamiento de EHNA (57, 58). La vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) administrada a una dosis de 800 UI/día mejora la histología hepática en pacientes diabéticos con EHNA comprobada por biopsia, por lo que puede ser considerada como tratamiento para este grupo de pacientes. No se recomienda en pacientes no-diabéticos, sin EHNA comprobada por biopsia, cirrosis por EHNA o cirrosis criptogénica (3).

El ácido ursodesoxicólico no se recomienda para el tratamiento de EHGNA o EHNA. Los ácidos grasos Omega-3 no se utilizan como tratamiento específico para EHGNA y EHNA, pero sí pueden ser considerados como tratamiento de hipertrigliceridemia en pacientes con EHGNA (3, 59).

Finalmente, es importante mencionar que se han utilizado múltiples fármacos que, basados en mecanismos de acción farmacológica, han intentado tener un papel en la EHGNA, sin embargo, muchos de ellos sin gran impacto real (tabla1).

**Tabla 1. Fármacos utilizados en el tratamiento de la EHGNA**

Fármacos	Blanco del mecanismo de acción
Orlistat, Sibutramina	Control de peso
Ácido ursodesoxicólico, N-Acetilcisteína, Vitamina E y C, Pentoxifilina, Betaína, Silimarina	Estrés oxidativo-Radicales libres Vías mediadas por citocinas: TNF alfa; IL-6, TGF Beta
Hipolipemiantes: Estatinas, fibratos, ezetimibe	Ácidos grasos libres y radicales libres
Análogos GLP-1: exenatide, liraglutide	Control glucémico
Ácido obetocólico	Resistencia a la insulina, Receptor Farsenoide X (FRX), lipogénesis
Inhibidores de la ECA y ARA II	Fibrogénesis

## CONCLUSIONES

A nivel mundial, es importante reconocer que las enfermedades hepáticas crónicas son un problema de salud que va en aumento y que produce altos costos para los sistemas de salud; en especial, la EHGNA se ha situado como una enfermedad emergente que va en ascenso. Esta EHGNA tiene un espectro amplio y su evolución no siempre es benigna, ya que puede cursar desde esteatosis simple a esteatohepatitis-cirrosis-HCC. Los avances de los aspectos fisiopatológicos han abierto campos de investigación para la terapéutica, siendo importante señalar la resistencia a la insulina, la dinámica de lípidos hepáticos y la cascada de varias moléculas como los principales efectores de EHGNA. El ejercicio y la reducción de peso se han descrito como bases de la terapéutica. Es importante recalcar que esta enfermedad tiene impacto en mortalidad secundaria a causas hepáticas y no hepáticas (enfermedades cardiovasculares).

## REFERENCIAS

1. Kwak M, Donghee K. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. Korean J Intern Med 2018;33:64-74.
2. Méndez N, Gutierrez Y, Chávez N et al. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales. Rev Gastroenterol Mex 2010;2(75):143-148.

3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2018; 67(1).
4. Perumpail B, Khan M, Yoo E et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017;23(47):8263-8276.
5. Younossi ZM et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64: 73-84.
6. 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;178:38-45.
7. Carroll JF et al. Impact of race/ethnicity on the relationship between visceral fat and inflammatory biomarkers. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1420-1427.
8. Younossi Z, Anstee Q, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2018;15:11-20.
9. Fleischman MW, Budoff M, Zeb I et al. NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *World J. Gastroenterol* 2014;20:4987-4993.
10. Feijo SG et al. The spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients: Prevalence and associate risk factors. *Acta Cir. Bras.* 2013;28:788-793.
11. Younossi Z M et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:319-327.
12. Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C et al. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism* 2013;62:352-360.
13. Cholankeril G, Patel R, Khurana S et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. *World J Hepatol* 2017;9(11):533-543.
14. White DL, Kanwal F, El-Serag. Association between nonal- coholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1342-1359.
15. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-131.
16. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA* 2015;313:2263-2273.
17. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.

18. Rafiq N, Bai C, Fang Y et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234-238.
19. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
20. Bugianesi E, Leone N, Vanni E et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-140.
21. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547-555.
22. Alavi M, Janjua N, Chong M et al. Contribution of alcohol use disorder to decompensated cirrhosis among people with hepatitis C: An international study. *J Hepatol* 2018;68:393-401.
23. Hart C, Morrison D, Batty G et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: Analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ* 2010;340:c1240.
24. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:262-265.
25. Stepanova M, Rafiq N, Makhlouf H et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013;58:3017-3023.
26. Marengo A, Jouness R, Bugianesi E. Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Clin Liver Dis* 2016;20(2):313-324.
27. Angulo P, Farrell GC, McCullough AJ et al. The natural history of NAFLD In: Non-alcoholic fatty liver disease: A practical guide. London: Wiley Black- well Press; 2013: 37-45.
28. Söderberg C, Stål P, Askling J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
29. Singh S, Allen AM, Wang Z et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired- biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-54.
30. McPherson S, Hardy T, Henderson E et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-1155.
31. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43: 682-689.
32. Wesolowski S, Kasmi K, Jonscher K et al. Developmental origins of NAFLD: A womb with a clue. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2017;14:81-96.
33. Heerwagen MJ, Miller M, Barbour L et al. Maternal obesity and fetal metabolic programming: A fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299:R711-R722.

34. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359:61-73.
35. Anderson EL et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015;10: e0140908.
36. Goyal NP y Schwimmer JB. The progression and natural history of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20:325-338.
37. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004;305:1733-1736.
38. Dabelea D, Crume T. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes* 2011;60:1849-1855.
39. Boyle KE et al. Mesenchymal stem cells from infants born to obese mothers exhibit greater potential for adipogenesis: The healthy start BabyBUMP project. *Diabetes* 2016;65:647-659.
40. Brumbaugh DE et al. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr.* 2013;162:930-936.
41. Frias AE et al. Maternal high-fat diet disturbs uteroplacental hemodynamics and increases the frequency of stillbirth in a nonhuman primate model of excess nutrition. *Endocrinology* 2011;152:2456-2464.
42. Li HP, Chen X y Li MQ. Gestational diabetes induces chronic hypoxia stress and excessive inflammatory response in murine placenta. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:650-659.
43. Taricco E et al. Effects of gestational diabetes on fetal oxygen and glucose levels in vivo. *BJOG* 2009;116:1729-1735.
44. Manne V, Handa P, Kowdley K. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018;22:23-27.
45. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:555-63.
46. Angulo P. NAFLD, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology* 2006;130:1848-52.
47. Berg AH, Combs TP, Du X et al. The adipocyte-secreted protein ACRP30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
48. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2014;15:6184-223.
49. Cao Q, Mak KM, Ren C et al. Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells: Respective roles of the JAK/STAT and JAK-mediated H2O2-dependent MAPK pathways. *J Biol Chem* 2004;279:4292-304.
50. Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(3):343-68.

51. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(4):81-7.
52. Basanroglu M, Basanroglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015;4(2):109-16.
53. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:5.
54. Tsai E, Lee T. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, including noninvasive biomarkers and transient elastography; *Clin liver dis* 2018;22:73-92.
55. Ratiu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-384.
56. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082-1090.
57. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K et al. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alphatocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1667-1672.
58. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. *Intern Med J* 2007;37:229-235.
59. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: Results from the Welcome\* study. *Hepatology* 2014;60:1211-1221.

# TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LA OBESIDAD

Dr. Eduardo Prado Orozco

Presidente de la Asociación Mexicana de Cirugía del Aparato Digestivo, A.C.

Jefe del Servicio de Endoscopia

Hospital General Dr. Eduardo Vazquez Navarro "Puebla Sur"

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define obesidad como “una condición de acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo, que puede afectar la salud” (1). Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos definen obesidad como aquella condición con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de  $30 \text{ kg/m}^2$ , y obesidad mórbida como aquella con un IMC igual o mayor a  $40 \text{ kg/m}^2$ , con o sin morbilidades. Es una enfermedad compleja y multifactorial que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. Además, la obesidad limita considerablemente la calidad de vida de quien la padece y las comorbilidades son frecuentes y severas. El tratamiento hasta hace algunos años se basaba en modificaciones en el estilo de vida (ejercicio, dietas), terapias farmacológicas y tratamiento quirúrgico. La cirugía bariátrica produce una pérdida de peso mucho mayor y duradera que la conseguida con los mejores tratamientos no quirúrgicos (2). Esto mejora considerablemente la calidad de vida de los pacientes y además se ha visto que se llegan a controlar e incluso a resolver en algunos casos comorbilidades como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, lo que ha llevado a algunos autores a definir esta cirugía como “cirugía metabólica”.

En 1991, los NIH determinan que el IMC es la base para realizar tratamiento quirúrgico de la obesidad severa y refiere que los candidatos son aquellos con IMC superior a  $40 \text{ kg/m}^2$  con o sin comorbilidades, o aquellos con IMC entre  $35$  y  $40 \text{ kg/m}^2$  con comorbilidades que limiten la calidad de vida. El tratamiento de esta condición médica debe ser llevado a cabo por equipos multidisciplinarios con acceso a tratamiento médico, endoscópico, quirúrgico, psiquiátrico y nutricional. En México existe un grave problema epidemiológico asociado a la obesidad. De 1980 a la fecha, la prevalencia de obesidad se ha triplicado. Con base en datos del Instituto Nacional de Salud Pública, para la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006, 39.5% de los adultos tenía sobrepeso y otro 31.7% tenía obesidad (3). Como ya se mencionó, desde hace algunas décadas se llegó a la conclusión de que el tratamiento quirúrgico era el que mejores resultados daba cuando se cumplen los requisitos ya establecidos. Las cirugías bariátricas más comunes son la derivación gastrointestinal con

Y-Roux larga (bypass gástrico), la colocación de bandas gástricas ajustables (cada vez en menor cantidad e incluso ya prohibidas en algunos países), y la manga gástrica, que conllevan pérdidas de exceso de peso de 62-74%, 33-34% y 51-70%, respectivamente. Sin embargo, la cirugía bariátrica es costosa, y como se lleva a cabo en pacientes de alto riesgo quirúrgico, presenta cifras no despreciables de morbilidad (10 a 17%) y mortalidad. El tratamiento quirúrgico es muy costoso (y no es cubierto por la mayoría de las compañías de seguros ni en Estados Unidos ni en México), y el número de pacientes candidatos es muy superior al número de procedimientos y cirujanos que los pueden realizar. En EU se calcula que para 2017, sólo uno de cada 400 pacientes con obesidad grado III será llevado a cirugía.

Esto ha hecho que las alternativas endoscópicas sean vistas como una opción viable para la atención de este tipo de pacientes. En 2011, la Asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) y la Sociedad de Cirugía Metabólica y Cirugía Bariátrica (ASMBS) publicaron en forma conjunta un artículo de opinión con la intención de proveer una vía de acceso ordenada a las terapias endoscópicas bariátricas al campo clínico, así como ir incorporando las innovaciones endoscópicas en este campo con seguridad y eficacia (4).

El tratamiento endoscópico de la obesidad (TEO) emerge como una alternativa más efectiva que las modificaciones en el estilo de vida y la terapia farmacológica (solos o combinados) y como una alternativa viable a los tratamientos quirúrgicos, fijándose como meta ser efectivos, más sencillos y fáciles de llevar a cabo, pero con menos costos y menor morbilidad y mortalidad asociada (5). El TEO ofrecerá en algunas ocasiones, además, la ventaja de ser reversible, de que se puede repetir en varias ocasiones y que es costo/efecto adecuado (6). El TEO siempre deberá considerarse sólo si es asociado a cambios en el estilo de vida y como parte de un programa integral de manejo, llevado a cabo por un equipo multidisciplinario.

El tratamiento endoscópico de la obesidad se deberá considerar cuando:

- Exista incapacidad de para perder peso, o para mantener la pérdida de peso inicialmente alcanzada.
- Existan los criterios de IMC y comorbilidades como en aquellos que son candidatos a tratamiento quirúrgico.
- Pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico, pero con grandes excesos de peso y riesgos quirúrgicos muy altos (como terapia puente).

## EVALUACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

En condiciones ideales, primero se debería intentar que el paciente bajara de peso (y no recuperara ese peso) con cambios en la alimentación instruidos, registrados y con seguimiento por un especialista en nutrición, aumento en la actividad física y cam-

bios de conducta. Si lo anterior no resulta, entonces se considera candidato a una intervención endoscópica o quirúrgica. El paciente deberá estar enterado, entender y aceptar que una vez que se realice el tratamiento endoscópico, deberá persistir y ser constante en las medidas de salud que se le indiquen en cuanto a dieta, ejercicio y hábitos sanos. Una vez que se considera candidato al procedimiento, se debe realizar una historia clínica completa que incluya intentos previos de pérdida de peso, cómo fueron y qué resultados se obtuvieron; examen físico completo; búsqueda de enfermedades asociadas a obesidad (ej., diabetes, hipertensión arterial), y evaluación del grado de compromiso para adquirir y mantener cambios en el estilo de vida. Se debe hacer una historia nutricional donde se asiente la forma de comer del paciente, patrones de alimentación y que se aproveche para instruirlo en la dieta que llevará después del procedimiento. Pacientes con historia de abuso de sustancias prohibidas, desórdenes específicos de alimentación por DSM 4 o 5, o enfermedades mentales, deberán ser evaluados por psiquiatría o psicología (o ambas).

Además, se deberán obtener los exámenes de laboratorio propios de cualquier evaluación preoperatoria, incluyendo perfil de lípidos, dinámica de hierro y los que sugiera la evaluación nutricional. Pruebas de otro tipo, como cardiopulmonar, endocrinológica, estudios de sueño o respiración, se deberán considerar si la situación clínica lo sugiere y para disminuir el riesgo del procedimiento endoscópico.

## EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TEO

Posterior a la implantación de cualquier dispositivo para TEO, durante su permanencia y posterior a su extracción (si aplica), es extremadamente importante que el paciente continúe en un estrecho seguimiento por el endoscopista, el especialista en nutrición y en general por todo el grupo involucrado para asegurar que el paciente aplica las recomendaciones de alimentación, actividad física y cambios en el estilo de vida. Reafirmar estas conductas y tratar de sentar las bases para que una vez que se retire el dispositivo el paciente no vuelva a ganar peso. También se deberán buscar signos de complicaciones asociadas al dispositivo, al estado general del paciente o los cambios nutricionales. Si se detecta cualquier complicación, deberá ser tratada como corresponda.

## EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LA OBESIDAD

Los procedimientos para TEO disponibles en la actualidad pueden ser divididos entre aquellos que se realizan en o sobre el estómago, y aquellos dirigidos a actuar en el intestino delgado. Los procedimientos dirigidos al estómago son los balones intragástricos, otros dispositivos destinados a ocupar espacio, la terapia de aspiración (o drenaje), la inyección de toxina botulínica, y la gastroplastía y otros métodos que incluyen sutura intragástrica. Actuando en el intestino tenemos a la derivación con funda de teflón, el remodelamiento de la superficie duodenal y las anastomosis con

prótesis para crear cortocircuitos que producen malabsorción, similares al bypass gástrico. Varios de estos procedimientos aún se encuentran en fase de desarrollo y perfeccionamiento, y a la fecha sólo los siguientes están aprobados por la FDA para su uso en pacientes: balón Orbera, balón ReShape, sistema de balón Obalon, sistema de aspiración gástrica y la gastroplastía con endoscopio con el sistema Apollo. Vale la pena mencionar que ninguno de estos procedimientos es cubierto por las compañías de seguros en EU. Como ya se mencionó, el TEO surge como alternativa e intenta situarse, en cuanto a efectividad, por arriba de los cambios de alimentación, estilo de vida y actividad física y por debajo de la cirugía, ofreciendo las ventajas ya descritas sobre ésta (costos, reversibilidad, menor riesgo, entre otros).

## BALONES INTRAGÁSTRICOS

Los balones tienen un principio muy simple. Al ocupar una buena parte de la cámara gástrica, producen saciedad temprana. La idea es que mientras se mantienen colocados (generalmente por 6 meses), el paciente sea instruido y cambie su forma de alimentarse, comiendo porciones más pequeñas y de alimentos más sanos. Previo a la colocación, durante su estancia y una vez retirado, el paciente debe permanecer en un programa con la idea de tener apoyo nutricional, de ejercicio físico y asesoría en cambios en su estilo de vida. Sus principales ventajas son el costo (comparado con el de la cirugía), la reversibilidad, el que se pueden colocar varias veces en el tiempo, y que su colocación tiene una menor morbilidad y mortalidad que la de los procedimientos quirúrgicos. Infortunadamente, la recuperación del peso perdido es muy frecuente. El balón Garren-Edwards fue el primero en utilizarse en EU en 1985. Los efectos adversos eran frecuentes e incluían migración del balón, necesidad de retiro quirúrgico y otros. Varios estudios comparando este balón con sujetos en grupos controles fallaron en demostrar su eficacia, por lo que fue retirado del mercado (7).

## BALÓN ORBERA (APOLLO ENDOSURGERY)

Éste es el balón más utilizado en el mundo hasta la actualidad. Es un balón esférico, elástico, hecho de silicona (figura 1), y se llena con 500 a 700 ml de líquido teñido con algún colorante (generalmente azul de metileno) para que, si llega a perforarse, el paciente lo note y acuda para su retiro. También se puede llenar con aire, pero aunque esto disminuye las molestias asociadas posteriores a su colocación, no se recomienda porque disminuye su efectividad y no es posible determinar si se desinfla antes de tiempo. Se utiliza en individuos con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. Se implanta y se retira endoscópicamente. Se recomienda que el balón permanezca colocado por un máximo de 6 meses. Despues de colocado, generalmente el paciente tiene náusea, vómito y dolor abdominal en las primeras horas, por lo que requiere medicamentos para estas molestias, que en las primeras 72 horas pueden ser muy intensas. En este periodo se debe tener cuidado en mantener la hidratación del paciente. Al final de este breve

tiempo de adaptación, las molestias son mínimas o no existen. Aunque pueden presentarse otros efectos adversos como dispepsia, eructos, gastritis, esofagitis, úlcera gástrica, entre los más comunes. La migración del balón puede llegar a 1.4%. La perforación gástrica es un fenómeno muy infrecuente, pero grave, se ve en menos de 1%. En cuanto a sus resultados, recientemente se revisaron en un metaanálisis que incluyó 17 estudios y 1,638 pacientes. El porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) a 12 meses fue de 25.44% (CI 95%, 21.47-29.4). Cuando se comparó a los pacientes con Orbera contra un grupo control, el %EPP fue 26% mejor en aquellos con el balón (CI 95% 15.6-38.2) (6). En general, la pérdida estimada de peso anda alrededor de 17 Kg. En una reciente revisión se menciona que el balón Orbera, más ejercicio y dieta, hizo que los pacientes perdieran 14.4 Kg, contra 5.1 kilos en aquellos con sólo dieta y ejercicio. Así, 80% del peso que se pierde, se pierde en los primeros 3 meses. El porcentaje de peso perdido que se mantiene a 12 meses del retiro del balón es del orden de 50% (7). Se ha visto que estas cifras de disminución de peso son suficientes para tener un impacto y disminuir el efecto de las comorbilidades asociadas a la obesidad incluyendo el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y la esteatosis hepática. El retiro anticipado del balón es de aproximadamente 7%. Una vez que se ha retirado, si se planea llevar al paciente a tratamiento quirúrgico (terapia puente), se recomienda un periodo de por lo menos un mes para que la mucosa gástrica se recupere y sea de grosor normal. Si se planea colocar un nuevo balón Orbera, también se recomienda un mes sin balón. Cuando se coloca un segundo balón, la pérdida de peso es de aproximadamente otros 12 kilogramos.

Figura 1



## BALÓN RESHAPE DUO (RESHAPE MEDICAL)

Éste es un dispositivo de balón doble, esféricos, elásticos, de silicona, con ambos balones sujetos entre sí por un tubo flexible. Cada balón se infla y desinfla en forma independiente. Cada balón se llena con 375 a 450 mL de solución con azul de metileno. Se coloca y se retira endoscópicamente y también se recomienda que permanezcan colocados un máximo de 6 meses. La configuración de los balones (según el fabricante) mejora la tolerancia, disminuye los efectos adversos y aumenta su efectividad, aunque los resultados publicados son similares en cuanto a efectividad comparado con otros balones disponibles.

## BALÓN OBALON (OBALON THERAPEUTICS)

Se trata de un sistema donde en un periodo corto se ingieren 3 balones (0, 1 mes y al 2.o mes), cada uno con capacidad de 250 ml, que vienen en forma de una cápsula que se ingiere, y una vez en el estómago, se inflan con una combinación de nitrógeno. Se utilizan en individuos con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. Se retiran a los 6 meses con endoscopia. Una de sus principales ventajas radica en que no se requiere de un estudio endoscópico para su colocación.

## OTROS BALONES

Existen actualmente otros balones que intentan ofrecer algunas ventajas como el balón Heliosphere Bag (Helioscope Medical Impants), que es un balón que se llena con 550 ml de aire y que supuestamente produce menos molestias. El Spatz Adjustable Gastric Balón (Spatz FGIA), que es un balón de silicona unido a un catéter por donde se puede llenar o vaciar con hasta 800 ml, y que como es ajustable puede permanecer colocado hasta 12 meses. Se han reportado con este balón %EPP de alrededor de 55%, con pérdida de peso total de alrededor de 14 kg. El balón Elipse (Allurion Technologies), que aún está bajo revisión por la FDA, se ingiere y en un aproximado de 4 meses se degrada, desinfla y pasa en forma espontánea evitando la necesidad de endoscopia en su colocación y en su retiro. Con este balón se ha encontrado un %EPP de 37.2% y una pérdida de peso de alrededor de 10 kilogramos.

## TERAPIA DE ASPIRACIÓN

La terapia de aspiración es una nueva forma de TEO que permite al paciente deshacerse de una parte de la comida ingerida, mediante la utilización de un tubo de gastrostomía modificado, que se coloca endoscópicamente en forma similar a la gastrostomía endoscópica. El tubo es hecho de silicona, y dos semanas después de su colocación, se recorta la porción externa dejando un solo botón (puerto) sobre la piel. Este puerto tiene una válvula, a la que una vez que el paciente ha terminado de comer, se le ajusta un dispositivo que incluye un reservorio de agua y un sistema

operado por baterías que aspira parte del contenido gástrico. Luego infunde al estómago el agua del reservorio y ayuda a aspirar aún más su contenido (Aspire Assist Device by Aspire Bariatrics). El procedimiento se realiza después de 20 minutos de consumida la comida y toma alrededor de 10 minutos. Se calcula que típicamente se remueve un tercio de la comida ingerida. Con este sistema se ha reportado hasta 32% de %EPP a 52 semanas. El sistema no se debe utilizar como medida única y el paciente debe estar en un programa de asesoría dietética, de actividad física y de cambios en el estilo de vida (8).

### GASTROPLASTÍA (MANGA) ENDOSCÓPICA (GE)

La GE es una técnica transoral de sutura intragástrica que tiene como finalidad disminuir la capacidad gástrica, reduciendo el volumen del estómago mediante la creación de una manga gástrica similar, pero no idéntica a la realizada con cirugía. Esto se consigue colocando una serie de suturas que toman el espesor completo de la pared gástrica y que van desde el antro y hasta la unión gastroesofágica. Las suturas se colocan utilizando un sistema de sutura que se coloca sobre el endoscopio (Overstich Apollo Endosurgery). Las suturas se colocan ayudados por un dispositivo con forma de resorte (Helix device) que toma la mucosa y la pared gástrica y la retrae para que se coloque la sutura. Se requiere un endoscopio de doble canal para esta técnica. Con esta técnica se han reportado pérdidas de %EPP de 30 a 40% a 6 meses, y pérdidas de peso total de hasta más de 20 kilos a 12-18 meses (9).

### REGULACIÓN DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO (INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA)

La toxina botulínica A (TBA) inhibe la liberación de acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular. Se supone que esto retrasa el vaciamiento gástrico e inhibe la secreción de grelina (hormona liberada en el fondo gástrico y que estimula potente mente el apetito). Cuando la TBA se inyecta en el fondo y en el antro, se obtienen mejores resultados que cuando sólo se inyecta en el antro. Foschi y colaboradores condujeron un estudio aleatorizado y controlado, doble ciego y demostraron un vaciamiento gástrico prolongado y pérdida de peso en los sujetos tratados ( $11 \pm 1.09$  kg vs.  $5.7 \pm 1.1$  kg,  $p < 0.001$ ) a 8 semanas del tratamiento. Sin embargo, un estudio aleatorizado contra placebo realizado por Topazian y colaboradores (60 pacientes) con un seguimiento mayor (6 meses) demostró que aunque había un retraso en el vaciamiento gástrico, no había saciedad temprana, no cambiaron los patrones de alimentación y no hubo pérdida de peso significativa. Vale la pena mencionar que en este último estudio, sólo se inyectó TBA en el antro gástrico (10).

## MÉTODOS QUE ACTÚAN SOBRE EL INTESTINO

### Derivación con funda de teflón

Estos dispositivos son fundas de teflón largas e impermeables. La Endobarrier (GI dynamics) se libera en el bulbo duodenal donde se fija gracias a una corona expandible de nitinol (figura 2). Tiene 65 cm de longitud y crea una barrera que impide que el alimento entre en contacto con la primera porción del intestino. Esto actúa de varias maneras. Se reduce la superficie de absorción, se impide que el alimento se combine con las sales biliares y jugo pancreático (hasta el yeyuno medio) y se cambia la respuesta hormonal disminuyendo la absorción aún más. Este dispositivo generalmente se deja colocado por 12 meses. El %EPP va de 12 a 22% en 12 semanas, y llega hasta e 47% en 52 semanas. Cuando se revisan estudios contra controles, el Endobarrier tiene un %EPP de 9% (12 semanas) y hasta 17% (24 semanas) arriba de los controles. La incidencia de retiro temprano o antes de lo deseado llega hasta 18%, y se han reportado algunas complicaciones graves, como perforación esofágica (al momento del retiro), abscesos hepáticos y colangitis (11). Al igual que otros dispositivos para el TEO, se debe ingresar al paciente a un programa multidisciplinario en donde tenga consejo y soporte nutricional, terapia física y ayuda para conseguir cambios sostenidos en su estilo de vida.

Existe otro dispositivo que se libera justo arriba de la unión esofagogástrica (Gastro-duodenajejunal bypass sleeve by Valen Tx), que mide 120 cm y traslada el alimento desde el esófago y hasta el yeyuno medio. Este dispositivo intenta tener la misma función que la derivación gástrica tipo By pass. Por el momento, se coloca con una combinación de endoscopia y cirugía laparoscópica, pero ya hay un dispositivo que sólo requiere colocación endoscópica en fase de prueba.

Firgura 2



## OTROS MÉTODOS QUE ACTÚAN SOBRE EL INTESTINO

Actualmente, existe un dispositivo que mediante el uso de ablación por radiofrecuencia, previa elevación de la mucosa mediante inyección de soluciones sobre la submucosa, tiene como meta cambiar la superficie mucosa del duodeno (Duodenal mucosal resurfacing by Fractil laboratories). La meta de este método es modificar la respuesta hormonal que se produce cuando el alimento entra en contacto con la mucosa duodenal. Al cambiar dicha respuesta, se induce cierto grado de malabsorción y se consigue disminuir de peso. Además, se crea cierto engrosamiento con la disminución consiguiente de la luz duodenal, produciendo a su vez retraso en el vaciamiento gástrico y saciedad más temprana. Los cambios hormonales sobre incretina y otros hacen que este procedimiento hipotéticamente mejore el control de pacientes con diabetes tipo 2, incluso en aquellos que no tienen sobrepeso. Su eficacia aún está por determinarse.

Otro método en desarrollo son las anastomosis formadas por compresión, sin cirugía, mediante magnetos autoensamblados, colocados por endoscopia. Mediante este método, se colocan dos anillos de magnetos, uno en el estómago y el otro en el segmento de intestino a anastomosar. Por las cargas de los magnetos, ambos anillos se fijan fuertemente y se establece una zona de isquemia entre ellos, que finalmente termina por producir una fistula o anastomosis gastroduodenal, o gastroyeyunal con el efecto de malabsorción resultante por el territorio intestinal que no entra en contacto con el alimento, los cambios hormonales por no pasar por el duodeno, y el que el alimento y las sales biliares y jugos pancreáticos entren en contacto hasta el yeyuno medio. El método aún se encuentra en evaluación.

## RESULTADO DEL TEO SOBRE LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A OBESIDAD

La obesidad está asociada a un gran número de enfermedades. Se ha reportado que con el balón Orbera el síndrome metabólico baja de 35% a 11.6% en 18 meses. La incidencia de diabetes tipo 2 de 32.6% a 21.3%, hipertrigliceridemia de 31.7% a 17.4% e hipertensión arterial sistémica de 44.9% a 34.8% (12). Otras condiciones médicas como la apnea del sueño, hipertensión pulmonar, esteatohepatitis no alcohólica, cardiopatía asociada a obesidad y otras, han mostrado consistentemente que mejoran cuando el paciente baja de peso. A mayor disminución, mayor mejoría. Esto se ha visto independientemente del método que se haya utilizado para bajar de peso, ya sea cirugía, dispositivos intragástricos, o los TEO que actúan sobre el intestino delgado.

## CONCLUSIONES

Como ya se mencionó, la obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial que limita considerablemente la calidad de vida de quien la padece. Las comorbilidades

son frecuentes y severas. El tratamiento quirúrgico de la obesidad ha demostrado que es muy superior a los cambios en la dieta, actividad física y cambios en el estilo de vida en cuanto a perder suficiente exceso de peso, y en mantener dicha pérdida en el tiempo. La disponibilidad de centros de atención quirúrgica es limitada y la cirugía es costosa y puede acarrear cifras considerables de morbilidad y mortalidad asociada. El tratamiento endoscópico de la obesidad (TEO) surge como una alternativa que se sitúa, en cuanto a costos y resultados, por arriba de los cambios en la dieta, actividad física y cambios en el estilo de vida, pero por abajo del tratamiento quirúrgico. El TEO puede ser utilizado como tratamiento directo de la obesidad o como puente entre el inicio del tratamiento de un paciente masivamente obeso o con comorbilidades serias, y el tratamiento quirúrgico definitivo. El TEO ofrece múltiples ventajas. En muchas ocasiones, es completamente reversible, se puede llevar a cabo varias veces, los costos y la morbilidad y mortalidad son menores cuando se compara con el tratamiento quirúrgico. Debido a lo anterior, es un tratamiento más accesible. Los TEO se pueden dividir entre los que actúan directamente sobre el estómago y los que actúan sobre el intestino. En los primeros destacan los balones gástricos, siendo el Orbera el más utilizado aún a nivel mundial. Actualmente, comienzan a utilizarse balones que ya no requieren de endoscopia para su implantación, y próximamente podríamos contar con balones seguros y efectivos que tampoco la requieran para su extracción. Nuevas terapias como la terapia de aspiración, la inyección de toxina botulínica A, y terapias de sutura peroral con el endoscopio están ya disponibles y siendo evaluadas a mediano y largo plazos. En cuanto a los TEO que actúan sobre el intestino, las fundas de teflón son las más utilizadas. Su efectividad también ha sido documentada. Otros métodos como el remodelamiento de la superficie duodenal y las anastomosis con imanes están en desarrollo o investigación.

Todos los pacientes sometidos a TEO deben ser tratados integralmente por un grupo multidisciplinario que incluya especialistas en nutrición, terapia física, terapia conductual, endoscopistas y cirujanos, además de otros especialistas que apliquen para ciertos casos. En todos los pacientes considerados o sometidos a TEO es de primordial importancia que el paciente entienda y acepte que el TEO es un complemento de los cambios en la dieta, actividad física y estilo de vida. Esto es de vital importancia para el éxito en el %EPP y que la pérdida de peso total sea lo más grande posible. Y sobre todo, para que una vez que el dispositivo utilizado sea retirado, el paciente no gane peso nuevamente. Todos los pacientes considerados para TEO deben ser evaluados rigurosamente previo al tratamiento para disminuir riesgos y para seleccionar el método más adecuado para cada paciente.

En todos aquellos pacientes que consiguen bajar de peso, se observa una mejoría clara en su calidad de vida y una disminución considerable en las comorbilidades que les aquejan.

El TEO es un área de la endoscopia que sigue en constante desarrollo. Se intenta tener métodos cada vez más baratos, disponibles, efectivos y seguros para poder tratar cada vez a un mayor número de pacientes con seguridad y eficacia.

## REFERENCIAS

1. WHO: Obesity, preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series. Switzerland: WHO, 2000.
2. Rodríguez E, Ungson G, Posadas LA et al. Indicaciones y selección de pacientes para cirugía bariátrica y metabólica. En: Vega Malagón J, Mayagoitia JC, Ramírez EJ et al. Editores. Tratado de Cirugía General 3<sup>a</sup> ed. Ciudad de México. Manual Moderno; 2017: 1891-6.
3. Vázquez-Reta JA, Prado E, Vázquez-Guerrero AL et al. Utilidad de la endoscopia en cirugía bariátrica. En: Vega Malagón J, Mayagoitia JC, Ramírez EJ et al. Editores. Tratado de Cirugía General 3<sup>a</sup> ed. Ciudad de México. Manual Moderno; 2017: 2150-6.
4. Ginsberg GC, Chand B, Cote GA et al. A pathway to endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc* 2011;74:943-53.
5. Sullivan S, Kumar N, Edmundowicz SA et al. ASGE position statement on endoscopic bariatric therapies in clinical practice. *Gastrointest Endosc* 2015;82(5):767-72.
6. Abu Dayyeh BK, Kumar N, Edmundowicz SA et al. ASGE bariatric endoscopy task force systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc* 2015;82(3):425-38.
7. Gaur S, Levy S, Mathus-Vliegen L et al. Balancing risk and reward: A critical review of the intragastric balloon for weight loss. *Gastrointest Endosc* 2015;81(6):1330-6.
8. Sullivan S, Stein R, Jonnalagadda S et al. Aspiration therapy leads to weight loss in obese subjects: A pilot study. *Gastroenterology* 2013;145:1245-52. e1-5.
9. Sharaiha RZ, Kedia P, Kumta N et al. Initial experience with endoscopic sleeve gastroplasty: Technical success and reproducibility in the bariatric population. *Endoscopy* 2015;47:164-6.
10. Behary J, Kumbhari V. Advances in the endoscopic management of obesity (Review article). *Gastroenterol Research and Practice* 2015;2015:1-9.
11. ASGE Status evaluation report. Endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):1073-85.
12. Crea N, Pata G, Della Casa D et al. Improvement of metabolic syndrome following intragastric balloon: 1 year follow-up analysis. *Obes Surg* 2009;19:1084-8.



# **INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES: ¿SON TAN MALOS COMO PARECE?**

Dr. Genaro Vázquez Elizondo

Escuela Nacional de Medicina - Tec de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

## **INTRODUCCIÓN**

Los inhibidores de bomba de protones son un grupo de fármacos de los más vendidos y utilizados en la práctica diaria (1). Desde que se demostró en 1984 que un benzimidazol sustituido (omeprazol) inhibía la bomba de H,K-ATPasa (2), reduciendo secreción ácida de la célula parietal, se han sintetizado múltiples de estos compuestos y han sido llevados a la práctica clínica; dentro de esta clase farmacológica, en la actualidad, se incluyen el omeprazol (1989), lansoprazol (1995), rabeprazol (1999), pantoprazol (2000), esomeprazol (2001), dexlansoprazol (2009) y levopantoprazol (2012).

Siendo empleados por períodos cortos, a dosis correctas y en las enfermedades adecuadas, los inhibidores de bomba de protones usualmente son seguros y bien tolerados (3). En la actualidad, existen indicaciones precisas para el uso a largo plazo de estos fármacos, las cuales están descritas en la tabla 1. A pesar de que, en general, son medicamentos relativamente seguros, existen cada vez más reportes en la literatura de efectos adversos derivados de su uso crónico; no obstante, la mayoría de estos reportes son de tipo asociación, lo que impide obtener conclusiones claras. En las siguientes secciones discutiremos los efectos adversos reportados más comunes, así como un análisis crítico y pragmático de los reportes con mayor consistencia y fortaleza metodológica.

## **EL USO Y ABUSO DE LOS INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES**

Los IBP son en la actualidad los mejores medicamentos antisecretores en el mercado (3). Aunque su uso por corto plazo es, en general, seguro y bien tolerado (1, 3-7), existen algunos efectos adversos conocidos, entre ellos la cefalea, la náusea, el dolor abdominal, flatulencia y diarrea (8, 9). Sin embargo, una gran proporción de los IBP prescritos (y empleados por pacientes sin prescripción) son empleados por períodos prolongados y a dosis altas (3, 10, 11). Este fenómeno ha llevado a cuestionar sobre los riesgos del uso crónico de estos medicamentos, especialmente debido a su frecuente uso en adultos mayores, donde generalmente se aprecia un fenómeno de

polifarmacia (12). Ante este paradigma, en 2017, Freedberg et al. firmaron una publicación emitiendo recomendaciones para las indicaciones más comunes de estos fármacos: a) el tratamiento de la enfermedad por reflujo; b) el manejo del esófago de Barrett, y c) la profilaxis del sangrado inducido por antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Estas recomendaciones de “buena práctica” son útiles para guiar el uso crónico de IBP, las cuales se pueden apreciar en la tabla 2.

## ANALIZANDO LA EVIDENCIA: DE LA ASOCIACIÓN A LA CAUSALIDAD

Dado que la mayoría de los estudios en relación con los IBP son de tipo observacional o de asociación, resulta esencial hacer una distinción clara entre una “asociación” y una “causalidad” en los estudios observados. Muchos de los estudios publicados a propósito de los efectos adversos de los IBP son observacionales y han desencadenado “falsas alarmas” que han propiciado reportes sensacionalistas en las noticias y finalmente en los pacientes (13). Si bien una gran proporción de usuarios de IBP no tiene una indicación médica, este tipo de fenómenos pueden causar un problema mayor; la suspensión de la ingesta de IBP en aquellos que tienen una condición que lo amerite, propiciando complicaciones relacionadas con la enfermedad de base. En contraparte, cuando las publicaciones muestran una asociación con un adecuado diseño metodológico y adecuados criterios, podría advertir de un desenlace clínico no deseado resultando en el beneficio del paciente (1, 3, 7, 11, 12). Es así que el clínico se encuentra con la obligación de prescribir el IBP en las indicaciones adecuadas, pero también de analizar la literatura médica, realizando un análisis crítico, para lo cual los criterios de Hill son particularmente útiles. Éstos fueron publicados en 1965 por sir Austin Bradford Hill (tabla 3). En la tabla 3 se da una pequeña explicación de la aplicación de cada uno de estos 9 criterios, aunque se considera que los más relevantes de ellos son: i) la fuerza de asociación; ii) la plausibilidad biológica; iii) la consistencia, y iv) la temporalidad (14). Pueden ser resumidos e ilustrados de esta forma:

- I. Fuerza de asociación: en general, entre mayor es la fuerza de asociación, es menos probable que exista un sesgo o un confundidor. Este punto es diferente cuando un estudio reporta significancia estadística en poblaciones grandes; típicamente, razones estadísticas (momios o cociente de riesgo)  $<2$  implican la presencia de confundidores no medidos y, por tanto, un mal parámetro de causalidad (14).
- II. Plausibilidad biológica: los efectos observados deben tener una explicación dentro de la homeostasia corporal. En el caso de los IBP, se estima que, aunque no causan directamente los efectos descritos, pueden ser clasificados en tres bloques: a) efectos resultantes de una disminución del ácido gástrico; b) inhibición de las bombas de protones localizadas en otros órganos, y c) cambios en la farmacodinamia de medicamentos que condicionan compuestos que afectan el metabolismo mineral (14).

- III. Consistencia: infiere que los resultados de diferentes poblaciones deben ser consistentes entre las magnitudes encontradas y, entre mayor heterogeneidad entre estudios, menor probabilidad de causalidad. Una consideración especial deberá tenerse al momento de interpretar los metaanálisis, ya que los estudios epidemiológicos no suelen requerir pre-registro. Esto lleva a que aquellos estudios con resultados negativos no sean publicados y, por tanto, no estar disponibles para realizar el análisis agrupado (15), lo que conlleva a un sesgo significativo y representa una limitante importante.
- IV. Temporalidad: para esta característica, es indispensable que la exposición al fármaco ocurra antes de la presentación del efecto adverso. En ocasiones, el efecto adverso no es sencillo de separar de la fecha de exposición, pudiendo no corresponder las fechas reportadas en el estudio con el inicio de la complicación putativa (15). Ejemplos claros de este punto son la presencia de demencia degenerativa u osteoporosis, que tienen cuadros prodrómicos, que varían de meses a años antes de ser clínicamente reconocidos (14, 16).

**Tabla 1. Indicaciones para el uso crónico de inhibidores de bomba de protones**

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Curación de esofagitis erosiva
- Mantenimiento de esofagitis erosiva curada
Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales
Tratamiento y profilaxis de úlceras inducidas por AINE
Tratamiento de infección por Helicobacter pylori en combinación con antibióticos
Manejo de estados hipersecretores patológicos (ej. Síndrome de Zollinger-Ellison)

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; traducido de Nehra A et al. (17).

**Tabla 2. Recomendaciones de buena práctica clínica en el uso de IBP**

-	<b>Recomendación</b>
1.	Los pacientes con ERGE y complicaciones relacionadas con el ácido (esofagitis erosiva) deben tomar un IBP por un periodo corto para curación y de largo plazo para control de síntomas.
2.	Los pacientes que cursan con ERGE no complicada que responden a IBP por un periodo corto deben subsecuentemente intentar suspender o reducir su uso. En aquellos pacientes que no pueden lograr esto, se sugiere realizar una pHmetría con impedancia ambulatoria antes de considerar su empleo vitalicio, buscando discriminar entre pacientes que tienen un trastorno asociado a la ERGE o un trastorno funcional. Los mejores candidatos para esta estrategia son aquellos con síntomas atípicos o aquellos que no tienen una predisposición a la ERGE (obesidad central, hernia hiatal).
3.	Los pacientes con esófago de Barrett y ERGE sintomática deberán tomar IBP de forma vitalicia.
4.	Los pacientes con esófago de Barrett y ERGE asintomática podrían emplear IBP de forma vitalicia.
5.	Los pacientes con alto riesgo de úlcera péptica por AINE deben tomar un IBP si continúan tomando AINE.
6.	La dosis en el uso crónico del IBP deberá ser reevaluada periódicamente con la finalidad que se emplee la dosis más baja para manejar la condición de base.
7.	Los usuarios crónicos de IBP no deberían emplear rutinariamente probióticos para prevenir infección.
8.	Los usuarios crónicos de IBP no deberían rutinariamente incrementar su ingesta de calcio, vitamina B12 o magnesio más allá de las Dosis Diarias Recomendadas (RDA por sus siglas en inglés).
9.	Los usuarios crónicos de IBP no deberían ser rutinariamente monitorizados en su densidad mineral ósea, creatinina o magnesio o Vitamina B12.
10.	No se recomienda seleccionar formulaciones específicas de IBP para evitar riesgos potenciales.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos, IBP: inhibidor de bomba de protones; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico. Tomado y adaptado de Freedberg et al. (6).

**Tabla 3. Criterios de Hill**

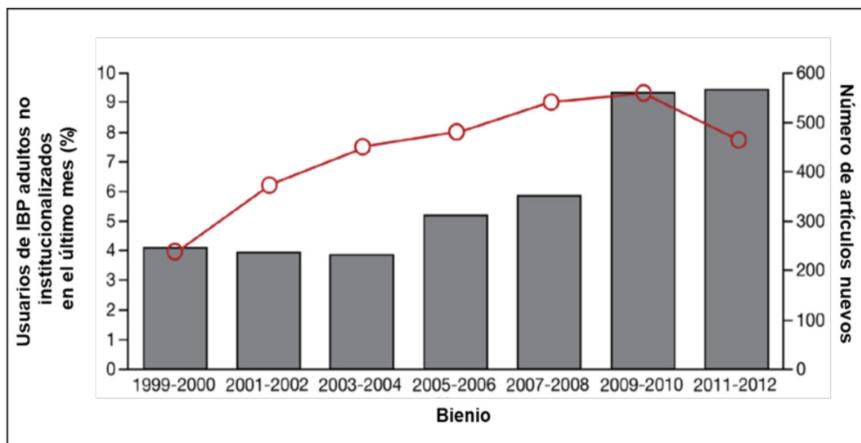
Criterio	Pregunta	Explicación
Fuerza de la asociación	¿Es la asociación de alta magnitud?	Efectos de mayor tamaño son menos propensos al efecto del azar o los confusores
Plausibilidad biológica	¿Existe una base teórica y racional para la asociación propuesta?	
Temporalidad	¿El uso de los IBP precede al desenlace clínico descrito?	La exposición deberá ocurrir <i>antes</i> del evento
Consistencia	¿Son los hallazgos reproducibles?	Los resultados de estudios en diferentes poblaciones deberían ser similares
Gradiente biológico	¿Existe una relación directa entre la dosis o la duración del uso del IBP y el desenlace clínico?	La fuerza de la asociación deberá correlacionar con la intensidad de la exposición
Coherencia	¿Son los hallazgos reproducibles?	La presencia de la asociación no debe directamente contradecir la evidencia preexistente
Analogía	¿Existe alguna asociación similar a otros juicios de causalidad?	Exposiciones similares deberían haber causado procesos patológicos similares
Especificidad	¿Es el desenlace clínico predicho basado solamente en la exposición a los IBP?	No existen otros factores que podrían explicar la asociación encontrada
Experimentación	¿Están basados en experimentos los datos reportados?	Existencia de estudios que demuestren la asociación

Traducido y adaptado de Vaezi M et al. (1) y Targownik et al. (14).

## EFFECTOS ADVERSOS REPORTADOS CON LOS IBP

Las publicaciones que han reportado efectos adversos del uso crónico de los IBP han presentado un incremento en paralelo al consumo de los IBP reportado en los países industrializados (3). La figura 1 muestra la relación de consumidores de IBP (línea roja) en relación con las publicaciones por bienio. Sin embargo, la mayoría de los efectos de mayor relevancia tienen un grado de evidencia baja y un impacto clínico bajo. En la tabla 4, adaptada de la publicación de Freedberg et al. (6), se resumen las limitaciones de las publicaciones en relación con los efectos adversos reportados; la tabla 5 muestra algunas otras anomalías observadas con su respectivo grado de evidencia. A pesar de lo extenso de esta evidencia, debido a la naturaleza multifactorial y a la no directa relación del IBP en los diferentes efectos, las relaciones entre el uso del IBP y los desenlaces clínicos adversos son modestos (1). La tabla 6, tomada de las publicaciones de Vaezi et al. (1) y Freedberg et al. (6), resumen el impacto clínico de las asociaciones mostradas. Es importante señalar que esta tabla no asume la existencia de un efecto adverso asociado al uso del IBP, sino que muestra la *magnitud* de los potenciales efectos adversos.

Figura 1. Relación entre usuarios de IBP y publicaciones reportando efectos adversos



Tomado y traducido de Freedberg et al. (6).

**Tabla 4. Resumen de la evidencia de los potenciales efectos adversos asociados a los IBP**

Efecto adverso potencial	Tipo de estudios	Amenazas para la validación							Nivel de evidencia general
		Efecto de magnitud modesta	Confundidores residuales hacia el daño	Ausencia de efecto dosis-respuesta	Resultados inconsistentes	Los resultados difieren entre EAC y estudios observacionales en EAC	Resultados de análisis secundarios en EAC	Datos escasos	
Enfermedad renal crónica	Observacional	●	●	●					Muy bajo
Demencia	Observacional	●	●						Muy bajo
Fracturas	Observacional	●	●		●				Bajo a muy bajo
Infarto al miocardio	Observacional EAC	●				●	●		Muy bajo
SIBO	Observacional Ensayo cruzado						●	●	Bajo
PBE	Observacional	●	●						Muy bajo
Infección por <i>C. difficile</i>	Observacional	●	●						Bajo
Neumonía	Observacional EAC	●	●	●	●	●		●	Muy bajo
Deficiencias de micronutrientes	Observacional	●	●	●		●		●	Bajo a muy bajo
Neoplasias gastrointestinales	Observacional EAC	●	●		●				Muy bajo

\*El sesgo protopático se refiere al producido cuando la exposición se da en una etapa precoz de una enfermedad. EAC: estudios aleatorizados controlados. SIBO: sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado; PBE: peritonitis bacteriana. Traducido y adaptado de Freedberg et al. (6).

Tabla 5. Asociaciones y niveles de evidencia en pacientes con uso crónico de IBP

Complicación del uso de IBP	Nivel de evidencia	Hallazgos clave
Anormalidades estructurales	2a	Riesgo incrementado de pólipos fúndicos
	2a	Incremento en la masa de células parietales
	2b	Hipergastrinemia, hipercromograninemia
	1c	Hiperplasia de células enterocromafines
Efecto en la gastritis por <i>H. pylori</i>	1c	Cambio de una gastritis predominante en antró a una predominante en cuerpo
Infección gastrointestinal	2a	Riesgo incrementado en infección por <i>C. difficile</i> (RM 1.5 a 1.8)
	2a/2b	Incremento en >2-4 veces para otras bacterias enteropatógenas
Neumonía	2a/2b/2c	Datos conflictivos, datos retrospectivos
	2a/2b	Riesgo no confirmado en ensayos aleatorizados
Nefritis intersticial aguda	2b	Riesgo incrementado (5x)
Enfermedad renal crónica	2b	Bajo riesgo de desarrollo
Hipomagnesemia	3b	Considerar a los IBP como causa en pacientes con diuréticos y enfermedad renal crónica
Hipocalcemia	4	No estudios
Osteoporosis y fracturas	2a	Bajo riesgo en pacientes sin otros factores de riesgo
Miopatías	4	Dependiente de dosis y duración del IBP en pacientes > 65 años Posible reacción idiosincrática
Activación reducida de clopidogrel (incremento en riesgo cardiovascular)	1c	No incremento del riesgo en estudios aleatorizados controlados
	2a	Riesgo incrementado levemente en ensayos retrospectivos

Demencia	3b	Incremento (RM 1.6) con grandes sesgos
----------	----	--

Interpretación de la evidencia: 2a: Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizado (ECA) con buena metodología y homogeneidad; 1b: ECA individual con un IC95% estrecho; 1c ECA individual con riesgo de sesgo; 2a: revisión sistemática de estudios de cohorte con homogeneidad; 2b: estudios de cohorte individual; 2c: estudio de cohorte no controlado o estudios ecológicos; 3a: revisión sistemática de estudios caso-control con homogeneidad; 3b: estudio individual de caso-control y 4: serie de casos o estudio de cohorte de pobre calidad. Traducido y adaptado de Malfertheiner et al. (18).

**Tabla 6. Riesgos relativos absolutos para los efectos adversos del uso a largo plazo de IBP**

Efecto adverso potencial	Riesgo relativo	Referencia para estimación de riesgo	Referencia para la estimación de incidencia	Exceso de riesgo absoluto
Falla renal crónica	Incremento 10 a 20%	Lazarus et al. (19)	Lazarus et al. (19)	0.1 – 0.3% por paciente/año
Demencia	Incremento 4 a 80%	Haenisch et al. (20)	Haenisch et al. (20)	0.07 – 1.5% por paciente/año
Fracturas óseas	30% a incremento 4x	Yang et al. (21)	Yang et al. (21)	0.1 – 0.5% por paciente/año
Infarto al miocardio	No asociación en ECA			
SIBO	Incremento 2x a 8x	Lo et al. (22)	No disponible	No se pudo calcular
Infección por <i>Salmonella</i> o <i>Campylobacter</i>	Incremento 2x a 6x	Bavish et al. (23)	Crim et al. (24)	0.03 – 0.2% por paciente/año
PBE	50% a incremento 3x	Xu et al. (25)	Fernández et al. (26)	3 – 16% por paciente/año
Infección por <i>C. difficile</i>	De "no riesgo" a incremento 3x	Furuya et al. (27)	Lessa et al. (28)	0 – 0.09% por paciente/año
Neumonía	No asociación en ECA			
Deficiencias nutricionales	Incremento en un 60-70%	Lam et al. (29)	Bailey et al. (30)	0.3 – 0.4% por paciente/año
Neoplasias gastrointestinales	No asociación en ECA			

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; SIBO: sobrecrecimiento bacteriano espontáneo en el intestino delgado, PBE: peritonitis bacteriana espontánea. Traducido y adaptado de Vaezi et al. (1) y Freedberg et al. (6).

## CONCLUSIÓN

Los IBP son medicamentos muy eficaces para el control de enfermedades comunes, como el reflujo gastroesofágico. A pesar de que existen indicaciones precisas, los IBP son empleados con frecuencia a dosis altas, por períodos prolongados y sin una indicación aprobada. Existen cada vez más publicaciones que han señalado múltiples efectos adversos, pero la mayoría de éstas son derivadas de estudios observacionales o de asociación, lo que muchas veces hace difícil obtener conclusiones científicamente críticas. No obstante, se recomienda al lector ser crítico tanto en la interpretación de los datos de la literatura como en el uso de los IBP, especialmente en aquellos enfermos cuya indicación no haya sido validada, así como en pacientes con uso por periodo prolongado.

## REFERENCIAS

1. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017;153(1):35-48.
2. Wallmark B, Brandstrom A, Larsson H. Evidence for acid-induced transformation of omeprazole into an active inhibitor of ( $H^+ + K^+$ )-ATPase within the parietal cell. *Biochim Biophys Acta* 1984;778(3):549-58.
3. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C, Group S-A-F, Italian Society of Pharmacology tIAoHG et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14(1):179.
4. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(6):615-20.
5. de la Coba Ortiz C, Arguelles Arias F, Martin de Argila de Prados C, Judez Gutierrez J, Linares Rodriguez A, Ortega Alonso A et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: A review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(4):207-24.
6. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152(4):706-15.
7. Mossner J. The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):477-83.
8. Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6(4):443-51.
9. Haastrup PF, Thompson W, Sondergaard J, Jarbol DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018.
10. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: A review of cost-effectiveness and risk [corrected]. *Am J Gastroenterol.* 2009;104 Suppl 2:S27-32.

11. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: Data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1162-74.
12. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010;16(19):2323-30.
13. Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: The limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):920-7.
14. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):519-28.
15. Duyx B, Urlings MJE, Swaen GMH, Bouter LM, Zeegers MP. Scientific citations favor positive results: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2017;88:92-101.
16. Dubois B, Padovani A, Scheltens P, Rossi A, Dell'Agnello G. Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *J Alzheimers Dis.* 2016;49(3):617-31.
17. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(2):240-6.
18. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: Understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(12):697-710.
19. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-46.
20. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265(5):419-28.
21. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296(24):2947-53.
22. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(5):483-90.
23. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1269-81.
24. Crim SM, Griffin PM, Tauxe R, Marder EP, Gilliss D, Cronquist AB et al. Preliminary incidence and trends of infection with pathogens transmitted commonly through food - Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. sites, 2006-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(18):495-9.
25. Xu HB, Wang HD, Li CH, Ye S, Dong MS, Xia QJ et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):7490-501.

26. Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133(3):818-24.
27. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL et al. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired Clostridium difficile Infection: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(2):132-41.
28. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825-34.
29. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013;310(22):2435-42.
30. Bailey RL, Carmel R, Green R, Pfeiffer CM, Cogswell ME, Osterloh JD et al. Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):552-61.

# TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: INDICACIONES Y RECOMENDACIONES TÉCNICAS

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

Hospital Ángeles del Pedregal  
Ciudad de México, México

## INTRODUCCIÓN

El Trasplante de Microbiota Fecal (TMF) ha captado la atención en los últimos años, desde que se ha considerado la importancia de la microbiota intestinal y su posible asociación con la salud y enfermedad. Ha permeado el interés en la práctica clínica al conocerse el potencial terapéutico en la infección por *Clostridium difficile* (ICD), así como el potencial aún en experimentación en algunas entidades clínicas. Infortunadamente, también ha surgido inquietud no sólo por parte del gremio médico o de investigación científica al considerarlo un procedimiento reproducible y aparentemente simple de llevarse a cabo, la mayoría de las veces con un desconocimiento profundo de las bases que sustentan sus indicaciones, los lineamientos y políticas de legislación, así como los posibles y potenciales efectos adversos asociados.

La intención de este capítulo es dar a conocer el cómo, por qué, cuándo y en quién debe realizarse un TMF con base en los lineamientos y las políticas de salud.

## ASPECTOS HISTÓRICOS

La primera data del uso de las heces en el tratamiento de una enfermedad se encuentra en los textos *Zhou Hou Bei Ji Fang* sobre el médico chino Ge Hong en el año 400 d. C., quien empleaba heces para tratar diarreas graves, método al que denominaba “solución de heces”, la cual era ingerida por el enfermo. Posteriormente, en el siglo XVI, el médico y herborista chino Li Shizhen, en su obra *Ben Cao Gang Mu*, renombró a la solución de heces como “sopa amarilla” o “jugo dorado”, que dependiendo de la enfermedad a tratar, podía realizarse con base en excretas secas, frescas, fermentadas e incluso de lactantes.

En el siglo XVII, el anatomista italiano *Girolamo Fabrizi d'Acquapendente* (1537-1519) recomendaba “trasplantar” material ruminal de vacas sanas (ricas en bacterias) a vacas con indigestión para curarlas, un procedimiento muy usado por veterinarios hasta la actualidad, llamado transfaunación.

En 1696, el médico alemán Christian Franz Paullini, en su obra *Heilsame Dreck-Apotheke*, recomendaba emplear heces humanas para el tratamiento de la disentería, curiosamente, en 1910 se publican en el *Journal of Advanced Therapeutics* los buenos resultados en 12 pacientes tratados con instilaciones rectales de bacilos y bacterias intestinales para esta entidad.

En los años cuarenta, cuando los soldados alemanes “afrikakorps” estaban muriendo por disentería, los científicos nazis pusieron en práctica lo que la población local hacía: ingerir excretas frescas de camello ante los primeros síntomas disenteriformes, encontrando al analizar las heces la presencia de *Bacillus subtilis*, el cual aislaron y empezaron a administrar para resolver la enfermedad.

En 1958, el Dr. Ben Eisman, jefe de cirugía del Hospital de Veteranos en Denver, publicó la primera descripción científica detallada del uso de trasplante fecal para tratar cuatro casos de enterocolitis pseudomembranosa, una grave enfermedad del intestino grueso, que en ese entonces aún no se atribuía a *Clostridium difficile* (CD), donde los pacientes se curaron.

Tras la cura de la que hoy conocemos como colitis pseudomembranosa asociada a ICD en tres ensayos clínicos controlados con 90% de cura reportada, y con el conocimiento de la microbiota intestinal, se ha investigado sobre el TMF en diversas entidades clínicas, no siempre con resultados tan favorecedores como en la ICD (1).

### **TMF EN ENFERMEDADES DIGESTIVAS (2000 A LA ACTUALIDAD)**

Si bien el Síndrome de Intestino Irritable (SII) es una condición clínica con una patogénesis multifactorial, diversos estudios han documentado la asociación con cambios en la microbiota intestinal causada por disbiosis en los distintos subtipos (2).

Recientemente, el grupo de Johnsen publicó un ensayo doble ciego, aleatorizado, placebo control, con grupo paralelo en pacientes con SII y TMF mostrando impacto en los síntomas de SII en el grupo tratado después de 3 meses, sin que se mantuvieran tras el seguimiento por 12 meses (3).

En Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EI), el grupo de Anderson realizó una revisión sistemática en nueve reportes de series de caso de pacientes que recibieron TMF para manejo de EI y ocho de empleo de TMF como tratamiento de diarrea infecciosa en pacientes con EI, demostrando que la evidencia es limitada y débil como una técnica potencial para ser segura y efectiva como tratamiento, sugiriendo la realización de estudios bien diseñados, aleatorizados y controlados para confirmar los hallazgos positivos de esos reportes de casos, así como evaluar la seguridad y desarrollar protocolos óptimos para el uso de TMF antes de que esto pueda sugerirse como una opción clínica terapéutica estandarizada (4).

A diferencia de otras entidades gastrointestinales, en la ICD el TMF tiene un nicho terapéutico específico, siendo una opción segura y efectiva en pacientes con ICD con segunda recurrencia o en episodios graves con falla a tratamiento antimicrobiano.

El objetivo del TMF en la ICD es restaurar la diversidad de microorganismos en la microbiota colónica y eliminar el crecimiento del *C. difficile*. Las series de casos, ECC y diversos metaanálisis han mostrado que el TMF es efectivo en curar las recurrencias en 85 a 90% de los casos tratados (5, 6).

Las indicaciones del TMF en ICD son:

- A. En infección recidivante por *Clostridium difficile*: esto es, por lo menos 2 episodios de ICD leve o moderada con falla al tratamiento de 6 a 8 semanas con vancomicina con o sin otro antibiótico alterno (fidaxomicina, rifaximina alfa, nitazoxanida), o bien, por lo menos 2 episodios de ICD con admisión al hospital y morbilidad significativa
- B. En ICD grave o fulminante que no responde al tratamiento estándar en 48 h (7, 8).

En pacientes con ICD grave, el TMF también es efectivo en más de 80% de los casos tratados. La detección de colitis pseudomembranosa durante una ICD es una indicación para realizar TMF de manera secuencial, con o sin la administración de vancomicina, hasta lograr la remisión clínica (9, 10).

Aunque la evidencia es limitada, el TMF ha mostrado ser efectivo también en pacientes inmunocomprometidos con ICD (11).

En general, se acepta que el TMF es un procedimiento seguro. Los efectos a largo plazo aún se desconocen, pero existe el riesgo potencial de desarrollo de alergias, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y otros trastornos metabólicos o la transmisión de alguna enfermedad del donador. Por ello, el tratamiento con TMF sólo debe usarse en pacientes con ICD con las indicaciones previamente señaladas (7, 12).

## TMF EN ENFERMEDADES EXTRA-INTESTINALES (2000 A LA ACTUALIDAD)

Más allá de enfermedades infecciosas como es la ICD, el TMF ha sido investigado en enfermedades transmisibles como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, púrpura trombocitopénica idiopática, fatiga crónica, síndrome metabólico y obesidad con resultados tempranos variables, en algunos casos satisfactorios, la mayoría en modelos animales (1).

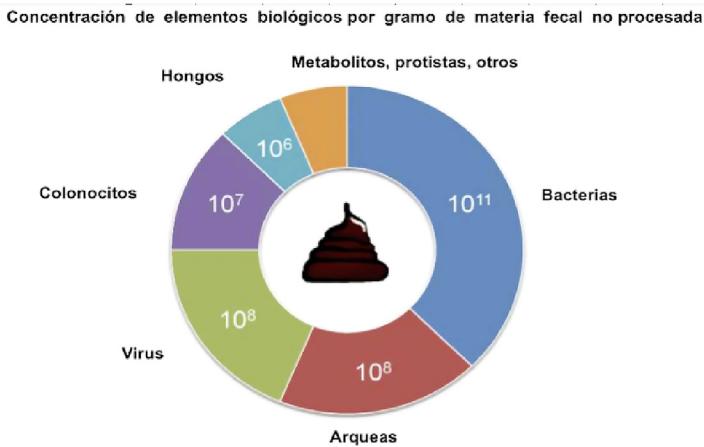
## COMPOSICIÓN DE LA MATERIA FECAL

La microbiota de las heces es compleja, contiene bacterias, virus, hongos, priones y sustancias activas con un potencial biológico desconocido (1, 13).

La composición de la materia fecal es un concepto importante y cada vez más relevante en el contexto del TMF, ya que contraponiendo algunos conceptos precarios de una simple “donación de células bacterinas”, los componentes de material fecal a trasplantar obligan a un conocimiento cauteloso de todos las “multipartes” naturales a las que será expuesto un receptor con el potencial riesgo-beneficio.

Independientemente de las bacterias viables que son alrededor de  $10^{11}$  por gramo de materia fecal húmeda, y que sólo representa la fracción más pequeña del total de la materia fecal, existen otros componentes que incluyen cerca de  $10^7$  colonocitos, al menos  $10^8$  arqueas,  $10^8$  virus,  $10^6$  hongos, protistas y metabolitos. Lo que hace inevitable especular que el análisis de los productos no bacterianos también requiere ser estudiado como material biológico para el donador de forma inminente. Esto añado al material genético de las propias bacterias, arqueas, hongos, virus, protistas, así como los metabolitos presentes (14) (figura 1).

Figura 1



Adaptado del artículo de Bojanova DP. Fecal Transplants: What is being Transferred? (referencia No. 14).

## POLÍTICAS Y LEGISLACIONES DEL TMF

Se define como TMF a la instilación de una muestra de materia fecal de un donador “sano” en el tracto digestivo de un paciente para aliviar una enfermedad causada por una alteración secundaria a disbiosis grave en la microbiota (7).

## SELECCIÓN DE UN DONADOR

La selección del donador es un paso muy importante para el éxito y seguridad del TMF. Los estudios han mostrado que puede usarse la microbiota fecal de un donador conocido (familiar, amigo, cónyuge) o de un donador universal (anónimo), los posicionamientos sobre este último concepto son actualmente más estrictos, como se mencionará más adelante.

El sujeto donante debe estar sano sin comorbilidades digestivas o extra digestivas y sin riesgo de transmitir un agente infeccioso y no haber usado antibióticos en los últimos 3 meses (12, 15).

Ante todo, debe existir un escrutinio riguroso de las heces del donante para excluir enfermedades infecciosas, aunque existe la posibilidad de que las enfermedades transmisibles permanezcan en la muestra.

El escrutinio del protocolo de donadores de TMF es diferente de acuerdo con diferentes reportes, en contraste, por ejemplo, con los protocolos de donación de sangre. Aún más, aquellos denominados anónimamente “donadores universales” deben ser re-evaluados de forma frecuente, aún no se tiene estandarizado cada cuánto tiempo, y se desconoce si muchas otras condiciones deben ser consideradas en el escrutinio, como tiempo de último empleo de antibióticos y su espectro antibacteriano o capacidad de inducción de resistencias, obesidad, síndrome metabólico, historia de atopía personal o familiar e incluso el estado de ánimo (13).

La literatura tampoco es clara en definir por cuánto tiempo deben vigilarse los efectos adversos, ya que se han reportado habitualmente de forma espontánea sin una vigilancia estrecha. Debido a este riesgo de una baja documentación de entidades adversas registradas, es que se ha insistido en recomendar un mejor seguimiento de riesgos a corto y largo plazos asociados a TMF (13).

## PROCEDIMIENTOS VALIDADOS DE TRASPLANTE DE MICROBIOTA

Las vías de administración del TMF incluyen la sonda nasogástrica, por colonoscopía, por enemas o en cápsulas; todas han mostrado ser efectivas (12). Asimismo, la eficacia del TMF es similar usando microbiota fresca o congelada (16, 17).

De un donador relacionado o no relacionado con el receptor se obtiene una muestra de 50 gr de heces que debe ser libre de agentes infecciosos a la que se le añaden 250 cc de solución salina, ésta deberá mezclarse vigorosamente o licuarse y posteriormente filtrarse con la finalidad de retirar partículas grandes, posteriormente, la preparación se coloca en jeringas de 60 cc con las que se podrá instilar por vía oral, colonoscópica o por enema al receptor.

También pueden obtenerse muestras congeladas de un banco de heces, las cuales deberán descongelarse y colocar en jeringas de 60 cc, o bien, en botellas con un infusor de agua para ser administrada por vía colonoscópica.

Existen igualmente bancos de heces con cápsulas para administración oral. En cualquiera de estos escenarios son importantes: historia personal de salud, hábitos generales, uso de medicamentos, viajes o antecedentes de exposiciones diarreicas, historia de patología gastrointestinal incluyendo EII, SII, constipación /diarrea crónicas, historia personal y familiar de neoplasias, autoinmunes, alérgicas, por priones (Creutzfeld-Jacobs), Diabetes Mellitus, síndrome metabólico, síndrome de dolor crónico, exposición a medicamentos que alteren la microbiota, incluso factores sociales como conductas sexuales de alto riesgo, encarcelamiento o vida en residencias de cuidados, tatuajes u horadaciones 6 meses previos, más las pruebas realizadas a la materia fecal descartándose parasitosis, VIH, VHB, VHC, entre otras (12).

### EFEKTOS ADVERSOS ASOCIADOS A TMF

Se han catalogado en menores: náusea, vómito, dolor abdominal o malestar, distensión, flatulencia, diarrea o estreñimiento, fiebre de bajo grado. Los catalogados como mayores están relacionados con la sedación (aspiración), infección o sepsis (secuela a largo plazo), agudización de EII, SII postinfecciosos.

Los efectos adversos a corto plazo son menores e incluyen fiebre transitoria, malestar o dolor abdominal. Se ha descrito la transmisión de norovirus y rotavirus y algunos casos de muerte asociados a la vía de infusión del TMF, como broncoaspiración con la administración por sonda nasogástrica o perforación asociada a la colonoscopía.

Sin embargo, existen efectos adversos potenciales como es el desarrollo de enfermedades crónicas asociadas al microbioma del donador, así como otras desconocidas que son las que impactan y favorecen la mesura y reticencia, a la vez que nos exigen un mayor conocimiento de la metodología de selección y cómo va a efectuarse el trasplante.

En las enfermedades a largo plazo hay reportes de neuropatía periférica, síndrome Sjögren, púrpura tromboцитopenica idiopática y artritis reumatoide (18).

## CONCLUSIONES

El TMF es una opción de terapia emergente para manipular el microbioma, lo que implica que NUNCA debe ser una acción rutinaria, sino más bien un recurso extremo y como medida compasiva ante la falla terapéutica estandarizada, en concreto en la infección por *Clostridium difficile*.

Sólo debe ser realizada por especialistas en salud con experiencia en TMF con empleo de muestras de donantes sanos y extensamente estudiados incluyendo enfermedades con potencial de transmisión.

Se deberá tener seguimiento a corto y largo plazos, tanto del receptor como del donante, aunque éste se encuentre en anonimato, donde la información deberá estar resguardada para vigilancia a largo plazo y notificación a posibles receptores ante la presencia o curso de potenciales eventualidades con repercusiones en la salud.

## REFERENCIAS

1. de Groot PF, Frissen MN, de Clerq NC. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. Gut Microbes, DOI: 10.1080/19490976.2017.1293224
2. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heiling HG. Global and deep molecular analysis of microbiota signature in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2011;141(5):1792-801.
3. Johsen PH, Hilpussch F, Cavanagh. Fecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017 doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30338-2
4. Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: Faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:503-516.
5. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2013 Apr;108(4):500-8.
6. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S et al. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: A systematic review. Ann Intern Med 2015;162:630-638.
7. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013;108:478-498.

8. Cohen SH, Gerdin DN, Johnson S et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control and Hosp Epidemiol* 2010;31:431-55.
9. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: Description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):470-6.
10. Fischer M, Sipe B, Cheng YW et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. *Gut Microbes*. 2017 May 4;8(3):289-302.
11. Kelly CR, Ihunna C, Fischer M et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jul;109(7):1065-71.
12. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):171-185. PMID: 28164849.
13. Moayyedi P, Marsahll J, Yuan Y. Canadian Association of Gastroenterology position statement: Fecal microbiota transplant therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28(2):1-3.
14. Bojanova DP, Bordenstein SR. Fecal Transplants: What is Being Transferred? *PLoS Biol* 2016;14(7):10.1371 2016.
15. Barnes D, Park KT. Donor Considerations in Fecal Microbiota Transplantation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 Mar;19(3):10.
16. Lee CH, Steiner T, Petrof EO et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):142-9.
17. Hamilton M, Weingarden A, Sadowsky M et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:761-767.
18. Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology Lectures: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile*. *The American J of Gastroenterology* 2013;108:177-185.





Esta publicación ha sido editada y producida por:  
AM EDITORES S.A. de C.V., a través de su sello registrado CLAVE EDITORIAL  
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas  
C.P. 05120, Ciudad de México. Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en octubre de 2018  
en los talleres de Editorial Color, S.A. de C.V.  
Naranjo No. 96 Bis, Colonia Santa María la Ribera,  
Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06400, Ciudad de México.  
Tiraje: 300 ejemplares



academia investigación

