

Abordaje médico, endoscópico y quirúrgico de problemas clínicos comunes

XIII Gastrotrilogía

2 0 1 8

Dr. Ramón I. Carmona Sánchez
Dr. Héctor Manuel Huerta Guerrero
Dra. Janett Sofía Jacobo Karam
Dr. Heriberto Rodríguez Hernández



XIII GASTROTRILOGÍA

Abordaje médico, endoscópico y quirúrgico de problemas clínicos comunes

Dr. Ramón I. Carmona Sánchez
Dr. Héctor Manuel Huerta Guerrero
Dra. Janett Sofía Jacobo Karam
Dr. Heriberto Rodríguez Hernández

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

Dr. Ramón I. Carmona Sánchez
Dr. Héctor Manuel Huerta Guerrero
Dra. Janett Sofía Jacobo Karam
Dr. Heriberto Rodríguez Hernández

XIII Gastrotrilogía: Abordaje médico, endoscópico y quirúrgico de problemas clínicos comunes
es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

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

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

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

ISBN: 978-607-437-431-5

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



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

PRODUCCIÓN
Laura Mijares Castellá

ARTE
Armando Cervantes Moreno, Paulina Cordero Mote
y Laura Isabel Soler Navarro

CORRECCIÓN DE ESTILO
Adriana Guerrero Tinoco

PREPrensa
José Luis de la Rosa Meléndez

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

PRÓLOGO

En este año, 2018, la Asociación Mexicana de Gastroenterología tendrá varias actividades académicas, entre las que destacan la organización de las Gastrotrilogías. La ciudad de Durango ha sido designada la sede de la Gastrotrilogía XIII cuyo título es: “*Abordaje médico, endoscópico y quirúrgico de problemas clínicos comunes*”.

Actualmente, la gastroenterología es más objetiva y basada en evidencias, por lo que en el abordaje de un enfermo se requiere buscar la causalidad de los problemas, tomando en cuenta los datos clínicos, los hallazgos endoscópicos y planteando los posibles tratamientos (algunas veces quirúrgicos), en un trabajo ordenado y multidisciplinario que implica la intervención de un equipo de trabajo en la mayoría de los casos.

El programa de este curso es ambicioso. Se tratarán problemas como la enfermedad reflujo gastroesofágico, los trastornos de motilidad esofágica, la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos en el tracto gastrointestinal, la infección por *Helicobacter pylori*, la hemorragia de tubo digestivo alto no variceal, entre muchos otros. Cada uno de los temas será analizado desde diferentes ángulos, con la visión de diversas disciplinas y serán complementados con un caso clínico con el que se discutirán todos los aspectos ya mencionados.

Tradicionalmente, este libro contiene los temas desarrollados en el curso. Sin embargo, en esta ocasión, los editores (y coordinadores del curso) se han dado a la tarea de invitar a un grupo de especialistas de México y el extranjero para que desarrollen temas complementarios que no formarán parte del programa del curso, pero permitirán ofrecer un material adicional al lector, con conocimientos actualizados y de gran calidad, que facilite el abordaje clínico, endoscópico y quirúrgico en su práctica cotidiana. Éste es el objetivo de esta Gastrotrilogía XIII.

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez
Dr. Héctor Manuel Huerta Guerrero
Dra. Janett Sofía Jacobo Karam
Dr. Heriberto Rodríguez Hernández

DIRECTORES DE CURSO

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez

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

Dr. Héctor Manuel Huerta Guerrero

Unidad de Terapia Intensiva de Adultos
Hospital General de Durango
Departamento Enseñanza e Investigación
Hospital “Dr. Santiago Ramón y Cajal”
ISSSTE Durango

Dra. Janett Sofía Jacobo Karam

Hospital General 450, Secretaría de Salud

Dr. Heriberto Rodríguez Hernández

Facultad de Medicina y Nutrición. Universidad Juárez del Estado de Durango
Durango, Durango

LISTA DE AUTORES

Dr. Xavier Aldeguer Mantè

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario
de Girona “Doctor Josep Trueta”, Girona

Dr. Eder Araiza Alvarado

Hospital General 450, Secretaría de Salud

Dr. Noé Ayala Haro

Departamento de Gastroenterología

Dr. Mario Arturo Ballesteros Amozurrutia

Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México

Dr. Raúl Bernal Reyes

Sociedad Española de Beneficencia
Pachuca, Hidalgo

Dra. María Victoria Bielsa Fernández

Unidad de Pacientes en Estudio de la Facultad
de Medicina
Universidad Autónoma de Guadalajara

Dr. Omar David Borjas Almaguer

Servicio de Gastroenterología
Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

N.C. Nallely Bueno Hernández MSc, PhD

Dirección de investigación. Hospital General
de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Ciudad de México

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez

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

Dra. Azucena Isabel Casanova Lara

Hospital Regional 17 del Instituto Mexicano
del Seguro Social. Cancún, Quintana Roo

Dra. Luz María Castro Reyes

Hospital Español de México. Ciudad de México

Dra. Brenda Guadalupe Cortez Flores

Departamento de Medicina Interna
Hospital General I.S.S.S.T.E San Luis Potosí,
San Luis Potosí

Dr. Miquel Cusachs

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario
de Girona “Doctor Josep Trueta”; Girona
Universidad de Girona, Girona, Cataluña

Dr. Mauricio De Ariño Suárez

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Español, Ciudad de México

Dr. Louis Francois De Giau Triulzi
Hospital Español de México. Ciudad de México

Dra. Adriana Díaz Coppe
Departamento de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición, "Salvador Zubirán"
Ciudad de México

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
Servicio de Endoscopia del Hospital General
"Dr. Miguel Silva"
Secretaría de Salud de Michoacán
Morelia, Michoacán

Dr. Diego García Compeán
Servicio de Gastroenterología
Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

Dr. Octavio Gómez Escudero
Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva
y Motilidad Gastrointestinal
Hospital Ángeles Puebla

Dr. Emmanuel Irineo González Moreno
Servicio de Gastroenterología
Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León, México

Dra. Angélica Hernández Guerrero
Servicio de Endoscopia, Instituto Nacional
de Cancerología
Ciudad de México, México

Dr. Miguel Francisco Herrera
Departamento de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Dra. María Fernanda Huerta de la Torre
Hospital Ángeles Torreón, Coahuila

Dr. Héctor Manuel Huerta Guerrero
Unidad de Terapia Intensiva de Adultos
Hospital General de Durango
Departamento Enseñanza e Investigación
Hospital "Dr. Santiago Ramón y Cajal"
ISSSTE Durango

Dr. Francisco Martín Huerta Iga
Hospital Ángeles Torreón, Coahuila

Dra. Janett Sofía Jacobo Karam
Hospital General 450, Secretaría de Salud

Dra. María del Carmen Manzano Robleda
Servicio de Endoscopia, Instituto Nacional
de Cancerología
Ciudad de México, México

Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Tecnológico de Monterrey
Monterrey, Nuevo León

Dr. Guillermo Meléndez Mier MSc.
Dirección de investigación. Hospital General
de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México

Dr. Armando Melero Vela
Servicio de Cirugía del Hospital General 450
Secretaría de Salud de Durango
Durango, Durango

Dra. Rosa María Miranda Cordero
Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Departamento de Gastroenterología
Centro Médico ISSEMyM
Metepc, Estado de México

Dra. Angelina América Molina Villena
Servicio de Gastroenterología
Hospital Español, Ciudad de México, México

Dr. Miguel Morales Arámbula, A.G.A.F.
Departamento de Gastroenterología y Endoscopia
Hospital Country 2000, Guadalajara, Jalisco

Dr. Adolfo Navarro Navarro
Servicio de Cirugía y Cirugía Colorrectal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

Dr. Marco A. Olivera Martínez, FACP, FAASLD
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska, Estados Unidos

Dr. Josep Oriol
Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario
de Girona "Doctor Josep Trueta"
Girona, España

Dr. Guillermo Ponce de León Ballesteros
Servicio de Cirugía Endocrina
y Laparoscopia Avanzada
Departamento de Cirugía General del INCMNSZ

Dr. Gerardo Enrique Reed San Román

Hospital Christus Muguerza UPAEP
Hospital Ángeles Puebla
Puebla, Puebla

Dr. Heriberto Rodríguez Hernández

Facultad de Medicina y Nutrición.
Universidad Juárez del Estado de Durango
Durango, Durango

Dra. Sofía Rodríguez Jacobo

Hospital Zambrano. Instituto Tecnológico
de Estudios Superiores de Monterrey
Monterrey, Nuevo León

Dr. Noel Salgado Nesme

Servicio de Cirugía y Cirugía Colorrectal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición, "Salvador Zubirán"

Dra. Gabriela Alejandra Sánchez Medina

Dirección de investigación. Hospital General de
México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México

Dra. Sandra Concepción Solórzano Olmos

Hospital Mac Bernardette, Guadalajara, Jalisco

Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona

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

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

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

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

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

Dra. Guadalupe Valencia Pérez

Hospital General Materno Infantil de Durango
Secretaría de Salud del Estado de Durango

Dr. José Claudio Valdez Zermelo

Instituto de Medicina Interna
Servicio de Gastroenterología y Clínica de EI
Hospital Zambrano Helión
Monterrey, Nuevo León

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Luis Raúl Valdovinos García

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Manuel Vallejo Soto, FACS, AGAF

Cirujano General
Hospital Ángeles de Querétaro
Querétaro, Querétaro

Dr. José Luis Vega Fonseca

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Hospital General I.S.S.S.T.E
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Felipe Zamarripa Dorsey

Servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez
de México. Ciudad de México, México

Dr. Jaime Raúl Zúñiga Noriega

Gastroenterología y Endoscopia Digestiva,
Hospital Muguerza Sur, Monterrey, Nuevo León

ÍNDICE DE CONTENIDO

- 15** ¿Qué sabemos acerca de la historia natural de la enfermedad por reflujo gastroesofágico?
Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez
- 23** La dieta en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico: su papel en la fisiopatogenia y en el tratamiento
N.C Nayeli Bueno Hernández MCS
Dra. Gabriela Alejandra Sánchez Medina
Dr. Guillermo Meléndez Mier
- 37** Medidas no farmacológicas para control de la ERGE ¿Cuál es la evidencia?
Dr. Jorge Suazo Barahona
- 47** Tratamiento médico de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico: ¿Cómo maximizar su efecto y reducir los efectos indeseables?
Dr. Jose Luis Tamayo de la Cuesta
- 57** Estado actual del tratamiento endoscópico de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
Dr. Felipe Zamarripa Dorsey
- 63** Tratamiento quirúrgico de la ERGE: ¿Cómo optimizar los resultados?
Dr. Francisco Martín Huerta Iga
Dra. María Fernanda Huerta de la Torre
- 71** Hemorragia digestiva proximal aguda no variceal: la magnitud del problema y los factores de riesgo
Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
- 77** Valoración y manejo médico de la hemorragia digestiva alta aguda
Dr. Miguel Morales Arámbula
- 87** Una revisión crítica de los sistemas de predicción y estratificación de riesgo en la hemorragia aguda no variceal
Dr. Luis Raúl Valdovinos García
Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
- 95** Tratamiento endoscópico de la hemorragia de tubo digestivo alto no variceal en 2018
Dr. Gerardo Reed San Román
- 101** El papel del cirujano en el manejo del paciente con hemorragia proximal no variceal
Dr. Manuel Vallejo Soto
- 107** La hemorragia digestiva proximal ¿Cómo ha cambiado en el último siglo?
Dr. Mario Arturo Ballesteros Amozurrutia
- 117** Tratamiento endoscópico de los trastornos espásticos del esófago
Dr. Louis Francois De Giau Triulzi
Dra. Luz María Castro Reyes
- 121** Tratamiento quirúrgico de los trastornos espásticos del esófago
Dr. Armando Melero Vela
- 129** Tratamiento de los Trastornos Espásticos Esofágicos (TEE) ¿Endoscópico o quirúrgico?: el balance
Dr. Octavio Gómez Escudero
- 141** La microbiota en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: actualidades en la fisiopatogenia y en el tratamiento
Dra. Rosa María Miranda Cordero
Dr. Noé Ayala Haro
- 147** Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el embarazo
Dr. Héctor Manuel Huerta Guerrero
- 157** Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el anciano: revisión sistemática
Dr. Josep Oriol Miquel-Cusachs
Dr. Xavier Aldeguer Mantè
- 165** El papel de la endoscopia en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Dr. Diego García Compeán
- 175** Tratamiento médico convencional de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal ¿En qué casos debemos usarlo?
Dra. María Victoria Bielsa Fernández

- 183** El papel de la terapia biológica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez
Dr. José Claudio Valdez Zermeño
- 191** Biosimilares en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Dra. Azucena Isabel Casanova Lara
- 199** El papel de la cirugía en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Dr. Noel Salgado Nesme
- 209** Trasplante de microbiota fecal en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Dr. Jaime Raúl Zúñiga Noriega
Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez
- 217** Medicina alternativa y complementaria en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Dr. José Luis Vega Fonseca
Dra. Brenda Guadalupe Cortez Flores
Dra. María Fernanda Aguilar Dávalos
- 227** Las causas más frecuentes de ictericia obstructiva y su tratamiento
Dra. Janett Sofía Jacobo Karam
Dr. Eder Araiza Alvarado
- 235** Alternativas que ofrece la imagenología en el diagnóstico y manejo de la ictericia obstructiva
Dra. Guadalupe Valencia Pérez
- 243** El papel de la endoscopía en la ictericia obstructiva maligna
Dra. Angélica Hernández Guerrero
Dra. María del Carmen Manzano Robleda
- 251** Pancreatitis aguda. Factores, pronósticos y su tratamiento
Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
- 259** Estado actual de la cirugía laparoscópica
Dr. Guillermo Ponce de León Ballesteros,
Dr. Miguel Francisco Herrera
- 269** Epidemiología, factores de riesgo y diagnóstico del hígado graso no alcohólico
Dr. Heriberto Rodríguez Hernández
Dra. Sofía Rodríguez Jacobo
- 275** Papel de la microbiota y la disbiosis en la hepatopatía grasa no alcohólica
Dr. Raúl Bernal Reyes
- 281** Hígado graso no alcohólico. ¿A quién tratar y cuándo tratar?
Dr. Marco Antonio Olivera Martínez
- 287** Estado actual de la hepatitis C. ¿Es curable?
Dr. Marco Antonio Olivera Martínez
- 293** Obesidad y manifestaciones gastrointestinales
Dra. Sandra Concepción Solórzano Olmos
- 301** Tratamiento médico de la obesidad: ¿Qué hacer además de la dieta?
Dr. Mauricio De Ariño Suárez
Dra. Angelina América Molina Villena
- 311** Pros y contras del tratamiento quirúrgico de la obesidad
Dra. Adriana Díaz Coppe
Dr. Miguel Francisco Herrera Hernández

¿Qué sabemos acerca de la historia natural de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico?

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez

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

PUNTOS CLAVE

- La historia natural de una enfermedad es la manera propia que tiene todo padecimiento o proceso patológico, de evolucionar sin ninguna intervención médica desde el inicio hasta su resolución.
- Múltiples estudios han puesto en evidencia que la ERGE puede ser una enfermedad progresiva.
- Otros han demostrado muy poco movimiento a lo largo del tiempo entre estos grupos y apoyan la teoría de categorizar la ERGE en tres grupos únicos de pacientes: enfermedad por reflujo no erosiva, esofagitis erosiva y esófago de Barrett.
- El análisis de evidencia disponible hasta ahora no nos permite favorecer a una u otra hipótesis.
- La mayoría de los estudios ha demostrado que la ERGE causa complicaciones graves en la minoría de los casos, lo que permite elegir el tratamiento con base en las manifestaciones clínicas y reservar la endoscopia para casos especiales. El seguimiento endoscópico se debe reservar para casos graves, con datos de alarma o enfermos con Barrett.

DEFINICIÓN DE LA ERGE

La ERGE se define como el ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal por arriba de la unión gastroesofágica, el cual puede causar síntomas o lesiones esofágicas que afectan la salud y calidad de vida de los individuos que la presentan (1). Sin embargo, el espectro es amplio. Los síntomas cardinales son pirosis y regurgitaciones ácidas, pero las manifestaciones digestivas abarcan eructos, malestar, dolor y opresión retroesternal, náusea e incluso vómito.

La ERGE puede asociarse con malestares bucales, dentales, laríngeos y respiratorios que se clasifican como manifestaciones extra-esofágicas

de la enfermedad (2). Además, la ERGE es un padecimiento digestivo común que frecuentemente se traslapa con otras enfermedades, principalmente funcionales (3). Las lesiones que caracterizan a la enfermedad son las erosiones esofágicas que pueden detectarse mediante endoscopia convencional, pero su ausencia no descarta reflujo. Finalmente, el reflujo gastroesofágico es un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas (esófago de Barrett) y cáncer esofágico en personas susceptibles (4).

La clasificación más aceptada de la enfermedad en la actualidad es la de Montreal, que ordena a los diferentes grupos en síndromes de acuerdo con las manifestaciones clínicas y la presencia o no de lesiones esofágicas (5). Así, se habla de síndromes esofágicos y extra esofágicos, los primeros caracterizados sólo por síntomas sin lesiones visibles de la mucosa, y los segundos, más fáciles de identificar, por la presencia de daño en la mucosa esofágica como erosiones, metaplasia y cáncer (figura 1). La clasificación de Montreal ha ayudado a categorizar a los enfermos y a establecer cierto grado de correlación entre la fisiopatología y la clínica. Sin embargo, la clasificación no es perfecta y debemos recordar que surgió por consenso, que sus diferentes categorías no son excluyentes y que su utilidad depende de las circunstancias en las que se aplique. La clasificación de Montreal ha dejado algunas preguntas sin contestar con base en evidencia sólida, por ejemplo, ¿en qué grupo ubicamos a un paciente con dolor torácico y esofagitis erosiva grave?, ¿cuánto tiempo antes debo suspender el uso de IBP para considerar que la ausencia de lesiones es por una verdadera enfermedad no erosiva y no por efecto del fármaco?, ¿existe algún perfil multifactorial que permita predecir a qué fenotipo de

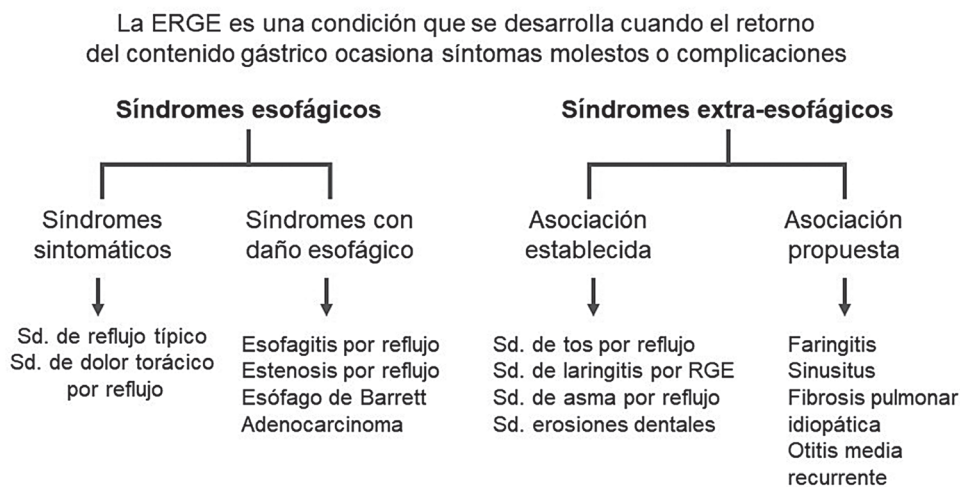
la ERGE pertenece un paciente sin requerir de la endoscopía? (figura 1)

HISTORIA NATURAL Y SU IMPORTANCIA

Debemos recordar que la enfermedad es el resultado final de un proceso dinámico, en el que intervienen factores ambientales, las caracterís-

ticas propias de cada ser humano y sus hábitos, que pueden ser modificados por las intervenciones preventivas o correctivas aplicadas, lo que da como resultado final el desequilibrio de la homeostasis. La historia natural de una enfermedad es la manera propia que tiene todo padecimiento o proceso patológico de evolucionar sin ninguna intervención médica desde el inicio hasta su re-

Figura 1
Clasificación de Montreal 2006



solución. Por esta razón, la historia natural es un proceso tan dinámico y complejo como la propia enfermedad. En el caso de la ERGE es particularmente difícil conocer la historia natural, ya que en ella intervienen múltiples factores que van desde la definición de la propia enfermedad, el frecuente traslape con otros padecimientos digestivos, el acceso irrestricto que los enfermos tienen a los inhibidores de la secreción del ácido, así como las variaciones epidemiológicas de enfermedades concomitantes como la infección por *Helicobacter pylori* y la obesidad.

De tal forma que, a pesar de su alta prevalencia, la historia natural de la ERGE en estricto sentido se desconoce. Esto es más notable en algunos subgrupos que integran la ERGE, como los pacientes con manifestaciones extra esofágicas.

Conocer la historia natural de la ERGE es relevante por diversas razones: a) para discernir la proporción de pacientes que evolucionarán de la forma

no erosiva de la enfermedad a la forma erosiva u otras complicaciones (*v. gr.*, estenosis o Barrett); b) para definir y validar en forma predictiva los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones; c) determinar cuál variante terapéutica (médica, endoscópica o quirúrgica) podría modificar en forma positiva el curso de la enfermedad, y d) determinar la necesidad de terapia de mantenimiento que evite la persistencia de síntomas o el desarrollo de complicaciones (6).

LA TEORÍA DE ESPECTRO CONTINUO

Múltiples estudios han puesto en evidencia que la ERGE puede ser una enfermedad progresiva. Un análisis retrospectivo de 33 pacientes con ERNE (síntomas típicos, endoscopía negativa y pH-metría indicativa de reflujo patológico) que fueron tratados con antiácidos y procinéticos por 3 a 6 meses, demostró que cinco (15%) desarrollaron

erosiones durante el seguimiento (7). Una década después, el mismo grupo de investigadores reevaluó a estos enfermos logrando localizar a 31 de los 33 sujetos del grupo original. Encontraron que, tras 5 años del diagnóstico inicial, 17 de los 18 pacientes en quienes se realizó endoscopia de seguimiento habían desarrollado erosiones esofágicas y sólo uno de se encontraba libre de síntomas de la ERGE. Por lo contrario, prácticamente todos se encontraban recibiendo alguna forma de tratamiento antirreflujo (intermitente o permanente) (8). Otro estudio en el que 77 pacientes fueron evaluados 32 meses después del diagnóstico inicial, documentó que 28% de los pacientes con ERNE había desarrollado erosiones, 11% de los pacientes con esofagitis erosiva inicial había desarrollado Barrett y 31% de los sujetos que inicialmente habían tenido síntomas atípicos de la ERGE sin erosiones o anomalías en la pH-metría, había desarrollado esofagitis erosiva, pH-metría anormal o ambos (9). La lista de estudios es grande, por lo que una revisión sistemática evaluó a detalle 23 trabajos en extenso que estudiaron diferentes grupos de enfermos con ERGE con base en su posible desarrollo de lesiones erosivas o metaplasia intestinal (10). En esta

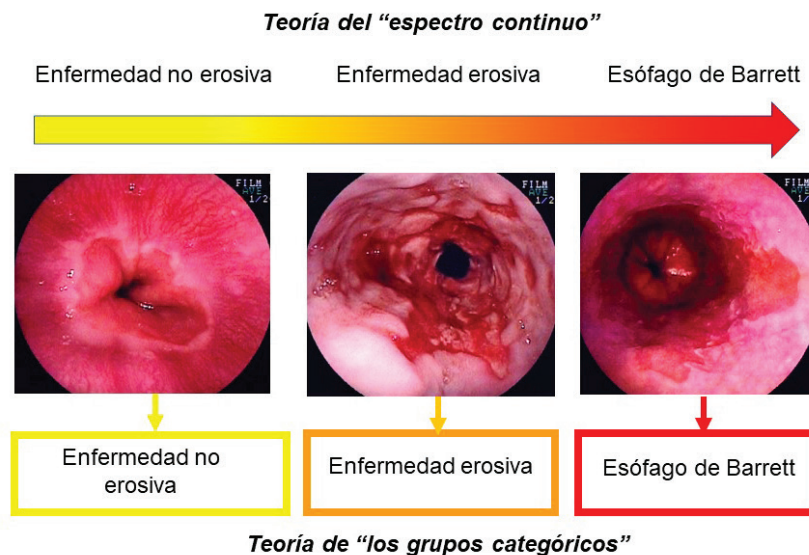
revisión, ocho estudios informaron que la progresión de ERNE a ERGE varió de 0 a 30%, ocho estudios documentaron que 1-22% de pacientes con esofagitis progresaron anualmente a forma más graves de la enfermedad y 5 trabajos informaron que 1-13% de los enfermos con esofagitis desarrolló esófago de Barrett anualmente.

La teoría del espectro continuo tiene muchos detractores, resultado de las limitaciones metodológicas de los estudios que la sustentan: muchos son análisis retrospectivos y no estudios de cohorte, la mayoría de ellos no refleja la verdadera historia natural debido a que los pacientes han sido tratados, existen sesgos de publicación debido a la tendencia de informar sólo aquellos resultados positivos y la reproducibilidad de cambios tisulares (en especial, del esófago de Barrett) ha sido baja en muchos estudios.

El problema conceptual de la teoría del espectro continuo es que hace inferir que los sujetos con la variedad no erosiva tienen una forma “leve” de la enfermedad, mientras que los pacientes con erosiones padecen la forma “grave” del padecimiento. Los estudios de calidad de vida han demostrado que esto no es así (figura 2).

Figura 2

Teorías sobre la historia natural de la ERGE



LA TEORÍA DE LA ERGE COMO ENFERMEDAD CATEGÓRICA

En sentido estricto, debemos reconocer que hay pocos datos en la literatura que apoyen la teoría del espectro. Por lo contrario, varios estudios han demostrado muy poco movimiento a lo largo del tiempo entre estos grupos. En consecuencia, se propuso categorizar la ERGE en tres grupos únicos de pacientes: enfermedad por reflujo no erosiva, esofagitis erosiva y esófago de Barrett (11) (figura 2). Mientras que el concepto del espectro centró la atención en la lesión de la mucosa esofágica, el modelo conceptual de los grupos categóricos desplazó la atención hacia los síntomas esofágicos. Además, permitió concentrar los esfuerzos en el reconocimiento de los diferentes mecanismos que conducen al desarrollo de cada uno de estos trastornos relacionados con ERGE y así enfocarse en las modalidades terapéuticas específicas que podrían beneficiar a cada grupo individual de pacientes.

Esta teoría es, quizá, la que ha prevalecido en los últimos años. Pero en estricto sentido, su sustento objetivo también es pobre. La misma revisión de Fullard pone de manifiesto que la estabilidad entre los grupos no es absoluta y hace una compilación de los estudios, muchos de los cuales demostraron regresión de la esofagitis (10).

ESPECTRO CONTINUO O GRUPOS CATEGÓRICOS, ¿CUÁL TEORÍA ES LA CORRECTA?

Lamentablemente, el análisis de evidencia disponible hasta ahora no nos permite favorecer a una u otra hipótesis. La mayoría de los estudios publicados son retrospectivos, evalúan grupos relativamente pequeños de enfermos, no observados a libre evolución, sino tratados en forma heterogénea, lo que dificulta interpretar su influencia en el resultado de la enfermedad. Además, los exámenes endoscópicos para verificar la evolución de las diferentes condiciones clínicas y la fluctuación de una clase a otra a menudo se hacen a diferentes intervalos y sin métodos uniformes de clasificación. Entonces, no es sorprendente que algunos autores sostengan que la progresión de la enfermedad se observa raramente debido a que la fisiología esofágica y la biología de la mucosa no se comparte entre las formas del espectro de la enfermedad, mientras que otros están firmemente convencidos de que la ERNE representa la enfermedad leve, el esófago de Barrett es forma más grave de ERGE y que la transición de una clase de gravedad a otra es un hecho.

En una revisión reciente, Savarino y cols. (12) recolectaron los 15 estudios de cohorte publicados entre el año 2000 y el 2015 que investigaron la historia natural de la ERGE. Sólo uno de los estudios incluyó un grupo control sano, 3 de estos estudios reunieron a más de 1,000 pacientes, en 8 estudios el seguimiento fue mayor 5 años y sólo en 3 fue superior a 10 años. Cinco de los 15 estudios documentaron tanto progresión de la ERGE como regresión de ésta en una misma cohorte de enfermos. En las siguientes líneas revisaremos en forma crítica los tres estudios más importantes sobre el tema hasta ahora publicados.

Uno de los estudios más grandes que ha intentado explorar la historia natural de la ERGE es el estudio Pro-GERD, que estableció la progresión o regresión de la enfermedad en una cohorte de 3,984 enfermos que se encontraban bajo cuidados médicos rutinarios en Alemania, Austria y Suiza (13). Aquellos pacientes con pirosis, con o sin esofagitis, fueron reclutados y clasificados de acuerdo con el resultado de la endoscopia inicial (ERNE, ERGE erosiva Los Ángeles A/B, ERGE erosiva Los Ángeles C/D y esófago de Barrett). Después de un tratamiento inicial con esomeprazol, fueron seguidos independientemente de su respuesta. La terapia médica o la realización de endoscopia subsecuente se dejó a discreción de su médico de atención primaria. A los 2 años, se realizó una endoscopia con biopsia de acuerdo con el protocolo. Después de 2 años, 26% de los pacientes que tenían ERNE al inicio del estudio progresó a formas erosivas de la enfermedad y 61% con erosiones iniciales regresaron a ERNE. asimismo, 42% de los pacientes con esofagitis grado C / D regresó a grados A / B y 50% regresó a ERNE. La progresión a esófago de Barrett se observó en una mayor proporción de pacientes con esofagitis más grave: 5.8% de aquellos con esofagitis C/D, 1.4% con esofagitis A/B y 0.5% para ERNE. Con esto. ERGE no parece ser una enfermedad categorial. Este estudio demuestra que es posible observar la progresión y egresión entre las diferentes formas de expresión de la ERGE durante el seguimiento de pacientes bajo la atención clínica de rutina. Los autores concluyeron que la ERGE no parece ser una enfermedad categórica.

Sotang y cols. (14) informaron los resultados de una cohorte de 2,306 pacientes captados entre 1979 a 1998, que acudieron por síntomas de reflujo, sin tratamiento previo alguno y que eran estudiados

con endoscopia y biopsia en forma inicial. Durante el seguimiento, los pacientes fueron tratados de acuerdo con sus síntomas y las endoscopías se repitieron principalmente por datos clínicos de recurrencia debido al cese de la terapia. Durante el periodo de seguimiento (7.6 años, rango 1-20 años), la mucosa esofágica de 67% de los pacientes permaneció sin cambios, la de 21% mejoró y la de 11% empeoró. El desarrollo de complicaciones como estenosis esofágica que requirió de dilatación se desarrolló a partir de una mucosa basal normal en uno de 1,313 pacientes (0.08%) y de una mucosa basal erosiva en 18 de 957 pacientes (1.9%). En forma similar al estudio de Labenz y cols., este estudio demostró estabilidad en la mayoría de los enfermos, mejoría en algunos y deterioro en unos cuantos, pero destacó la baja incidencia de complicaciones como la estenosis a lo largo del tiempo, por lo que los autores concluyeron que la ERGE es una enfermedad estable en la mayoría de los pacientes.

Más recientemente, en un seguimiento del estudio Pro-GERD (15), los investigadores informaron sobre el estado de las lesiones esofágicas y la presencia de esófago de Barrett endoscópico y confirmado después de 5 años en un total de 6,215 pacientes reclutados en el estudio de los cuales 2,721 completaron el seguimiento. La progresión, la regresión y la estabilidad de la gravedad de la ERGE se siguieron desde el inicio hasta los 5 años. Sólo unos pocos pacientes con ERNE y enfermedad erosiva leve a moderada progresaron a formas graves de ERGE o Barrett. La mayoría de los pacientes permaneció estable o mostró una mejoría en su esofagitis; 5.9% de los pacientes con ERNE, 12.1% de los pacientes con esofagitis grado A / B y 19.7% de los pacientes con grado C / D de Los Ángeles en quienes no se registró

Barrett al inicio del estudio progresaron a metaplasia intestinal. Este estudio demuestra que la mayoría de los pacientes permanece estable bajo un tratamiento rutinario a lo largo del tiempo. Es notable cómo este mismo grupo de investigadores había concluido años atrás que la ERGE no parecía ser una enfermedad categórica.

CONCLUSIONES

Por el momento, no contamos con evidencia de suficiente calidad que nos permita conocer y entender la historia natural de la ERGE. Los estudios retrospectivos tienen limitantes inherentes a su diseño y los estudios longitudinales de cohorte existentes hasta ahora no están libre de intervención por parte del médico o el paciente, por lo que no reflejan en sentido estricto la historia natural de la enfermedad. Pero con la información disponible podemos sacar algunas conclusiones prácticas. La mayoría de los estudios ha demostrado que la ERGE causa complicaciones graves en la minoría de los casos, lo que permite elegir el tratamiento con base en las manifestaciones clínicas y reservar la endoscopia para casos especiales o con datos de alarma (*v. gr.*, disfagia o hemorragia). También permite reservar la repetición de estudios endoscópicos o el seguimiento endoscópico salvo en casos graves o enfermos con Barrett. Finalmente, se sabe que la progresión a complicaciones se observa más frecuentemente en sujetos con erosiones graves y cada vez existe más información sobre los factores de riesgo que propician la aparición de Barrett, lo que nos permite determinar qué grupo debe tener un seguimiento clínico y endoscópico más estrecho (16).

REFERENCIAS

1. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche MA, y cols. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:208-222.
2. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal reflux disease. *Prim Care* 2017;44:561-573.
3. Amieva-Balmori M, Coss-Adame E, López-Colombo A, Remes-Troche JM, editores. Nuevos horizontes en trastornos funcionales digestivos. 1a edición. México: Clave Editorial; 2017.
4. Schoofs N, Bisschops R, Prenen H. Progression of Barrett's esophagus toward esophageal adenocarcinoma: an overview. *Ann Gastroenterol* 2017;30:1-6.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
6. Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux disease: A typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroenterol* 2004;99:946-9.
7. Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991;32:845-8.
8. Pace F, Bollani S, Molteni P, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD)--a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis.* 2004;36:111-5.
9. McDougall NI, Johnston BT, Collins JS et al. Disease progression in gastro-oesophageal reflux disease as determined by repeat oesophageal pH monitoring and endoscopy 3 to 4.5 years after diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1161-7.
10. Fullard M, Kang JY, Neild P, Poullis A, Maxwell JD. Systematic review: Does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:33-45.
11. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-9.
12. Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C et al. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: A comprehensive review. *Dis Esophagus* 2017;30:1-9.
13. Labenz J, Nocon M, Lind T et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457-62.
14. Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG, Leya J, Metz A. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:398-404.
15. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M et al. Evolution of gastroesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care--the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:154-64.
16. Whitson MJ, Falk GW. Predictors of progression to high-grade dysplasia or adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:299-315.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es cierta en relación con la presencia de pirosis y regurgitaciones ácidas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico?
 - a. Su intensidad y frecuencia correlaciona estrechamente con el daño esofágico
 - b. Son manifestaciones patognomónicas de la ERGE
 - c. Son los síntomas cardinales de la enfermedad por reflujo
 - d. Su ausencia descarta la posibilidad de ERGE

Respuesta correcta: Inciso c. Son los síntomas cardinales de la enfermedad por reflujo.

Comentario: las pirosis y regurgitaciones ácidas son los síntomas cardinales de la enfermedad. Su presencia en forma predominante o exclusiva predice con una alta probabilidad la presencia de ERGE. Pero su intensidad y frecuencia tiene una mala correlación con la presencia de lesiones e incluso con la exposición objetiva del esófago al ácido. Por otro lado, su ausencia no descarta la presencia de la ERGE. Es por ello que el interrogatorio en estos pacientes no se debe limitar a investigar la presencia o no del síntoma, sino ha describir a profundidad las molestias.

Referencia: Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche MA, y cols. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex 2016;81:208-222.

2. ¿Qué ha demostrado la mayoría de los estudios que han explorado la historia natural de la ERGE?
 - a. Que la ERGE causa complicaciones graves en la minoría de los casos
 - b. Que la mayoría de pacientes sin erosiones esofágicas las desarrollan con el paso del tiempo
 - c. Que la mitad de los pacientes con esófago de Barrett logran regresión de la metaplasia con la cirugía antirreflujo
 - d. Que la ERGE causa estenosis esofágica en la mitad de los pacientes

Respuesta correcta: Inciso a. Que la ERGE causa complicaciones graves en la minoría de los casos.

Comentario: los tres grandes estudios de cohorte que han explorado la historia natural de la ERGE han demostrado que algunos pacientes con ERGE progresan y otros regresan en relación con las lesiones, pero la mayoría permanece estable y sólo una pequeña proporción presenta complicaciones graves.

Referencia: Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C et al. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: A comprehensive review. Dis Esophagus 2017;30:1-9.

3. En relación con los estudios de mejor calidad disponibles hasta ahora, ¿cuál característica impide considerar que exploran verdaderamente la historia natural de la ERGE?
 - a. Su diseño prospectivo de cohorte
 - b. El uso de tratamiento rutinario o libre demanda
 - c. El seguimiento por más de 5 años
 - d. El número pequeño de enfermos incluidos en los estudios

Respuesta correcta: Inciso b. El uso de tratamiento rutinario o libre demanda.

Comentario: la historia natural de una enfermedad es la manera propia que tiene todo padecimiento o proceso patológico de evolucionar sin ninguna intervención médica desde el inicio hasta su resolución. Los estudios de mejor calidad con los que se cuenta hasta ahora tienen un buen diseño (estudios prospectivos de cohortes), incluyen grupos grandes de enfermos (más de 1,000) y hacen un seguimiento prolongado. Sin embargo, no puede considerarse que estudien la historia natural de la ERGE, pues en todos ellos existe intervención terapéutica a discreción del médico o del propio enfermo.

Referencia: Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C et al. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. Dis Esophagus 2017;30:1-9.

4. Tomando en cuenta la información disponible hasta ahora en relación con la historia natural de la ERGE, ¿cuál de los siguientes grupos se beneficia de hacer un seguimiento endoscópico estrecho (endoscopías repetidas a intervalos de tiempo establecidos)?
 - a. Sólo en los pacientes infectados por *Helicobacter pylori*

- b. En todo paciente con hernia hiatal axial grande (mayor de 5 cm)
- c. En ningún paciente, debido a la baja frecuencia con la que se presentan o progresan la lesiones
- d. En pacientes con esófago de Barrett

Respuesta correcta: Inciso d. En pacientes con esófago de Barrett.

Comentario: la mayoría de los estudios ha demostrado que la ERGE causa complicaciones graves en la minoría de los casos, lo que permite elegir el tratamiento con base en las manifestaciones clínicas y reservar la endoscopia para casos especiales.

También permite reservar la repetición de estudios endoscópicos o el seguimiento endoscópico salvo en casos graves o enfermos con Barrett. Finalmente, se sabe que la progresión a complicaciones se observa con mayor frecuencia en sujetos con erosiones graves y cada vez existe más información sobre los factores de riesgo que propician la aparición de Barrett, lo que nos permite determinar qué grupo debe tener un seguimiento clínico y endoscópico más estrecho.

Referencia: Whitson MJ, Falk GW. Predictors of progression to high-grade dysplasia or adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:299-315.

La dieta en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico: su papel en la fisiopatogenia y el tratamiento

N.C. Nallely Bueno Hernández MSc, PhD,
Dra. Gabriela Alejandra Sánchez Medina,
Dr. Guillermo Meléndez Mier MSc.

Dirección de investigación. Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una enfermedad multifactorial, en donde el estilo de vida y alimentos ejercen un rol fundamental.
- El embarazo y la obesidad son etiologías frecuentes de la ERGE.
- La obesidad es un factor de riesgo independiente de la ERGE; con relación progresiva de índice de masa corporal con la gravedad de los síntomas y sus complicaciones.
- Existen recomendaciones sobre los llamados “alimentos prohibidos” en el contexto de la ERGE sin que se haya comprobado un riesgo estadísticamente significativo.
- Actualmente hay un gran campo para la investigación sobre el mecanismo en que alimentos causan síntomas de reflujo como: carbohidratos, chile, cebolla, tomate, chocolate, menta, café, alcohol, cítricos y bebidas carbonatadas.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como el ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal por arriba de la unión gastroesofágica, que causa síntomas como pirosis y regurgitación, ocasionando daño estructural en el esófago y alteraciones en el bienestar general, suele presentarse con frecuencia, y con intensidad moderadamente grave. Se considera que la calidad de vida de los pacientes puede verse significativamente afectada, ya que el ERGE suele interferir con las actividades diarias de los pacientes (1-3).

En los países desarrollados, la prevalencia de la ERGE es de 10 a 20%, mientras que en Asia se estima una prevalencia de en menos de 5% (4, 5). Por

otra parte, en países occidentales, el aumento en el riesgo de padecer ERGE se ha asociado con mayor prevalencia de obesidad (6). En población mexicana se estima una prevalencia elevada que va de 19.6 a 40%, asociado con las características de la población y el estilo de vida como sobrepeso, obesidad central, consumo de tabaco y de alcohol (7).

Existe una serie de factores relacionados con la etiología de la ERGE, entre éstos se encuentran las alteraciones en la barrera antirreflujo, las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI), la peristalsis, presencia de hernia hiatal, retraso en el vaciamiento gástrico y los factores químicos como los alimentos (7), por lo cual las modificaciones dietéticas y en el estilo de vida pueden ser útiles para el control sintomático de la ERGE, no obstante, son insuficientes como tratamiento único y tienen poco apego por parte del paciente (2, 8, 9) por la disminución en la cantidad de alimentos por comida y el tiempo de espera posprandial (3 a 4 horas) (4, 9, 10).

Algunos estudios se han enfocado en dilucidar por qué en la ERGE el reflujo es más prominente post-prandial, si los alimentos elevan el pH gástrico de 1 (en ayuno) a 3-5 (postprandial) por su efecto buffer, sin embargo, existe una porción del estómago proximal que se mantiene ácido pese a los alimentos y que escapa de su mecanismo de buffer aumentando el riesgo de reflujo entre 10 y 20% denominado reservorio ácido (11, 12).

Por otra parte, el sistema nervioso central es el encargado de la percepción de los síntomas de la ERGE a través de canales sensibles a un pH bajo en el esófago (13), y cuando hay aumento de la percepción de los síntomas se le denomina hipersensibilidad visceral (12).

FACTORES ASOCIADOS A LA FISIOPATOGENIA DE LA ERGE

Aumento de la presión intraabdominal. La ERGE es común en más de 50% de las mujeres embarazadas (14), se presenta principalmente al final del primer trimestre o principios del segundo trimestre (15) y aumentan progresivamente hasta los 2-4 días del puerperio (16, 17). Dentro de los factores de riesgo para presentar ERGE durante esta etapa se encuentran la multiparidad, pirosis preexistente, edad gestacional y la ganancia ponderal de peso (18-20) asociada a la ingesta de comida condimentada o grasosa previo a dormir (21). El embarazo, aunado a ganancia de peso mayor a lo recomendado por semana, aumenta la presión intraabdominal por el agrandamiento del útero, desencadenando aumento de la ERGE en pacientes con predisposición previa (22). Por otra parte, los factores hormonales como la progesterona actúan como un relajante del EEI, disminuye la presión progresivamente durante el embarazo (23), actúa sobre el sistema nervioso entérico y en la musculatura lisa, que conlleva a una disminución de la motilidad gastrointestinal (24), sin embargo, estos hallazgos han sido contradictorios en algunos estudios (24, 25). Por lo anterior el aumento en la incidencia de ERGE durante el embarazo se asocia más a los cambios hormonales y los medicamentos para disminuir los síntomas propios del embarazo, sin embargo, mantener el peso adecuado durante esta etapa puede mejorar los síntomas.

Obesidad. Otro de los factores asociados al aumento de la presión intraabdominal es la obesidad, relacionada con aumento de la circunferencia abdominal (26). Por cada unidad de incremento en el IMC, hay un aumento de 10% en la presión intragástrica, ocasionada por un aumento del volumen de grasa abdominal que genera una presión mecánica en el estómago. El riesgo de ERGE por obesidad es hasta tres veces mayor que en personas con peso normal, estudios han mostrado que la prevalencia de síntomas de ERGE en pacientes con IMC menor a 25 kg/m² se estima en 23% comparado con 27% en pacientes con IMC entre 25-30 kg/m² y aumenta dramáticamente hasta 50% en pacientes con IMC mayor a 30 kg/m², asociado con mayor gravedad de síntomas y complicaciones (27, 28).

En los pacientes obesos, además de elevarse la presión intraabdominal, también aumenta la torácica (que fisiológicamente es negativa), por transmisión de la presión intraabdominal y elevación del diafragma. En estos pacientes existe también una alta prevalencia de apnea obstructiva del sueño

(AOS), lo que lleva al colapso de la vía aérea superior, presión negativa intratorácica (de esta manera se compensa el aumento) y contribuye a un mayor periodo de exposición ácida nocturna, comparada con individuos sanos con IMC normal. Es probable que esta exposición al ácido sea debida a que los episodios obstructivos pueden estimular la presencia de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior.

Otro mecanismo antirreflujo alterado en pacientes obesos es la disfunción del EEI (27). En algunos pacientes el esfínter se encuentra hipotenso debido a la alta prevalencia de hernia hiatal en pacientes con obesidad (40%) (29). Pandolfino y cols. mostraron una asociación de la separación del EEI con el diafragma crural extrínseco, lo cual predisponía a pacientes obesos a hernia hiatal (30). Por otra parte, otro estudio de casos y controles con un tamaño de muestra alto (n=1389) mostró que la obesidad es un factor de riesgo independiente para la presencia de hernia hiatal (31). Sin embargo, en la obesidad, el EEI se mantiene hipertenso debido a un mecanismo compensatorio al mayor aumento de la presión intraabdominal y disminuye significativamente posterior a la pérdida de peso (27, 32).

Por otra parte, en pacientes con obesidad, las relajaciones transitorias del EEI aumentan en proporción al grado de obesidad y de circunferencia abdominal por presencia de grasa, no así cuando el aumento de la presión es secundario a distensión gástrica por sobrealimentación (28). No obstante, Quiroga y cols. mostraron que la obesidad ocasiona aclaramiento esofágico causado por la hiposalivación y alteraciones en la motilidad esofágica asociados con retraso en el vaciamiento gástrico, sin embargo, la evidencia científica es contradictoria (26, 33).

Durante la obesidad aumenta la producción de citocinas proinflamatorias y se ha observado que niveles bajos de citocinas como la adiponectina, aunado a niveles elevados de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1B) e interleucina 6 (IL-6), se han relacionado significativamente con la presencia de esofagitis erosiva y esófago de Barret (28).

Aunado a lo anterior, algunos alimentos y bebidas se han asociado con la exacerbación de los síntomas, por lo cual dietas restrictivas han sido ampliamente utilizadas durante la ERGE (9).

CONTENIDO DE LA DIETA

Café. Se ha descrito que el café es un factor de riesgo importante para enfermedades gastrointestinales como úlcera péptica, gastritis y ERGE, secundario a la estimulación de gastrina y de disminución de la presión del EEI (34). Desde los años setenta, Cohen y cols. encontraron que aumenta significativamente la secreción ácida después del consumo de café tanto regular como descafeinado, concluyendo que ésta no presenta una diferencia y que los efectos que tendría el café son independientes de la cafeína; los investigadores sugieren que los efectos adversos causados por éste son debidos a otro mecanismo, tal como un secretagogo contenido en la mezcla de café (35).

Por otra parte, un metanálisis que evaluó varios alimentos asociados a la ERGE, entre ellos el café, concluyó que no existe asociación significativa entre el consumo de café (más de una taza al día) y el desarrollo de la ERGE, tanto en su variedad erosiva como no erosiva (36), lo cual concuerda con lo publicado por Kim y cols., quienes realizaron un metanálisis en estudios con elevado nivel de evidencia y concluyen que no existe evidencia significativa entre el consumo de café y la aparición de ERGE (37); de igual forma, otro grupo de investigadores mostró que el consumo diario de 400 mg de cafeína o menos no se asocia a síntomas o efectos adversos relacionados con el café en el tracto gastrointestinal a excepción de náusea (38), sin embargo, aún no se ha descrito con certeza el efecto que pueda tener más de esa cantidad sobre diferentes partes del tracto gastrointestinal, dada la complejidad en los diseños de investigación para cuantificar su consumo, concentración, frecuencia y forma de preparación (39). Un estudio reciente mostró que el café es considerado como uno de los alimentos que ocasionalmente puede producir síntomas de reflujo, sin embargo, no se describe una asociación directa (40). Por lo anterior, hacer una restricción absoluta del café no garantiza la disminución de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Alcohol. El consumo de alcohol ha sido una de las restricciones principales por parte de los pacientes ante sus síntomas de ERGE, sin embargo, no se ha encontrado evidencia científica contundente. Un estudio reciente donde se evaluaron diferentes tipos de bebidas como vino blanco (8% de alcohol), vino tinto (12% de alcohol), cerveza (7% de alcohol) y whiskey (43% de alcohol) comparado con agua, relacionadas con la ERGE, mostró que el vino blanco en comparación con vino tinto y agua aumenta los

síntomas de reflujo, genera mayor tiempo de exposición a pH menor a 4 y disminuye la presión del EEI; por otra parte, el vino tinto ocasionó síntomas, pero no afectó la presión del esfínter y el pH. La cerveza presentó mayor tiempo de exposición a pH menor a 4 comparada con agua, pero aún en rangos normales. Cabe mencionar que esos resultados se evaluaron en un tamaño de muestra pequeño (41). Sin embargo, en un estudio con un tamaño de muestra grande (n=43,363), no se encontró aumento del riesgo de ERGE con el consumo de alcohol en más de 10 ocasiones por semana y tampoco hubo asociación del riesgo en la evaluación dosis-respuesta (42). No obstante, al igual que el café, el alcohol se ha descrito como una de las bebidas que ocasiona síntomas de forma esporádica (40), no así en pacientes con esofagitis erosiva asintomática, donde se ha visto aumento del riesgo por consumo de alcohol (43). Algunos investigadores han reportado que el consumo de alcohol es un factor de riesgo, ya que exacerba los síntomas de la ERGE (42) debido a que reduce el tono de EEI, aumentando la acidez intragástrica, disminuyendo bicarbonato salival, y también perjudica la barrera de la mucosa en estudios fisiológicos independientemente del tipo o cantidades de consumo (16), y esto depende del volumen de consumo, de los demás compuestos de cada bebida alcohólica y la carbonatación. Por lo anterior, la cerveza es la bebida que más se ha asociado con episodios de acidez y reflujo (44), Otros factores relacionados con la tolerancia al alcohol y los síntomas de ERGE son la predisposición genética y hábitos de consumo culturalmente relacionados, por lo que dependerá de la población de estudio (43).

Bebidas carbonatadas. Las principales propiedades de las bebidas carbonatadas suelen ser carbonatación, acidez y altos niveles de azúcar y/o edulcorantes artificiales. La acidez es una propiedad química de muchas de estas bebidas, siendo los refrescos de cola y las cervezas las que tienen mayor acidez. En promedio, las bebidas tienen un pH 3, siendo este valor resultado de la adición de ácido cítrico y fosfórico (45, 46). Una revisión sistemática evaluó el papel de las bebidas carbonatadas con la ERGE, donde se vio que algunos estudios mostraron que este tipo de bebidas son un factor predictor independiente de síntomas de ERGE, ya que alteran el pH esofágico ocasionando síntomas similares a los que se producen durante la ERGE, sin embargo, no hay evidencia científica que muestre que éstas causen directamente

inflamación esofágica o complicaciones relacionadas con la ERGE (46). Agrawal y cols. demostraron que las bebidas carbonatadas pueden reducir el pH a menos de 4 y causar síntomas de reflujo comparando con limonada, diferentes jugos (fresa, manzana, naranja), vino blanco, vino tinto, ketchup, café y té (47). Sin embargo, otro estudio mostró que el efecto sólo era temporal (48).

Otro estudio donde se evaluó el tono del EEI en voluntarios, posterior a la ingesta de diferentes bebidas carbonatadas (Pepsi descafeinada y con cafeína) comparadas con agua, mostró que se produce disminución de la presión del EEI en 30-50%, por al menos 20 minutos en los pacientes que ingirieron una bebida carbonatada fría (49). Por otra parte, otros estudios han evaluado el efecto de estas bebidas sobre el vaciamiento gástrico y mostraron que no existen diferencias en personas que consumen bebidas carbonatadas (50, 46). A su vez, otro estudio mostró que con alimentos sólidos y bebidas carbonatadas o agua destilada existía distensión gástrica por CO₂ liberado por la carbonatación, pero que éste no influía en el vaciamiento, sino que existía una modificación de la distribución intragástrica del alimento (46).

Por otra parte, se ha descrito que las bebidas carbonatadas podrían causar lesiones en la mucosa esofágica debido a su acidez, sin embargo, actualmente no existe suficiente evidencia científica que apoye o refute esta hipótesis (46). Hasta el momento, se han realizado estudios en modelos animales expuestos a bebidas carbonatadas sin encontrar daños histopatológicos en la mucosa esofágica de ningún tipo. No obstante, se ha encontrado aumento en la tasa de regeneración esofágica por medio de citometría de flujo, lo que sugiere un posible efecto irritativo (51).

Por otra parte, Fass y cols. mostraron en un estudio que los síntomas de la ERGE se desencadenan en 24% de individuos sanos después del consumo de bebidas carbonatadas (52). Posteriormente, en un metanálisis, Shuckla y cols. realizaron un ensayo clínico donde evaluaron la presión del EEI y el número de relajaciones transitorias del EEI en sujetos sanos, después del consumo de bebidas carbonatadas y encontraron que se produce una disminución de la presión del EEI posterior al consumo de estas bebidas comparado con su basal, y el agua; así como también hubo un aumento de las relajaciones transitorias del EEI, sin embargo, esta disminución de la presión del EEI no fue a niveles clínicamente significativos (11-37 mmHg), como para desencadenar síntomas de ERGE (53).

En cuanto a la malignidad, hasta ahora existen tres estudios que evalúan el riesgo de adenocarcinoma y carcinoma epidermoide esofágico por consumo de bebidas carbonatadas. En ninguno se ha encontrado que éstas causen malignidad ni lesiones precursoras; por lo contrario, en algunos estudios se encontró una relación inversa entre del consumo de estas bebidas con el riesgo de padecer estos tipos de cáncer en el esófago (OR=0.4, 95% CI 0.20-0.78) (46). Por otra parte, no se encontró que las modificaciones al estilo de vida para la ERGE disminuyan los síntomas tras el cese del consumo de bebidas carbonatadas (54). Por lo anterior, no ha sido posible hacer una recomendación basada en evidencia científica que relacione a estas bebidas con la ERGE.

Bebidas cítricas. Existen pocos estudios que evalúen la relación entre la ERGE y las frutas cítricas. Feldman y cols. realizaron un ensayo clínico en el cual midieron el pH y la osmolalidad de 38 bebidas (entre ellas bebidas cítricas y jugos) *in vitro*, para correlacionar estos valores con los síntomas de reflujo a través de un cuestionario (n=394). De las 17 bebidas cítricas analizadas, se encontró correlación significativa (p= 0.004) de la acidez con los síntomas de reflujo en 65% de los pacientes (55).

Por su parte, Cranley y cols. realizaron también un ensayo clínico en el que evaluaron la ingesta de jugo de naranja sobre el reflujo gastroesofágico en pacientes sanos vs. un grupo de pacientes con ERGE, 10 minutos antes y 60 minutos después de ingerir el jugo de naranja. Se encontró que en el grupo control hubo un aumento de la presión intraesfintérica (5mm Hg sobre el valor basal) a los 20 minutos post ingesta, y que en el grupo con ERGE no hubo cambios en la presión, a pesar de sí haber presentado los síntomas. Los autores concluyen que el jugo de naranja no disminuye la presión del EEI y sugieren que la sintomatología de pirosis posterior al consumo de jugos cítricos es debido a mecanismos diferentes al reflujo gastroesofágico (56). Por otra parte, en un ensayo clínico en el que se comparó a sujetos sanos y pacientes que sufrieron un evento vascular cerebral, se observó que un bolo con sabor ácido y pH ácido produce un tránsito más lento en el tercio distal del esófago comparado con un bolo con pH neutro (57). Un ensayo clínico evaluó si el consumo de líquido con sabor ácido genera síntomas y los autores concluyeron que el consumo de bebida ácida cambia la actividad electromiográfica de los músculos faríngeos, sugiriendo que existen cambios en las fases de masticación oral y faríngea, y que puede haber efecto en prolongar el

tiempo de aclaramiento del bolo ácido en la parte distal del esófago (58). Por su parte, los hallazgos de López-Colombo y cols. mostraron que el consumo de cítricos incrementa la posibilidad de recaída de ERGE (59). Durante décadas, la restricción de bebidas cítricas ha sido una recomendación común en pacientes con la ERGE, sin embargo, no existe aún una hipótesis clara sobre el posible mecanismo por el cual pudieran causar síntomas de la ERGE (60).

Grasas. Las grasas, el ácido y las soluciones hiperosmolares del duodeno son inhibidores de la secreción ácida gástrica. De éstos, las grasas son las más potentes. Su presencia intraluminal causa que las células enteroendocrinas de esta porción del intestino liberen péptido inhibitorio gástrico (GIP, por sus siglas en inglés) y elevada presencia de colecistoquinina (CCK) (60). Por su parte, los secretagogos son los encargados de la secreción ácida, sustancias como la acetilcolina (ACh), gastrina e histamina se unen directamente a sus respectivos receptores de membrana en las células parietales; lo que estimula y potencia la secreción ácida. El GIP reduce la secreción ácida directamente por la inhibición de las células parietales e indirectamente por la inhibición de la liberación de gastrina en el antro gástrico. La CCK genera una retroalimentación negativa hacia la secreción ácida. En conjunción, se retrasa el vaciamiento gástrico mediante una combinación de señales neurales y hormonales (ACh, CCK y GIP). El retraso del vaciamiento gástrico se traduce en inhibición de la actividad motora antral, contracciones fásicas del esfínter pilórico y actividad motora intestinal alterada (61). Esta serie de eventos resulta en la distensión gástrica, que es un desencadenante bien conocido de las relajaciones transitorias del EEI, probablemente mediado en este caso por mecanorreceptores gástricos y el receptor de CCKA (62).

En un ensayo clínico con 24 pacientes sanos, jóvenes, se les administró aleatoriamente infusiones de proteínas, grasas y carbohidratos; y se encontró que, en el grupo de grasas, hubo una disminución significativa de la presión del EEI, aumento del tiempo de exposición a ácido y la cantidad de CCK. Sin embargo, la presión del EEI aunque disminuyó, en promedio se registraron presiones entre 14-15 mmHg a los 30 y 60 minutos, las cuales no son significativas para el desarrollo de la ERGE (63). Por otra parte, se vio una correlación inversa entre la cantidad de CCK y la disminución de la presión del EEI incluso cuando los valores de CCK tendían a normalizarse; sugiriendo un probable mecanismo indirecto de la CCK, en lugar de directo como se pensaba anteriormente (64).

Por otra parte, en otro estudio se evaluó el efecto de diferentes tipos de dietas; alta en calorías (1,000 kcal), baja en calorías (500 kcal), alto porcentaje de grasas (50%), bajo porcentaje de grasas (10%); sobre los síntomas de la ERGE, se observó mayor exposición a ácido en la dieta alta en calorías, mayor en la dieta alta en grasas y los síntomas de reflujo fueron más frecuentes en la dieta alta en grasas (63).

Wei y cols. han encontrado hallazgos en modelos animales que sugieren que la suplementación dietética de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n-3 pueden tener un potencial efecto inhibitorio sobre la inflamación esofágica asociada durante el reflujo y el efecto protector fue discernible sólo cuando la dosis de ácidos grasos n-3 administrada fue mayor que la de los PUFA n-6, lo cual concuerda con la recomendación diaria (Nutrition Society, 2000), que indica una ingesta en una relación n-6:n-3 PUFA de 4-6:1. Con base en esto, una óptima relación PUFA n-6:n-3 en la dieta y reducción de grasas totales puede tener un efecto benéfico para la reducción de los síntomas de la ERGE (65, 63).

Hidratos de carbono. Se ha recomendado una reducción de la ingesta de azúcares simples (monosacáridos y disacáridos) para mejorar los síntomas de la ERGE, dado que se ha demostrado que éstos tienen una relación positiva con la exposición al ácido esofágico y la gravedad de los síntomas, alargando los episodios de reflujo (9); sin embargo, hasta el momento, no se ha encontrado el mecanismo fisiopatológico específico para ello (66).

En algunos estudios se ha observado que tras la administración oral de fructo-oligosacáridos, así como de lactosa, se genera aumento en los episodios de reflujo, en la exposición esofágica al ácido, aumento del número de relajaciones transitorias del EEI y síntomas más severos de la ERGE. Estos productos se encuentran en muchos alimentos procesados, y son pobremente absorbidos en el intestino delgado, pero completamente fermentados en el colon. Se ha sugerido la hipótesis de que la fermentación colónica de los hidratos de carbono mal absorbidos lleva a la producción de ácidos grasos de cadena corta y que esto tiene un efecto parcial sobre la ERGE (66). Otro mecanismo probable es mediado por la CCK (que a su vez genera distensión gástrica por retardo en el vaciamiento), ya que uno de sus estímulos son los carbohidratos, aunque débilmente (61, 66).

Austin y cols. recomiendan una dieta baja en carbohidratos, ya que en un ensayo clínico con pacientes obesos con dieta baja en hidratos de carbono

(menos de 20 gr/día), se registró mejora significativa de los síntomas de la ERGE y disminuyó la exposición ácida durante la evaluación con manometría (66). Por otra parte, se ha evaluado el consumo de fibra y se vio que puede disminuir el riesgo de síntomas de la ERGE (67), ya que se ha visto una relación positiva entre el consumo de fibra dietética y menor riesgo de desarrollar adenocarcinoma esofágico (68).

Chocolate. Poco se sabe del efecto real que tiene el consumo de chocolate sobre el reflujo gastroesofágico, y existen escasos estudios sobre su asociación. En un estudio de casos y controles no se observó evidencia significativa de que el chocolate y otros alimentos evaluados indujeran síntomas o ERGE (69); sin embargo, se ha usado como recomendación empírica evitar su consumo para disminuir los síntomas o la progresión de la enfermedad (60).

Wright y cols. estudiaron el efecto del chocolate sobre el tono del EEI en 9 pacientes sanos, usando una infusión de jarabe de chocolate (120 ml) diluido con agua destilada y se monitorizó la presión del EEI durante una hora, posterior a 15 minutos de ingerir chocolate, se les administró un antiácido vía oral y se observó una disminución de la presión del EEI después de la ingesta de chocolate de 14.6 a 7.9 mmHg; y éste no revertía el efecto del chocolate sobre la presión del esfínter después de la administración del antiácido a dosis terapéuticas (69). Los mecanismos sugeridos de la disminución de la presión han sido por la presencia de metil xantinas en el chocolate (teobromina y cafeína), que inhiben las fosfodiesterasas, aumentan los niveles de AMPc y disminuye la presión. Sin embargo, al igual que el café, existe evidencia que sugiere que las metilxantinas llegan a tener un efecto significativo sobre síntomas o la ERGE en niveles estadísticamente significativos (35). Por otra parte, Surdea-Blaga y cols. sugieren que aunque hay pocos datos sobre la relación entre el consumo de chocolate y la ERGE, los pacientes que sufren de ERGE deberían evitar la ingesta de chocolate, dados sus efectos sobre la función del EEI y el aumento de la exposición al ácido esofágico (60).

Capsaicina. El chile es una buena fuente de antioxidantes como vitamina A, C, flavonoides y fibra soluble. Sin embargo, uno de sus componentes se ha relacionado con los síntomas típicos de reflujo, especialmente de la pirosis (70). Este compuesto activo es la capsaicina, que es un alcaloide hidrofóbico producido por el chile que le da su sabor picante (60).

La capsaicina es reconocida por un receptor que se encuentra en la mucosa esofágica, el receptor de

potencial transitorio V1 (TRPV1), que es mediador de la sensación de pirosis (71). La presencia de este receptor está determinada por el grado de exposición a ácido (13). El TRPV1 se activa y posteriormente se desensibiliza. Primero la capsaicina cambia la permeabilidad de la membrana de las primeras neuronas al calcio, se despolarizan y liberan neuropéptidos estimulantes como la sustancia P. Esta última es mediadora del dolor, por lo que la exposición crónica de capsaicina depleta la sustancia P, llevando así a la desensibilización (71). Estudios *in vitro* han mostrado que el receptor TRPV1 se desensibiliza casi instantáneamente, pero que *in vivo* es variable, desde horas a semanas (71). Por lo anterior, surge la hipótesis de que esto ocurre con la exposición crónica y a altas dosis actuando como mecanismo protector.

En algunos estudios se ha encontrado que la capsaicina aumenta la presión del EEI y que retrasa el vaciamiento gástrico a ciertas dosis (mayores a 17.3 mg); incluso a una dosis de 5 mg de capsaicina no se produce retraso de éste (72). Otros estudios también concluyen que existe una asociación entre la presentación y agravamiento de los síntomas de ERGE y el consumo de alimentos condimentados con chile (73, 74). Sin embargo, aunado al mecanismo de analgesia o de desensibilización, se ha observado que la capsaicina aumenta la motilidad esofágica (75), de este modo acelera el aclaramiento esofágico y disminuye progresivamente la percepción de pirosis.

En otros estudios se ha evaluado el efecto de la ingesta de comidas altas en grasas acompañadas de chile, y se ha observado que se añade al efecto basal de las grasas solas, tanto en las relajaciones transitorias del EEI como en la disminución de su presión; no obstante, esto ocurre únicamente en esta combinación de factores, lo que indica que el chile sólo ocasiona una parte de los episodios de reflujo (70).

En varios ensayos clínicos se ha evaluado la administración de infusiones de capsaicina comparado con solución salina para evaluar la sensibilidad posterior a la administración de ácido clorhídrico, en sujetos sanos y con ERGE, donde se encontró que la presencia y severidad de los síntomas es dosis dependiente (13, 71). Si bien la capsaicina causa retardo en el vaciamiento gástrico, ésta lo hace a dosis elevadas (mayores a 17.3 mg de capsaicina) (72) de las que se necesitan para causar síntomas de reflujo, sobre todo pirosis. En conclusión, no se ha demostrado que la capsaicina produzca ERGE, pero sí que aumente la sintomatología en pacientes que ya la padecen en comparación con pacientes que no la padecen.

Tomate. Poco se ha investigado respecto del efecto que tiene el tomate sobre la ERGE. En algunos estudios se ha encontrado asociación de los síntomas de ERGE evaluados a través de cuestionarios con el consumo de tomate, sin embargo, la evidencia científica no es concluyente al respecto (76). En un ensayo clínico que evaluó el efecto que tenía la infusión intraesofágica de jugo de naranja o jugo de tomate sobre el pH, resultó que en ambos grupos los pacientes se mostraron sintomáticos. Esto sugirió que algún componente en común, distinto a la acidez, podría afectar la sintomatología (44) como se ha visto en otros estudios.

Se ha estudiado la reacción leucocitotóxica en pacientes con ERGE refractaria a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, comparando la reacción cuando éstos recibían una dieta controlada y cuando recibían una dieta con algunos alimentos con los que se relacionan síntomas de ERGE. Se observó la reacción de cada alimento, y se aplicó en tiempos diferentes, tanto la dieta controlada como la dieta con alimentos desencadenantes de ERGE. El objetivo fue tratar de dilucidar si el rechazo a ciertos alimentos comúnmente relacionados con la ERGE se debe a una intolerancia a éstos mediante un proceso inmunológico. En 60-70% de los pacientes existía una hipersensibilidad a diferentes nutrientes (76). Es importante considerar esto dado que no todos los casos de ERGE se deben a este mecanismo, la intolerancia o hipersensibilidad a ciertos alimentos sí puede tener un rol en algunos casos de ERGE; y de este modo puede funcionar como alternativa terapéutica de bajo costo en pacientes en los que no está indicado el tratamiento farmacológico con inhibidores de la bomba de protones, o en quienes son refractarios a este tratamiento.

Cebolla. Muchos pacientes asocian la presencia de síntomas de reflujo con el consumo de comidas condimentadas, y uno de los ingredientes comúnmente presentes en éstas es la cebolla. Se ha demostrado que el consumo de cebolla aumenta la duración de los episodios de dispepsia en pacientes con ERGE debido a que ocasiona una disminución de la presión del EEI, aunque ésta no produce acidez ni reflujo en pacientes sanos (9, 44). En un ensayo clínico en el que se comparó el efecto de la cebolla sobre el EEI y síntomas en pacientes sanos, se observó que en pacientes con ERGE hubo significativamente más sintomáticos y con cambios en éste, en contraste con los sujetos sanos, que no lo presentaron. Por lo que, aunque no se conoce con precisión el mecanismo por el cual ocurre, se sabe que podría sensibilizar la mucosa esofágica (77). Por otra parte,

en un reporte de caso de un paciente que presentaba síntomas de dispepsia y ERGE posterior al consumo de cebolla y pimiento verde, se encontró incremento en el número de episodios de reflujo, síntomas de pirosis, eructos y porcentaje de tiempo con pH menor a 4 en las primeras dos horas del periodo postprandial; además de espasmos repetitivos de duración de 20-30s que coincidían con dolor retroesternal durante la manometría (78). Finalmente, otro estudio en el que se compararon dietas controladas y dietas ricas en alimentos desencadenantes de ERGE, se observó una reacción leucocito-tóxica y la cebolla se consideró un alimento al que un número importante de pacientes con ERGE fueron hipersensibles (79).

Menta. Existe información poco clara sobre el rol de la menta en la ERGE. La hipótesis actual es que funciona como antagonista de los canales de calcio, generando relajación del músculo liso intestinal al reducir el influjo de calcio intracelular. La hipótesis anterior surgió a partir de experimentos en animales a los que se les administraron sustancias que generan contracciones intestinales, y que posterior a la aplicación de *mentha piperita* las contracciones inducidas se atenuaron considerablemente, ocasionando una disminución en la presión del EEI (80).

En un ensayo clínico se administró una cápsula de menta para evaluar si mejoraba los síntomas de dispepsia funcional y se observó que además de mejorar la sintomatología, no se presentaron efectos adversos como eructos con sabor a menta, como se había reportado en otros estudios (81). Esto podría sugerir que quizá sí exista una relajación del músculo liso a nivel del EEI, pero no lo suficiente para generar reflujo gastroesofágico.

CONCLUSIONES

Existe evidencia científica que muestra que algunos alimentos están asociados con una mayor frecuencia de ERGE. Sin embargo, los resultados son inconsistentes. Los mecanismos por los cuales los alimentos causan aumento de los eventos de reflujo, aumento de la percepción de acidez estomacal, retraso en el vaciamiento gástrico, aumento de la presión gástrica, secreción ácida y los síntomas típicos de la ERGE, aún no son claros, sin embargo, aunque la evidencia científica no es contundente, ciertas restricciones en la dieta podrían mejorar los síntomas y, en consecuencia, las necesidades de tratamiento farmacológico disminuirán. Por lo anterior es que los cambios en el estilo de vida son parte importante en el manejo de los pacientes con la ERGE, en la tabla 1 se muestran los factores de riesgo más estudiados y su recomendación sugerida.

Tabla 1. En la siguiente tabla se muestran las recomendaciones comúnmente asociadas a la ERGE, el grado de evidencia con respecto de cada una por tipo de estudio, si existe evidencia fisiopatológica de que sea verdad y la recomendación general a criterio de los autores

Factor asociado	Grado de evidencia científica (tipo de estudio)	¿Fisiopatológicamente conclusivo?	Recomendación sugerida (conclusión)
Comidas grasosas	Ensayo clínico [63, 64]	Sí	Evitar comidas grasosas y copiosas.
Carbohidratos	Ensayo clínico [66]	No	Una dieta baja en hidratos de carbono podría disminuir los síntomas de ERGE (de 20 gr/día).
Chile	Ensayo clínico [71-73]	Sí	El chile puede causar sensación de ardor por sus mecanismos fisiopatológicos; sin que ello signifique que cause ERGE. No combinar comidas grasosas y copiosas con chile.
Cebolla	Ensayo clínico [44, 77, 79] Reporte de caso [78]	No	Puede causar síntomas de reflujo, puede existir hipersensibilidad a este alimento, con síntomas de reflujo secundarios.
Tomate	Ensayo clínico [76]	No	Puede causar síntomas de reflujo, puede existir hipersensibilidad a este alimento, con síntomas de reflujo secundarios.
Chocolate	Casos y controles [82], ensayo clínico [69]	No	Es poco probable que cause ERGE.
Menta	Casos y controles [82], ensayo clínico [69]	No	Es poco probable que cause ERGE. Incluso puede mejorar síntomas de dispepsia.
Café	Metanálisis [36]	No	No existe asociación entre la cafeína y la ERGE. En dosis mayores a 400mg de cafeína pueden llegar a presentarse síntomas en algunos pacientes.
Alcohol	Serie de casos y controles [42, 44], ensayo clínico [41]	No	No existe relación entre el alcohol y el ERGE. Si llega a presentarse reflujo, es más probable que éste se deba a la combinación de ingredientes de determinada bebida y no al alcohol.
Bebidas o frutos cítricos	Ensayo clínico [76]	No	Puede existir una percepción de acidez, sin deberse a ERGE.
Bebidas carbonatadas	Ensayo clínico [47, 49]	No	No existe relación con ERGE, no interfiere en el vaciamiento gástrico.
Embarazo	Cohorte, ensayo clínico [16-20, 22, 23]	Sí	Factor de riesgo para ERGE mediado por factores hormonales.
Obesidad	Metanálisis [83], ensayo clínico [26-32]	Sí	El principal factor de riesgo para ERGE, dosis-dependiente del grado de obesidad (IMC), diversos mecanismos fisiopatológicos.

REFERENCIAS

1. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2013;381:1933-1942.
2. Huerta-Iga FM, Tamayo-de la Cuesta JL, Noble-Lugo A, y cols. Consenso mexicano de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Parte I. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78:231-239.
3. Murase K, Tabara Y, Takahashi Y, et al. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study. *Sleep* 2014;37:1809-1815.
4. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:105-112.
5. Rubenstein JH, Chen JW. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:1-14.
6. Ness-Jensem E, Hveen K, El-Serag H, Langrgren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;21:30-34.
7. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:208-222.
8. Eherer A. Management of gastroesophageal reflux disease: lifestyle modification and alternative approaches. *Dig Dis* 2014;32:149-51.
9. Newberry C, Lynch K. Can we use diet to effectively treat esophageal disease. A review of the current literature. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:38.
10. Bujanda L, Cosme A, Muro N, Gutiérrez-Stampa M de L. [Influence of lifestyle in patients with gastroesophageal reflux disease]. *Med Clin (Barc)* 2007;128:550-4.
11. Boeckstaens GE, Rohof WO. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:15-25.
12. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2017(in press).
13. Herrera-Lopez J.A., Mejía-Rivas MA, Vargas-Vorackova F, Valdovinos-Díaz MA. Capsaicin induction of esophageal symptoms in different phenotypes of gastroesophageal reflux disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:396-404.
14. Malfertheiner SF, Malfertheiner MV, Kropf S, Costa SD, Malfertheiner P. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol* 2012;12:131.
15. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, Pearce JM, Maxwell JD. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:731-4.
16. Kim YS, Kim N, Kim GH. Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2016;22:575-588.
17. Ter RB. Gender differences in gastroesophageal reflux disease. *J Gend Specif Med* 2000;3:42-4.
18. Naumann CR, Zelig C, Napolitano PG, Ko CW. Nausea, vomiting, and heartburn in pregnancy: A prospective look at risk, treatment, and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1488-93.
19. Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:793-806.
20. Richter JE. Review article: The management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:749-57.
21. Dall'Alba V, Fornari F, Krahe C, Callegari-Jacques SM, Silva de Barros SG. Heartburn and regurgitation in pregnancy: The effect of fat ingestion. *Dig Dis Sci* 2010;556:1610-4.
22. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:235-61.

23. Body C, Christie JA. Gastrointestinal diseases in pregnancy: Nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:267-83.
24. M Macfie AG, Magides AD, Richmond MN, Reilly CS. Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 1991;67:54-7.
25. Whitehead EM, Smith M, Dean Y, O'Sullivan G. An evaluation of gastric emptying times in pregnancy and the puerperium. *Anaesthesia* 1993;48:53-7.
26. Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Colecchia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*, 2009;15:1690-1701.
27. Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery* 2016;159:475-486.
28. Mion F, Dargent J. Gastro-oesophageal reflux disease and obesity: Pathogenesis and response to treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:611-22.
29. Che F, Nguyen B, Cohen A, Nguyen NT. Prevalence of hiatal hernia in the morbidly obese. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:920-4.
30. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: A challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639-49.
31. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2840-4.
32. Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, Rakitt T, Kingston A, Luketich J, Schauer P. Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2002;16:1027-31.
33. Quiroga E, Cuenca-Abente F, Flum D, Dellinger EP, Oelschlaeger BK. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance. *Surg Endosc* 2006;20:739-43.
34. Rubach M, Lang R, Seebach E, Somoza MM, Hofmann T, Somoza V. Multi-parametric approach to identify coffee components that regulate mechanisms of gastric acid secretion. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:325-35.
35. Cohen S, Booth GH Jr. Gastric acid secretion and lower-esophageal-sphincter pressure in response to coffee and caffeine. *N Engl J Med* 1975;293:897-9.
36. Shimamoto T, Yamamichi N, Kodashima S, et al. No association of coffee consumption with gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux esophagitis, and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 8,013 healthy subjects in Japan. *PLoS One* 2013;8:e65996.
37. Kim J, Oh SW, Myung SK, et al. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2014;27:311-7.
38. Gonzalez de Mejia E, Ramirez-Mares MV. Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:489-92.
39. Nieber K. The impact of coffee on health. *Planta Med* 2017 Jul 4. doi: 10.1055/s-0043-115007.
40. Choe JW, Joo MK, Kim HJ, et al. Foods inducing typical gastroesophageal reflux disease symptoms in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:363-369.
41. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017 (in press).
42. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1730-5.
43. Chang CH, Wu CP, Wang JD, et al. Alcohol and tea consumption are associated with asymptomatic erosive esophagitis in Taiwanese men. *PLoS One* 2017;12:e0173230.
44. Kubo A, Block G, Quesenberry CP Jr, Buffler P, Corley DA. Dietary guideline adherence for gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2014;14:144.
45. Cuomo R, Savarese MF, Sarnelli G, et al. Sweetened carbonated drinks do not alter upper digestive tract physiology in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:780-9.

46. Johnson T, Gerson L, Hershovici T, Stave C, Fass R. Systematic review: The effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:607-14.
47. Agrawal A, Tutuian R, Hila A, Freeman J, Castell DO. Ingestion of acidic foods mimics gastroesophageal reflux during pH monitoring. *Dig Dis Sci* 2005;50:1916-20.
48. Shoenut JP1, Duerksen D, Yaffe CS, Impact of ingested liquids on 24-hour ambulatory pH tests. *Dig Dis Sci* 1998;43:834-9.
49. Hamoui N, Lord RV, Hagen JA, Theisen J, Demeester TR, Crookes PF. Response of the lower esophageal sphincter to gastric distention by carbonated beverages. *J Gastrointest Surg* 2006;10:870-7.
50. Zachwieja JJ, Costill DL, Beard GC, Robergs RA, Pascoe DD, Anderson DE. The effects of a carbonated carbohydrate drink on gastric emptying, gastrointestinal distress, and exercise performance. *Int J Sport Nutr* 1992;3:239-50.
51. Kapicioğlu S, Baki A, Reis A, Tekelioğlu Y. Cola drinks consumption and oesophagitis. *Dis Esophagus* 1999;12:306-8.
52. Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest* 2005;127:1658-66.
53. Shukla A, Meshram M, Gopan A, Ganjewar V, Kumar P, Bhatia SJ. Ingestion of a carbonated beverage decreases lower esophageal sphincter pressure and increases frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. *Indian J Gastroenterol* 2012;31:121-4.
54. Kaltenbach T1, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965-71.
55. Feldman M, Barnett C. Relationships between the acidity and osmolality of popular beverages and reported postprandial heartburn. *Gastroenterology* 1995;108:125-31.
56. Cranley JP, Achkar E, Fleshler B. Abnormal lower esophageal sphincter pressure responses in patients with orange juice-induced heartburn. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:104-6.
57. Kang JH, Kang JY. Lifestyle measures in the management of gastro-oesophageal reflux disease: clinical and pathophysiological considerations. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:51-64.
58. Gomes DC, Dantas RO. Acidic and neutral liquid ingestion in patients with gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol* 2014;51:217-20.
59. López-Colombo A, Pacio-Quiterio MS, Jesús-Mejenes LY et al. Factores de riesgo asociados a recaída de enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes de primer nivel de atención exitosamente tratados con inhibidor de la bomba de protones. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82:106-114.
60. Surdea-Blaga T, Negrutiu DE, Palage M, Dumitrascu DL. Food and gastroesophageal reflux disease. *Curr Med Chem* 2017 (in press).
61. Boron WF. *Medical Physiology*, 3rd Edition. Second ed. Elsevier, ed. Saunders. 2012, Philadelphia.
62. Boulant J, Mathieu S, D'Amato M, Abergel A, Dapoigny M, Bommelaer G., Cholecystokinin in transient lower oesophageal sphincter relaxation due to gastric distension in humans. *Gut* 1997;40:575-81.
63. Iwakiri K, Kobayashi M, Kotoyori M, Yamada H, Sugiura T, Nakagawa Y, Relationship between postprandial esophageal acid exposure and meal volume and fat content. *Dig Dis Sci* 1996;41:926-30.
64. Lacy BE, Carter J, Weiss JE, Crowell MD. The effects of intraduodenal nutrient infusion on serum CCK, LES pressure, and gastroesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:631-e256.
65. Wei JJ, Tang DP, Xie JJ, Yang LY, Zhuang ZH. Decreased n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid ratio reduces chronic reflux esophagitis in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016;112:37-43.
66. Austin GL, Thiny MT, Westman EC, Yancy WS Jr, Shaheen NJ. A very low-carbohydrate diet improves gastroesophageal reflux and its symptoms. *Dig Dis Sci* 2006;51:1307-12.
67. Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:161-73.
68. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut* 2005;54:11-7.
69. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Am J Dig Dis* 1975;20:703-7.

70. Milke P, Diaz A, Valdovinos MA, Moran S. Gastroesophageal reflux in healthy subjects induced by two different species of chilli (*Capsicum annum*). *Dig Dis* 2006;24:184-8.
71. Kindt S, Vos R, Blondeau K, Tack J. Influence of intra-oesophageal capsaicin instillation on heart-burn induction and oesophageal sensitivity in man. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1032-e82.
72. Rodriguez-Stanley S, Collings KL, Robinson M, Owen W, Miner PB Jr. The effects of capsaicin on reflux, gastric emptying and dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:129-34.
73. Song JH, Chung SJ, Lee JH et al. Relationship between gastroesophageal reflux symptoms and dietary factors in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:54-60.
74. Asl SF, Mansour-Ghanaei F, Samadi H, Joukar F. Evaluations of life style factors and the severity of Gastroesophageal reflux disease; a case-control study. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2015;6:27-32.
75. Gonzalez R, Dunkel R, Koletzko B, Schusdziarra V, Allescher HD. Effect of capsaicin-containing red pepper sauce suspension on upper gastrointestinal motility in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1998;43:1165-71.
76. Dibley LB, Norton C, Jones R. Don't eat tomatoes: patient's self-reported experiences of causes of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease *Family Practice* 2010;27:410-417.
77. Allen ML, Mellow MH, Robinson MG, Orr WC. The effect of raw onions on acid reflux and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990;85:377-80.
78. Bajaj JS, Shaker R, Hogan WJ. Esophageal veggie spasms: A food-specific cause of chest distress *Am J Gastroenterol* 2004;99:1396-1398.
79. Caselli M, Zuliani G, Cassol F, et al. Test-based exclusion diets in gastro-esophageal reflux disease patients: a randomized controlled pilot trial. *World J Gastroenterol* 2014;20:17190-5.
80. Reiter M, Brandt W. Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1985;35:408-414.
81. May B, Köhler S, 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.
82. Terry P, Lagergren J, Wolk A, Nyrén O. Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Nutr Cancer* 2000;38:186-91.
83. Singh S, Sharma AN, Murad MH et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1399-1412.e7.

AUTOEVALUACIÓN

1. En función de estudios que relacionan el consumo de café con la ERGE, qué cantidad de cafeína al día podría considerarse como segura:
 - a. 320 mg/día
 - b. 400 mg/día
 - c. 100 mg/día
 - d. 75 mg/día
 - e. 500 mg/día
3. Es un receptor que reconoce a la capsaicina y un mediador de la sensación de pirosis.
 - a. PUFA
 - b. CCK
 - c. GIP
 - d. TRVPV1
 - e. CCKA

Respuesta correcta: Inciso b. 400 mg/día.

Comentario: investigadores mostraron que el consumo diario de 400 mg de cafeína o menos no se asocia a síntomas o efectos adversos relacionados con el café en el tracto gastrointestinal, a excepción de náusea.

Referencia: Gonzalez de Mejia E, Ramirez-Mares MV. Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:489-92.

2. ¿Cuál de las siguientes bebidas podría ser la menos recomendada en pacientes con ERGE ya que se vio que aumenta los síntomas de reflujo, genera mayor tiempo de exposición a pH menor a 4 y disminuye la presión del EEI en comparación con el agua?
 - a. Vino Tinto
 - b. Cerveza
 - c. Vino Blanco
 - d. Café
 - e. Té

Respuesta correcta: Inciso a. Vino blanco.

Comentario: el vino blanco en comparación con vino tinto y agua aumenta los síntomas de reflujo, genera mayor tiempo de exposición a pH menor a 4 y disminuye la presión del EEI.

Referencia: Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017 (in press).

Respuesta correcta: Inciso d. TRVPV1

Comentario: la presencia de este receptor está determinada por el grado de exposición a ácido.

Referencia: Herrera-Lopez J.A., Mejía-Rivas MA, Vargas-Vorackova F, Valdovinos-Díaz MA. Capsaicin induction of esophageal symptoms in different phenotypes of gastroesophageal reflux disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:396-404.

4. De los siguientes alimentos, ¿cuál ha mostrado tener sustento científico para recomendar que no se consuma en pacientes con ERGE?
 - a. Chile
 - b. Cebolla
 - c. Comidas grasosas
 - d. Tomate
 - e. Menta

Respuesta correcta: Inciso c. Comidas grasosas.

Comentario: las grasas ocasionan disminución significativa de la presión del esfínter esofágico inferior, aumento del tiempo de exposición a ácido y la cantidad de colecistocinina.

Referencia: Lacy BE, Carter J, Weiss JE, Crowell MD. The effects of intraduodenal nutrient infusion on serum CCK, LES pressure, and gastroesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:631-e256.

Medidas no farmacológicas para el control de la ERGE

¿Cuál es la evidencia?

Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona

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

PUNTOS CLAVE

- Las medidas generales que tienen mejor evidencia científica en controlar la ERGE son la pérdida de peso, evitar alcohol y tabaco, no acostarse antes de 2-3 horas luego de cenar y elevar el respaldar de la cama (en pacientes con síntomas nocturnos).
- Las terapias no convencionales como ejercicios para fortalecer el tono del EEI no han sido suficientemente estudiadas como para recomendar su uso.
- Las terapias endoscópicas como Stretta® y EsoPHYX® han mostrado buenos resultados a corto plazo y con seguridad aceptable, pero su beneficio suele disminuir con el tiempo. Se pueden considerar como opción en un grupo seleccionado de pacientes.
- La cirugía laparoscópica muestra buenos resultados a corto y mediano plazos, pero la duración de su efecto parece disminuir con el tiempo.
- Los nuevos tratamientos laparoscópicos para fortalecer el EEI, aunque muestran resultados prometedores, ameritan más estudios antes de recomendarlos.

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las enfermedades más frecuentes en la consulta de gastroenterología. El pilar del tratamiento farmacológico han sido los inhibidores de la bomba de protones (IBP) que logran cicatrizar la esofagitis y controlar los síntomas en la mayoría de pacientes (1). Sin embargo, hasta 25-42% de los pacientes no responde al tratamiento inicial y además su efectividad disminuye con el tiempo (2). Estudios recientes, aún controversiales, han descrito efectos

secundarios potenciales generados por el uso prolongado de los IBP (3, 4). Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane analizó la evidencia clínica de limitar o incluso suspender los IBP (5), y hasta se han publicado guías de cómo suspenderlos (6). Se hace necesario entonces reevaluar las medidas no farmacológicas que pueden ser de utilidad para controlar los síntomas de estos pacientes.

MEDIDAS GENERALES

Aunque en la práctica clínica se recomiendan varias modificaciones del estilo de vida, la evidencia muestra que evitar alcohol y tabaco, la pérdida de peso y la elevación del respaldo de la cama son medidas aconsejables, ya que mejoran los hallazgos de la pH-metría y/o los síntomas de la ERGE (7-11). En dos estudios aleatorizados se demostró que la pérdida de peso (en promedio de 11.2 Kg) se acompañó de una disminución del tiempo de exposición al ácido esofágico en 24 horas de 5.6% a 3.7% y de 8.0% a 5.5%, respectivamente (10). Un estudio aleatorizado y cruzado, de 15 participantes con ERGE, mostró que la elevación del respaldo de la cama por una cuña de 10 pulgadas, se acompañó de una mayor disminución en el tiempo del pH esofágico <4 en comparación con una posición plana (15% y 21%, respectivamente, $P < 0,05$) (10). Estas dos medidas se pueden recomendar de rutina en pacientes con sobrepeso o reflujo nocturno (11, 12).

Los hábitos de alimentación en relación con la hora de acostarse también son relevantes. Es reconocido que los pacientes con reflujo nocturno tienen una mala calidad del sueño, con una razón de momios de 2.79 [IC 95% 1,08-6.8] (13). Las comidas nocturnas se asocian con un mayor tiempo de exposición al ácido supino en comparación con

horarios de cena temprana (10). Un estudio demostró que tanto los malos hábitos alimenticios como cenar dentro de las 2 horas antes de dormir o tomar una colación después de la cena, se asociaron independientemente con una corta duración del sueño (14). Un estudio en población albana demostró que los pacientes que se acostaban menos de 30 minutos después de cenar presentaban con mayor frecuencia síntomas de ERGE nocturno (15).

DIETA

Tradicionalmente se ha recomendado evitar ciertos alimentos a los pacientes con ERGE, ante la presunción de que éstos podrían empeorar sus síntomas. Incluso, en algunas de las guías de tratamiento de hace una década se recomendaba rutinariamente evitar la grasa, el chocolate, la menta y el café, sin que la evidencia de al respecto fuera muy consistente (16). En una revisión sistemática se evaluó el efecto de la dieta y otras modificaciones del estilo de vida en la presión del esfínter esofágico inferior, pH esofágico y síntomas de ERGE (17). Se observó que el consumo de tabaco, chocolate y bebidas carbonatadas disminuye la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), mientras que el consumo de alcohol, café y cafeína, alimentos picantes, cítricos y alimentos grasos no mostraron ningún efecto en el EEI. Sin embargo, el abandono del tabaco y del alcohol no mostraron aumentar la presión del EEI, ni mejorar el pH esofágico o los síntomas de la ERGE (12). Además, no se han realizado estudios que hayan demostrado mejoría clínica en los síntomas de la ERGE con la abstención del café, la cafeína, el chocolate, los alimentos picantes, los cítricos, las bebidas carbonatadas, los alimentos grasos o la menta. Es por eso que las guías de manejo más recientes no aconsejan que de rutina se someta a una dieta restrictiva a estos pacientes, excepto en aquellos que hayan demostrado una susceptibilidad particular a alguno de estos alimentos y mejoría al suspenderlo (11, 12). Debemos tomar en cuenta que aún no tenemos clara la fisiopatología de la percepción de síntomas en los pacientes con ERGE, lo que dificulta el análisis de los ensayos clínicos (18, 19). Se han analizado dietas específicas también. Un estudio poblacional transversal demostró disminución del riesgo de desarrollar síntomas de ERGE en 817 pacientes que se apegaron a una dieta mediterránea (15) y una cohorte de 184 pacientes con reflujo laringofaríngeo no encontró diferencia entre los que recibieron IBP vs. los que recibieron “agua alcalina” y dieta mediterránea (20). Finalmente, una revisión reciente que

analiza la evidencia de la dieta concluye que algunos alimentos como cítricos, alcohol y bebidas carbonatadas pueden empeorar los síntomas de la ERGE, sobre todo nocturnos (9).

TERAPIAS NO CONVENCIONALES

Recientemente se ha propuesto que la fisioterapia de la barrera muscular antirreflujo, en especial de la crura diafragmática (CD) puede mejorar la ERGE, ya que éste es propenso a mejorar su rendimiento mediante el ejercicio físico. Existe una correlación directa entre la presión intraluminal de la unión esofagogástrica (UEG) y la actividad electromiográfica de la CD (21). Además, se ha demostrado que la función de la CD está significativamente reducida en pacientes con ERGE en comparación con sujetos sanos o pacientes con reflujo funcional (21). En una revisión sistemática reciente de ensayos clínicos publicados hasta 2016, se concluyó que el entrenamiento respiratorio del diafragma podría desempeñar un papel importante en pacientes seleccionados para controlar los síntomas de la ERGE (22). Se revisaron 4 estudios prospectivos, dos de ellos aleatorizados, en los que sometieron a los pacientes a diversos ejercicios inspiratorios o contracciones del diafragma, que mostraron mejoría en síntomas de la ERGE, mejoría en calidad de vida y disminución de las relajaciones transitorias del EEI. Sin embargo, el diseño de los estudios fue muy heterogéneo, los ejercicios inspiratorios no fueron estandarizados y los parámetros de mejoría fueron diferentes en cada estudio, lo que hace imposible hacer una recomendación al respecto.

TRATAMIENTOS ENDOSCÓPICOS

Desde hace 20 años se han descrito varios abordajes endoscópicos para el manejo de la ERGE, los cuales han mostrado buenos efectos a corto plazo, pero con poca evidencia de su efectividad y seguridad a largo plazo (23), por lo que pueden recomendarse sólo como alternativa al tratamiento médico o quirúrgico (24).

La gastroplicatura endoscópica intraluminal (Endocinch®) consistía en colocar tres pares de puntos de sutura por debajo de la unión gastroesofágica para crear tres plicaturas internas del estómago, con el fin de aumentar el tono del EEI (25). Múltiples estudios iniciales mostraron buenos resultados, pero estudios recientes de seguimiento a 4 años muestran que 80% de los pacientes requería IBP para controlar sus síntomas de la ERGE y 64% de los

pacientes se clasificó como fracaso de tratamiento. Por tanto, actualmente no se considera una terapia efectiva a largo plazo.

Otra terapia fallida fue la llamada EnteryX®, que consistía en inyectar con una aguja un polímero líquido en el EEI. Después de la inyección, el polímero se solidificaba en un implante permanente de tipo esponja, mejorando el tono de la UEG. Un estudio multicéntrico inicial de 85 pacientes mostró que 74% de los pacientes no tomaba IBP a los 6 meses después del procedimiento y 10% tenía una reducción de 50% en el uso de IBP, efecto que se fue perdiendo a los 12 meses de seguimiento (26). Sin embargo, el mayor problema fue el desarrollo de complicaciones serias tras su aplicación, con casos reportados de perforación esofágica, mediastinitis, abscesos de mediastino, embolización arterial en incluso muertes (26), por lo que la compañía lo retiró del mercado en 2005.

En la actualidad, se dispone comercialmente de 2 procedimientos que comentamos a continuación.

EsophyX®. El dispositivo EsophyX®, también conocido como funduplicatura transoral sin incisión (FTSI), consiste en colocar sujetadores no absorbibles en la porción distal anterior y posterior de la curvatura menor, con sujetadores adicionales colocados 1-3 cm proximal a la UEG. Esto provoca una fusión "serosa-a-serosa" y promueve la reconstrucción de una válvula anatómica similar a la funduplicatura tradicional (2). El estudio RESPECT, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo de FTSI versus un grupo con intervención simulada o "Sham", realizado en ocho centros en Estados Unidos, mostró que éste proporcionaba un mejor control de la pirosis comparado con el grupo del procedimiento simulado (27). La eficacia a largo plazo de la FTSI se ha probado en un pequeño grupo de 50 pacientes con ERGE sintomática cuidadosamente seleccionados, seguidos hasta por 6 años. En este grupo la FTSI logró una eliminación duradera de la dependencia diaria del tratamiento con IBP en 75% a 80% de los pacientes (28). Los candidatos ideales para el procedimiento de FTSI son pacientes con ERGE crónica (prueba de pHmetría anormal o esofagitis erosiva de bajo grado) y que tienen ausencia o pequeña hernia hiatal (≤ 2 cm). En un estudio aleatorizado, multicéntrico (29), se evaluaron 696 pacientes con regurgitación persistente a pesar del uso diario de IBP. Los pacientes con ERGE y hernia hiatal ≤ 2 cm fueron asignados aleatoriamente a FTSI y luego 6 meses de placebo (n = 87), o cirugía simulada con 6 meses de omeprazol una vez o dos veces al día (controles, n = 42). En el análisis por intención de tratamiento, la FTSI eliminó la regurgitación en una proporción ma-

yor de pacientes (67%) que los IBP (45%) (p=0,023). Una mayor proporción de controles no tuvo respuesta a los 3 meses (36%) comparado a los sujetos que recibieron FTSI (11%; P = 0,004). El control del pH esofágico mejoró después de la FTSI (media 9.3% antes y 6.3% después, p <0,001), pero no después de la cirugía simulada (media 8.6% antes y 8.9% después). Los sujetos de ambos grupos que completaron el protocolo tuvieron reducciones similares en las puntuaciones de síntomas de ERGE. En cuanto a la seguridad, 16 estudios prospectivos han reportado la aparición de eventos adversos graves (30). De un total de 781 pacientes sometidos a FTSI, se produjeron eventos adversos graves en 19 pacientes (2.4%). Los eventos incluyeron siete perforaciones, cinco casos de hemorragia post-FTSI, cuatro casos de neumotórax, uno que requirió antibióticos intravenosos y un caso con dolor epigástrico severo. Se informó una muerte 20 meses después del procedimiento, con una relación causal desconocida. Un metaanálisis reciente de 18 estudios (5 ensayos aleatorios y 13 estudios prospectivos observacionales) que incluyó 963 pacientes, mostró buenos resultados a corto plazo, pero el efecto va disminuyendo con el tiempo y la mayoría de los pacientes regresan a tomar IBP, aunque a dosis menores a las iniciales (30). Con base en estos resultados, se considera que el efecto de esta terapia es buena a corto plazo, con seguridad aceptable, pero en un grupo seleccionado de pacientes (con reflujo demostrado y hernia hiatal pequeña o ausente) (2).

Stretta®. El dispositivo Stretta® es un catéter 20 Fr, con punta de globo que está envuelto por una cesta que tiene electrodos de aguja para suministrar energía de radiofrecuencia (RF) profunda en la submucosa alrededor del EEI, colocando las agujas radialmente y a múltiples niveles de la UEG. La RF calienta el tejido (65-85 °C) durante una serie de ciclos de tratamiento de un minuto. Esto conduce a la remodelación de la musculatura del EEI y del cardias. Se cree que el mecanismo de acción está relacionado con la disminución de la sensibilidad al ácido, la disminución de la complianza del EEI (por fibrosis) o disminución de las relajaciones transitorias del EEI (31). La FDA aprobó su uso desde el año 2000 y se ha utilizado en más de 20 mil pacientes.

El primer estudio multicéntrico prospectivo abierto grande incluyó 118 pacientes con un seguimiento a 12 meses (32). Además de la evaluación de síntomas de la ERGE y las encuestas de calidad de vida, se realizó manometría y pHmetría a los 6 meses y 12 meses. Hubo una mejora significativa en las encuestas de calidad de vida GERD-HRQL, SF-36 y en

la satisfacción del paciente a los 6 y 12 meses. Las medidas objetivas tales como porcentaje de tiempo de pH <4 también mejoraron de 10.2% en la medición basal a 6.4% a los 6 meses de seguimiento. Curiosamente, la presión LES disminuyó de 15 a 12.6 mmHg. A los 12 meses de seguimiento, 40% de los pacientes no requirió ningún medicamento antirreflujo y 60% sólo antiácidos. Posteriormente, se hicieron 3 estudios aleatorizados, controlados, prospectivos comparados versus pacientes con intervención simulada, que mostraron resultados contradictorios, uno de ellos no mostró mejoría con el Stretta (33) y los otros mejoría en calidad de vida (34) y síntomas de la ERGE (35). Sin embargo, recientemente se publicó una revisión sistemática que incluyó 28 estudios (4 ensayos clínicos aleatorizados, 23 estudios de cohortes y 1 observacional) con un total de 2,468 pacientes sometidos a Stretta (36). El tiempo medio de seguimiento fue de 25.4 meses. Los resultados mostraron que el Stretta® mejoró significativamente la calidad de vida y la puntuación de pirosis, ambas $P < 0.001$. Después del tratamiento con Stretta®, sólo 49% de los pacientes continuaba tomando IBP ($P < 0,001$). También se redujo la incidencia de esofagitis erosiva en 24% ($P < 0,001$) y una reducción de la exposición al ácido esofágico en una media de -3.01% [-3.72%-2.30%] ($P < 0,001$). La presión basal del EEI se incrementó después de la terapia con Stretta en una media de 1,73 [-0,29 a 3,74] mmHg ($P = \text{NS}$). En conclusión, el procedimiento de Stretta® mejora significativamente las variables clínicas subjetivas y objetivas de la ERGE, excepto la presión basal de LES, por lo que debe considerarse como una alternativa viable en el manejo de la ERGE. El procedimiento es muy seguro, ya que éste metaanálisis identificó 23 complicaciones en 2,468 casos reportados (0.93%). La mayoría de las complicaciones identificadas fueron menores e incluyeron pequeñas erosiones (0.36%) o laceraciones (0.28%) de la mucosa y raramente gastroparesia prolongada (0.12%), neumonía, úlcera hemorrágica o mediastinitis (0.04%) (36). No se ha reportado mortalidad.

CIRUGÍA

Existen varias opciones quirúrgicas para el manejo de la ERGE. La funduplicatura de Nissen implica un envolvimiento de 360 grados alrededor del EEI, mientras que la funduplicatura de Toupet implica un envolvimiento de 180 grados. En pacientes obsesos es mejor la cirugía de derivación gastro-yeyunal en Y de Roux. Recientemente se han descrito procedimientos laparoscópicos menos invasivos y con me-

nos complicaciones que buscan aumentar el tono del EII, uno mediante la implantación de un collar de imanes alrededor del EII (LINX®) y el otro mediante la estimulación eléctrica del EII (EndoStim®) 37.

En general, la cirugía para la ERGE se puede recomendar en los siguientes casos: *a)* como una opción para el manejo a largo plazo de la ERGE (por ejemplo, en pacientes jóvenes que no desean medicamento permanente), *b)* por síntomas persistentes de ERGE que afectan la calidad de vida o cuando hay daño a la mucosa esofágica a pesar del tratamiento médico máximo, *c)* en pacientes con síntomas extraesofágicos, siempre que tengan correlación positiva de síntomas en la pHmetría y buena respuesta al uso de IBP, *d)* pacientes con neumonía por aspiración secundaria a ERGE, *e)* pacientes que desarrollan efectos secundarios serios por el uso crónico de IBP, y *f)* cuando hay una interrupción estructural significativa de la UEG (por ejemplo, una hernia hiatal grande) (11, 12, 38). Es importante tomar en cuenta que los pacientes cuyos síntomas no responden a IBP, sobre todo los que sólo muestran síntomas extraesofágicos, suelen ser malos candidatos a cirugía. Los mejores candidatos quirúrgicos son aquellos con síntomas típicos, con buena respuesta a los IBP y buena correlación sintomática en los estudios de pH intraesofágico. Antes de someterse a una cirugía, es imperativo realizar pHmetría en pacientes que no tienen evidencia endoscópica de esofagitis erosiva. Todos los pacientes deben someterse a manometría preoperatoria para descartar acalasia u otros trastornos motores esofágicos (12, 24).

Funduplicatura. Generalmente los resultados de la cirugía antirreflujo (CAR) son buenos, sobre todo cuando es realizada por cirujanos de experiencia. En un ensayo cooperativo aleatorio y controlado, comparando IBP con funduplicatura, 92% de los pacientes en el brazo médico estaban usando IBP en comparación con 62% de la cohorte quirúrgica a los 10 años (39). En un seguimiento de 12 años de pacientes aleatorizados a funduplicatura u omeprazol, 53% de la cohorte de cirugía estaba en remisión, en comparación con 45% de los pacientes con IBP ($P = 0,02$) (40). Una revisión sistemática de 4 ensayos clínicos aleatorios y controlados (1,160 pacientes) de la base de datos Cochrane, publicada en 2015, concluye que los resultados de la CAR a corto y mediano plazos son mejores que en los pacientes que continúan con IBP, sin embargo, aclaran que la evidencia es de baja a muy baja calidad y con francos sesgos (41). Concluyen además que hay una considerable incertidumbre en el equilibrio de los beneficios versus los daños de la CAR en comparación con el uso

a largo plazo de los IBP y que, debido a la mala calidad de los ensayos, se necesitan futuros estudios de alta calidad en este campo. Hay ensayos clínicos más recientes que reportan que hasta 90% de los pacientes está libre de síntomas a los 10 años y 60% se mantiene sin tomar IBP a 17 años de seguimiento (38, 42). En el caso de pacientes con síntomas extraesofágicos los resultados son menos efectivos (12). Está demostrado que la mejor opción siempre es el abordaje laparoscópico y no abierto (23), y por vía posterior y no anterior (43).

La CAR está sujeta al desarrollo de complicaciones que es necesario considerar y ponderar versus los efectos secundarios de los IBP. Se puede presentar disfagia autolimitada en las primeras 4-6 semanas, que si persiste luego de las 12 semanas de cirugía puede sospecharse ser por alteraciones morfológicas del EEI o trastornos motores del esófago (44). La complicación más frecuente es el síndrome de la burbuja gástrica (“gas-bloat syndrome”) que se presenta en 15-20% de los pacientes (12). El riesgo de complicaciones es menor en pacientes con funduplicatura parcial (Toupet), sobre todo en pacientes que muestran trastornos motores del esófago. La necesidad de repetir la cirugía por recurrencia de síntomas o disfagia se reporta en 16% de los casos (42).

LINX® (Fortalecimiento magnético del EEI). Consiste en la aplicación laparoscópica de un brazalete de imanes revestidos de titanio alrededor de la UEG para aumentar el tono del EEI. Los imanes se separan para permitir la apertura del EEI y el paso del alimento, pero evitan el movimiento retrógrado del contenido gástrico (45). En un estudio multicéntrico, prospectivo de 5 años de seguimiento de 100 pacientes con respuesta parcial a IBP y ausencia de hernia hiatal o esofagitis grados C o D, se encontró que en 64% de los pacientes el tiempo de pH < 4 se normalizó u obtuvieron una reducción de 50% o más en la proporción de tiempo con un pH < 4, en comparación con la medida basal de pacientes que tomaban IBP. Además, se reportó una reducción de 50% o más en el uso de IBP en 93% de los pacientes, y

una mejora de 50% o más en las puntuaciones de calidad de vida en 92% de ellos. El evento adverso más frecuente fue la disfagia (en 68% de los pacientes en el postoperatorio, 11% a 1 año y 4% a los 3 años). Se produjeron eventos adversos graves en seis pacientes y en seis pacientes se extrajo el dispositivo (459). Cuando se compara con la funduplicatura de Nissen, el dispositivo LINX® ha mostrado una mejora similar en la calidad de vida y el alivio sintomático, con menos efectos secundarios, pero menores tasas de eliminación de IBP (46). Por tanto, ésta puede ser una alternativa viable a CAR para pacientes con ERGE bien documentada, particularmente aquellos con regurgitación, en ausencia de hernia hiatal, o disfunción motora del cuerpo esofágico. Sin embargo, las consecuencias a largo plazo de tener un brazalete de titanio implantado necesitan ser entendidas mejor y la eficacia, durabilidad y seguridad a largo plazo del dispositivo todavía no se ha probado en un grupo más grande de pacientes.

EndoStim® (Neuroestimulación del EEI). Consiste en la implantación por laparoscopia de dos electrodos bipolares, que se fijan a nivel de EEI y se conectan externamente a un generador de pulsos, implantado en la pared abdominal (como un marcapasos). La estimulación eléctrica se realiza a una frecuencia de 20 Hz en sesiones de 30 minutos antes de las comidas y por la noche. En un estudio de 24 pacientes refractarios a IBP, a los 12 meses la neuroestimulación mostró mejoría en la calidad de vida, reducción de 3.3% del tiempo de pH por debajo de 4 ($P < 0.001$) y 96% de los enfermos se mantenía sin IBP (47). Otro estudio de 19 pacientes parcialmente respondedores a IBP, con hernia hiatal ≤ 3 cm y esofagitis \leq a grado C, demostró normalización del pH proximal a 12 meses de seguimiento (48). En un estudio más reciente de seguimiento, se demostró que los efectos en calidad de vida y normalización de la pHmetría por la neuroestimulación se mantienen a los 24 meses (49). En ninguno de estos estudios se describieron complicaciones del procedimiento, por lo que los autores lo recomiendan para pacientes con ERGE y respuesta parcial a los IBP.

REFERENCIAS

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver* 2017;11:27-37.
2. Pearl J, Pauli E, Dunkin B, Stefanidis D. SAGES endoluminal treatments for GERD. *Surg Endosc* 2017;31:3783-3790.
3. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35-48.
4. Schnoll-Sussman F, Katz PO. Clinical Implications of emerging data on the safety of proton pump inhibitors. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15:1-9.
5. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;3:CD011969.
6. Farrell B, Pottie K, Thompson W et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64.
7. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:376-82.
8. Park SK, Lee T, Yang HJ et al. Weight loss and waist reduction is associated with improvement in gastroesophageal disease reflux symptoms: A longitudinal study of 15 295 subjects undergoing health check ups. *Neurogastroenterol Motil* 2017 May;29(5). doi: 10.1111/nmo.13009.
9. Sethi S, Richter JE. Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. *Curr Op Gastroenterol* 2017;33:107-11.
10. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroentero Hepatol* 2016;14:175-82.
11. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernandez MV, Remes-Troche JM et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: Recommendations of the Asociacion Mexicana de Gastroenterologia. *Rev Gasterol Mex* 2016;81:208-22.
12. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-28.
13. Vela MF, Kramer JR, Richardson PA, Dodge R, El-Serag HB. Poor sleep quality and obstructive sleep apnea in patients with GERD and Barrett's esophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:346-52.
14. Murase K, Tabara Y, Takahashi Y et al. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study. *Sleep* 2014;37:1809-15.
15. Mone I, Kraja B, Bregu A et al. Adherence to a predominantly mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: A cross-sectional study in a South Eastern European population. *Dis Esophagus* 2016;29:794-800.
16. DeVault KR, Castell DO, American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
17. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965-71.
18. Bredenoord AJ. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2012;107:8-15.
19. Farre R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:783-99.
20. Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, Geliebter J. A Comparison of alkaline water and mediterranean diet vs. proton pump inhibition for treatment of laryngopharyngeal reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:1023-1029.
21. Sun X, Shang W, Wang Z, Liu X, Fang X, Ke M. Short-term and long-term effect of diaphragm biofeedback training in gastroesophageal reflux disease: an open-label, pilot, randomized trial. *Dis Esophagus* 2016;29:829-36.

22. Casale M, Sabatino L, Moffa A et al. Breathing training on lower esophageal sphincter as a complementary treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:4547-4552.
23. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:751-67.
24. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver* 2017. doi: 10.5009/gnl16615.
25. Thomson MA. Endoscopic approaches to the treatment of GERD. *J Pediatric Gastroenterol Nutrition* 2011;53 (Suppl 2):S11-3.
26. Pandolfino JE, Krishnan K. Do endoscopic antireflux procedures fit in the current treatment paradigm of gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:544-54.
27. Hakansson B, Montgomery M, Cadiere GB et al. Randomised clinical trial: Transoral incisionless fundoplication vs. sham intervention to control chronic GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1261-70.
28. Testoni PA, Testoni S, Mazzoleni G, Vailati C, Passaretti S. Long-term efficacy of transoral incisionless fundoplication with Esophyx (Tif 2.0) and factors affecting outcomes in GERD patients followed for up to 6 years: A prospective single-center study. *Surg Endosc* 2015;29:2770-80.
29. Hunter JG, Kahrilas PJ, Bell RC et al. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;148:324-33 e5.
30. Huang X, Chen S, Zhao H, et al. Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: A systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc* 2017;31:1032-44.
31. Triadafilopoulos G. Stretta: A valuable endoscopic treatment modality for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:7730-8.
32. Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the U.S. open label trial. *Gastrointest Endosc* 2002;55:149-56.
33. 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;13:1058-67 e1.
34. Aziz AM, El-Khayat HR, Sadek A et al. A prospective randomized trial of sham, single-dose Stretta, and double-dose Stretta for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2010;24:818-25.
35. Arts J, Bisschops R, Blondeau K et al. A double-blind sham-controlled study of the effect of radiofrequency energy on symptoms and distensibility of the gastro-esophageal junction in GERD. *Am J Gastroenterol* 2012;107:222-30.
36. Fass R, Cahn F, Scotti DJ, Gregory DA. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2017 Feb 23. doi: 10.1007/s00464-017-5431-2. 37.
37. DeMeester TR. Surgical Options for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol* 2017;13:128-9.
38. Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2017; pii: S0016-5085.
39. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331-8.
40. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE et al. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1292-8.
41. Garg SK, Gurusamy KS. Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:CD003243.
42. Oor JE, Roks DJ, Broeders JA, Hazebroek EJ, Gooszen HG. Seventeen-year outcome of a randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional Nissen fundoplication: A plea for patient counseling and clarification. *Annals Surg* 2017;266:23-8.

43. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed Ali U, Draaisma WA, Smout AJ, Hazebroek EJ. Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg* 2011;254:39-47.
44. Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Brunt LM, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1706-12.
45. Ganz RA, Peters JH, Horgan S. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *New Engl J Med* 2013;368:2039-40.
46. Warren HF, Reynolds JL, Lipham JC et al. Multi-institutional outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for chronic gastroesophageal reflux disease. *Surg Endos* 2016;30:3289-96.
47. Rodriguez L, Rodriguez P, Gomez B et al. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Endoscopy* 2013;45:595-604.
48. Hoppo T, Rodriguez L, Soffer E, Crowell MD, Jobe BA. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for treatment of proximal GERD. *Surg Endoscopy* 2014;28:3293-301.
49. Soffer E, Rodriguez L, Rodriguez P, Gomez B, Neto MG, Crowell MD. Effect of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitors. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:145-55.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes medidas generales de manejo del paciente con ERGE NO se recomienda de rutina en todos los pacientes?
 - a. Elevar el respaldar de la cama cuando hay síntomas nocturnos
 - b. Evitar acostarse 2-3 horas luego de la ingesta de alimentos
 - c. Abstenerse de consumir cítricos, menta, picantes, café y chocolate
 - d. Limitar el consumo de alcohol y tabaco
 - e. Perder peso en caso de ser obeso

Respuesta correcta: Inciso c. Abstenerse de consumir cítricos, menta, picantes, café y chocolate.

Comentario: aunque ha sido costumbre sugerirle al paciente que evite ciertos alimentos como cítricos, picantes, café y chocolate, los estudios no aportan evidencia de que esta medida mejore los parámetros objetivos de pHmetría ni la presión del EII y no hay estudios clínicos que demuestren mejoría sintomática en todos los pacientes.

Referencia: Sethi S, Richter JE. Diet and gastroesophageal reflux disease: Role in pathogenesis and management. *Curr Op Gastroenterol* 2017;33:107-11.

2. Con respecto de los tratamientos endoscópicos de la ERGE, ¿cuál de las siguientes aseveraciones es la correcta?
 - a. La gastroplicatura endoscópica intraluminal (Endocinch®) tiene buenos resultados a largo plazo para el control de los síntomas de la ERGE
 - b. La inyección de un polímero líquido en el EEI (EnterryX®) es un procedimiento muy seguro y libre de complicaciones
 - c. La funduplicatura transoral sin incisión (EsophyX®) se realiza en pacientes con hernia hiatal > 3 cm
 - d. El procedimiento de Stretta® mejora significativamente las variables clínicas subjetivas y objetivas de la ERGE, excepto la presión basal de LES, por lo que debe considerarse como una alternativa viable en el manejo de la ERGE
 - e. El procedimiento Stretta® ha mostrado tener mejores resultados que la funduplicatura de Nissen, pero con mayor frecuencia de complicaciones

Respuesta correcta: Inciso d. El procedimiento de Stretta® mejora significativamente las variables clínicas subjetivas y objetivas de la ERGE, excepto la presión basal de LES, por lo que debe considerarse como una alternativa viable en el manejo de la ERGE.

Comentario: en una revisión sistemática de estudios publicados con Stretta® se observó que el procedimiento mejora la calidad de vida, los síntomas de la ERGE, la esofagitis y los parámetros de pHmetría, con un porcentaje bajo de complicaciones leves (0.93%).

Referencia: Fass R, Cahn F, Scotti DJ, Gregory DA. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2017 Feb 23. doi: 10.1007/s00464-017-5431-2.

3. ¿Cuál de los siguientes pacientes es el mejor candidato a cirugía de Nissen?
 - a. Paciente con hernia hiatal grande y persistencia de esofagitis a pesar de tratamiento máximo con IBP
 - b. Paciente con manifestaciones extraesofágicas de ERGE que no mejora con IBP y tiene una pHmetría que NO muestra correlación sintomática
 - c. Paciente con síntomas sugerentes de ERGE, pero que no ha sido sometido a estudios de endoscopia, pHmetría ni manometría esofágica
 - d. Paciente con obesidad mórbida
 - e. Paciente con otitis recurrente, sin síntomas típicos de ERGE

Respuesta correcta: Inciso a. Paciente con hernia hiatal grande y persistencia de esofagitis a pesar de tratamiento máximo con IBP.

Comentario: los enfermos que más se benefician son los que responden a los IBP y tienen síntomas típicos con correlación sintomática en la pHmetría. Todos los pacientes deben someterse a manometría peroperatoria. Los enfermos con hernia hiatal se benefician mucho de la cirugía, sobre todo si persisten con síntomas o esofagitis.

Referencia: Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2017; pii: S0016-5085.

4. La complicación más frecuente de la funduplicatura de Nissen es:
- Síndrome de la burbuja gástrica (“gas-bloat syndrome”)
 - Disfagia permanente
 - Síndrome de vaciamiento acelerado
 - Perforación esofágica

Respuesta correcta: Inciso a. Síndrome de la burbuja gástrica (“gas-bloat syndrome”).

Comentario: aunque algunos pacientes presentan disfagia luego de la cirugía, ésta suele ser transitoria. El síndrome de la burbuja gástrica se presenta en 15-20% de los pacientes, lo que les provoca sensación de distensión con dificultad para eructar o incluso vomitar.

Referencia: Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-28.

Tratamiento médico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: ¿Cómo maximizar su efecto y reducir los efectos indeseables?

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS).
Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán.
Culiacán, Sinaloa.

PUNTOS CLAVE

- Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el pilar del tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), incluyendo la esofagitis por reflujo no erosiva (ERNE) y el esófago de Barrett.
- Los efectos colaterales de los IBP se presentan de 1 a 3% y en la mayoría de los casos son leves (náusea, dolor abdominal, diarrea, cefalea, entre otros).
- Los eventos adversos graves como la nefritis intersticial aguda afortunadamente son muy raros.
- Seguimos en espera de nuevos fármacos que actúen sobre distintos mecanismos fisiopatológicos del reflujo como los bloqueadores de ácido competitivos del canal de potasio (P-CAB), inhibidores de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), serotoninérgicos, procinéticos, protectores de la mucosa, neuromoduladores, entre otros.
- De acuerdo con los criterios de Roma IV, tanto el esófago hipersensible (ahora llamado hipersensibilidad al reflujo) como la pirosis funcional, son trastornos funcionales gastrointestinales, que ya no deberían incluirse en la ERGE. Este subgrupo de sujetos puede beneficiarse con analgésicos viscerales.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) sin duda alguna ha mejorado mucho desde el desarrollo de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los IBP son fármacos muy eficaces y seguros para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) erosiva y no erosiva (ERNE). Sin embargo, una proporción significativa de pacientes con ERGE (30-40%) sigue

padeciendo síntomas durante el tratamiento con IBP, lo que ha impulsado la necesidad de buscar mejores fármacos. La mejora de la farmacocinética y la farmacodinámica de los IBP ha sido el principal foco de desarrollo de fármacos en la última década con el objetivo final de optimizar la inhibición del ácido. Nuevos inhibidores de la bomba de protones con una vida media más larga, que actúan más rápido y por mayor tiempo, se han desarrollado, incluyendo bloqueadores de ácido competitivos de potasio (P-CAB). La información reciente sugiere que la eficacia terapéutica de la supresión de ácido puede haber alcanzado su máximo y ésta debe ser dirigida hacia otros mecanismos fisiopatológicos con el propósito de mejorar aún más el control de los síntomas. Fármacos potenciales pueden ser los llamados inhibidores del reflujo, como los agonistas de los receptores GABA y los antagonistas de mGluR5 (receptores 5 metabotrópicos del glutamato). Estos agentes reducen el número de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), disminuyendo así tanto el reflujo ácido como el no ácido. Infortunadamente, su utilidad se ha visto limitada debido a los efectos colaterales asociados a estas drogas.

OBJETIVOS Y PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Los objetivos primarios del tratamiento de la ERGE son: el alivio eficaz de los síntomas relacionados con la ERGE, cicatrizar la esofagitis erosiva (EE) en caso de estar presente, prevenir las complicaciones y mejorar la calidad de vida. Un abordaje terapéutico adecuado y lógico es aquel que se basa en los mecanismos fisiopatológicos conocidos de la ERGE que incluyen: la falla de la barrera antirreflujo debido a un incremento de las relajaciones transitorias del EEI,

El hipotensivo o disrupción anatómica de la unión esofagogástrica (es decir, hernia hiatal); los episodios de reflujo con características físico-químicas específicas, como la composición líquido/gas; la acidez y la extensión del reflujo al esófago proximal; la pérdida macroscópica o microscópica de la integridad de la mucosa esofágica debido a la exposición frecuente al contenido gástrico, lo suficientemente severo como para sobrepasar los mecanismos de defensa esofágicos; la activación de nociceptores en la mucosa esofágica; la activación de vías de señalización aferentes y el procesamiento cortical de estas señales que conducen a la percepción de pirosis u otros síntomas de ERGE (1).

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA. MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

A pesar de que en algunas publicaciones se ha hecho hincapié en la falta de evidencia científica suficiente que apoye una asociación entre el estilo de vida, el papel de la dieta y la ERGE, éstas siguen siendo recomendadas como terapia de primera línea. En fechas recientes se publicó una revisión sistemática cuyo objetivo principal fue evaluar el papel de las modificaciones en el estilo de vida en el tratamiento de la ERGE (2). Los autores encontraron que la evidencia reciente apoya la intervención en el estilo de vida en el tratamiento de la ERGE. Estas intervenciones incluyen el bajar de peso, dejar de fumar, evitar comidas copiosas en la noche, y elevación de la cabecera de la cama, en especial en sujetos que presentan síntomas nocturnos. Las recomendaciones al respecto, publicadas por un grupo de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) (3), establecen que las modificaciones en el estilo de vida y las recomendaciones dietéticas deben individualizarse para cada paciente. No existe evidencia que avale de manera general la eliminación de alimentos que aparentemente pueden desencadenar síntomas de reflujo, como, por ejemplo: comida condimentada, frutas cítricas, alimentos con alto contenido en grasas, productos con cafeína y las bebidas carbonatadas. Pero si el paciente identifica que alguno de estos alimentos está asociado a sus síntomas, se pueden beneficiar al evitar su consumo.

TERAPIA FARMACOLÓGICA. ANTIÁCIDOS Y ANTISECRETORES

Actualmente, los IBP y los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina (ARH_2), aunque con menor potencia, representan la piedra angular del

tratamiento de la ERGE. Desde hace ya casi tres décadas se demostró que los IBP logran un efecto inhibitorio profundo en la secreción ácida que resulta en altas tasas de cicatrización de mucosa esofágica en los casos de EE y control eficaz de los síntomas asociados con la ERGE (4), aunque la eficacia en el alivio de la regurgitación es menor comparada con el alivio de la pirosis (5). En la última revisión sistemática de la Colaboración Cochrane sobre el tratamiento a corto plazo con IBP, ARH_2 y procinéticos, se concluye que los IBP son más eficaces que los ARH_2 para aliviar la pirosis en pacientes con ERGE erosiva y no erosiva (ERNE), siendo la magnitud del beneficio mayor en aquellos tratados empíricamente (6). Los autores encontraron que en el caso específico de la ERNE, el riesgo relativo para el alivio de la pirosis con los IBP versus placebo fue de 0.71 (95% IC 0.65-0.78) y con ARH_2 versus placebo fue 0.84 (95% IC 0.74-0.95), mientras que en los estudios que compararon IBP versus ARH_2 el RR fue de 0.78 (95% IC 0.62-0.97) para los IBP versus procinéticos de 0.53 (95% IC 0.32-0.87). En varias publicaciones se ha mencionado que los pacientes con la variedad *no erosiva* de la ERGE (ERNE) responden menos a la terapia antisecretora con IBP o que requieren de dosis más altas o de un mayor tiempo de tratamiento. Sin embargo, un metanálisis recientemente publicado (7) demostró que cuando se realiza en estos pacientes un estudio de pHmetría convencional o pHmetría con impedancia que confirme de manera objetiva la presencia de reflujo patológico, la tasa de respuesta sintomática es similar a la observada en los pacientes portadores de la variedad erosiva, es decir, de 80 por ciento.

Los antiácidos, como su nombre lo indica, neutralizan el ácido ya secretado, pero no bloquean o inhiben su secreción. Los antiácidos se utilizan principalmente para el alivio temporal de síntomas leves y poco frecuentes (8). Es importante tener en cuenta que tanto los antiácidos como los alginatos no contribuyen en la cicatrización de la esofagitis ni son útiles para prevenir el desarrollo de complicaciones asociadas al reflujo (8, 9).

NUEVAS TERAPIAS ANTISECRETORAS

En contraste con los IBP, que se unen a las bombas de protones de forma irreversible, los bloqueadores de ácido competitivos del canal de potasio (P-CAB) inhiben la H^+ / K^+ ATPasa de una manera competitiva y reversible. Los P-CAB son bases débiles altamente lipofílicas que se acumulan dentro de la célula parietal a concentraciones mucho mayores (> 1000x) que

los IBP. Los P-CABs actúan bloqueando de forma reversible la entrada de potasio en la célula parietal a través de unión iónica y dando lugar a un rápido incremento en el pH gástrico después de su ingestión.

El vonoprazan es el prototipo de estos P-CABs más estudiado a la fecha y ya está aprobado y se comercializa en Japón. Vonoprazan actúa directamente sobre $H^+ / K^+ -ATPasa$ independientemente de su actividad, proporcionando un inicio rápido de acción sin requerir de la activación por el ácido ni de un tiempo de administración específico. Las investigaciones clínicas y farmacológicas han confirmado una inhibición más rápida, potente y prolongada de la secreción ácida, incluyendo un mejor control ácido durante la noche, y una variabilidad antisecreto- ra menor, comparado con los IBP. La vía metabólica del vonoprazan se realiza a través de varias enzimas como CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 y de una enzima no CYP, la SULT2A1. Además, parece ser que la influencia del genotipo CYP2C19 en la supresión de ácido gástrico tras la administración de vonoprazan es mínima. Las múltiples vías metabólicas disponibles en la farmacocinética del vonoprazan también podrían minimizar los posibles riesgos asociados a la co-administración de fármacos inhibidores o inductores de CYP (10). La evidencia preliminar en pacientes con esofagitis erosiva (EE) demuestra que vonoprazan comparado con lansoprazol, no es inferior en términos de alivio de los síntomas y tasas de cicatrización (11). Debido a estas ventajas farmacocinéticas, se espera que tenga un impacto favorable significativo en el manejo de la ERGE (12). Evidencia publicada en fechas recientes demostró que una dosis diaria de 20 mg, e incluso de 10 mg de vonoprazan durante 4 semanas, cicatrizó la esofagitis erosiva en 21 de 24 (87.5%) y en 7 de 8 (87.5%) pacientes resistentes a tratamiento previo con IBP (13, 14). Sin embargo, el uso clínico de vonoprazan plantea también algunas cuestiones sobre su eficacia y seguridad a largo plazo que merecen futura verificación e investigación cuidadosa. Cada vez que aparece en el horizonte un fármaco promisorio, se requiere de una evaluación crítica para avalar su eficacia y seguridad, así como sus ventajas sobre los tratamientos actualmente disponibles.

INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DE LAS RELAJACIONES TRANSITORIAS DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR (RTEEI)

Las RTEEI son relajaciones no inducidas por la deglución y en su lugar se producen a través de un reflejo vago-vagal desencadenado por la distensión gástri-

ca. Se ha descubierto que varios neurotransmisores y receptores están implicados en la modulación de las RTEEI, incluyendo óxido nítrico, opioides, colecistoquinina (CCK), receptores muscarínicos y receptores cannabinoides; entre ellos, el ácido gama-aminobutírico (GABA) y el glutamato parecen ser los neurotransmisores dominantes en esta vía de señalización (15). El baclofeno es un agonista GABA que ha demostrado en estudios clínicos disminuir el número de RTEEI, así como los episodios de reflujo ácido, no ácido y el reflujo nocturno (16). Se ha utilizado el baclofeno a una dosis de 5 a 20 mg tres veces al día en pacientes con documentación objetiva de reflujo sintomático continuo a pesar de tratamiento óptimo con IBP, pero no existe evidencia a largo plazo que evalúe la eficacia del baclofeno en la ERGE. Además, su uso está limitado por efectos secundarios frecuentes, incluyendo náuseas, somnolencia, mareos y fatiga. El arbaclofen placarbil es una prodroga del isómero-R farmacológicamente activo del baclofeno, que en un estudio mostró reducir los episodios de reflujo en los pacientes con ERGE (17). Sin embargo, un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo posterior, mostró que arbaclofeno no fue superior al placebo en la reducción de los episodios de pirosis después de 4 semanas de tratamiento (18). Lesogaberan es otro agonista GABA que, en un ensayo clínico aleatorizado, tampoco mostró un mayor beneficio cuando se asoció con un IBP (19).

El rimonabant es un antagonista de los receptores cannabinoides CB1 que, en un ensayo clínico controlado con placebo, en voluntarios sanos, mostró incremento en la presión basal del EEI y disminución en las RTEEI y del reflujo postprandial. Sin embargo, el fármaco fue retirado de investigaciones futuras debido a eventos adversos como depresión y tendencia suicida (20).

Otros fármacos que reducen las RTEEI como los antagonistas de los receptores CCK2 han sido estudiados en humanos, entre ellos la spiroglumida, itriglumida y loxiglumida. Se ha demostrado que esta última (loxiglumida) disminuye el número de RTEEI inducidas por la ingesta de alimento, pero al parecer no tiene impacto sobre el reflujo patológico (21).

PROCINÉTICOS

Los procinéticos son fármacos que estimulan la función motora del tracto gastrointestinal. Ha sido propuesto que los agentes procinéticos mejoran los síntomas de ERGE a través de distintos mecanismos potenciales que incluyen: incremento de la

peristalsis esofágica, aceleran el aclaramiento esofágico, incrementan la presión en reposo del EEI y aceleran el vaciamiento gástrico. Esta clase de fármacos actúa a nivel de algunos receptores de dopamina y serotonina principalmente, algunos con efectos agonistas sobre 5-HT₄ y antagonistas sobre 5-HT₃, otros antagonizando receptores D₂ e inhibiendo a la acetilcolinesterasa. Aunque la defensa esofágica se puede mejorar teóricamente incrementando el aclaramiento esofágico con procinéticos, la eficacia de estos agentes para este propósito ha sido limitada.

Con respecto de la monoterapia con procinéticos en la ERGE, la recomendación de la AMG publicada en 2016 para el diagnóstico y tratamiento de la ERGE (3) menciona textualmente: “*estos medicamentos no deben ser utilizados como tratamiento único en el manejo de la ERGE. Cuando existan síntomas que indican alteraciones en el vaciamiento gástrico (p. ej., sobreposición con dispepsia), los procinéticos se pueden emplear en combinación con IBP*”. También se hace hincapié en que los procinéticos pueden tener efectos secundarios relevantes que deben vigilarse, como hiperprolactinemia, disquinesia tardía, diarrea y cefalea.

La eficacia y la seguridad de la combinación de un procinético con un IBP en el tratamiento de la ERGE sigue siendo tema de controversia. En un metanálisis de estudios retrospectivos (22), que analizó 12 ensayos clínicos con una muestra de 2,403 sujetos, se encontró que la terapia combinada no se asoció con un alivio significativo de los síntomas de forma global o mejoría de las alteraciones endoscópicas (IC de 95%: 1.0 a 1.2, $p = 0.05$, IC de 95%: 0.66 a 2.61, $p = 0.44$). Los autores concluyen que no se observó ventaja alguna al agregar un procinético a un régimen terapéutico con IBP, a pesar de que la terapia combinada puede mejorar el puntaje de los síntomas y la calidad de vida de los pacientes.

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL CONSUMO CRÓNICO DE IBP

Los IBP son fármacos muy eficaces y bastante seguros. Los beneficios del tratamiento con IBP por lo general son mucho mayores que los riesgos en la mayoría de los pacientes con una indicación bien precisada. Sin embargo, con relativa frecuencia son prescritos de manera inapropiada y sobre

todo en sujetos de la tercera edad, en quienes la probabilidad de presentar un evento adverso o interactuar con otros medicamentos es más probable. En fechas recientes se ha publicado creciente evidencia acerca de los posibles efectos adversos relacionados con el tratamiento crónico con IBP (23). Algunos eventos adversos son plausibles y predecibles, otros son idiosincráticos, no predecibles y raros. Estos incluyen un incremento del riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, nefritis intersticial aguda, neumonía adquirida en la comunidad, colitis por *Clostridium difficile*, sobrecrecimiento bacteriano, disbiosis, deficiencias de vitaminas, minerales y electrolitos, desarrollo de pólipos de glándulas fúndicas, demencia, Alzheimer, infarto al miocardio y hasta incremento en riesgo de muerte (24). Aunque el riesgo relativo para la mayoría de estas complicaciones es modesto y derivado de estudios observacionales (25), se han planteado preocupaciones acerca de la terapia a largo plazo con IBP. Se ha demostrado que la duración y la dosis del tratamiento con IBP incrementan el riesgo de desarrollar algunos de los efectos adversos, y se ha estimado que casi 30% de los pacientes con ERGE son tratados con una dosis doble de IBP, a pesar de que no existe evidencia científica suficiente que avale esta estrategia (26).

La ERGE (erosiva y no erosiva) es una enfermedad crónica y recurrente que requiere tratamiento a largo plazo con un IBP. Las estrategias más utilizadas con esta finalidad son: la *terapia continua*, la *terapia intermitente* y la *terapia a libre demanda*. Como mencioné anteriormente, casi todos los eventos adversos asociados con IBP se producen en los pacientes que reciben terapia a largo plazo; minimizar la duración del tratamiento revisando periódicamente la necesidad del paciente de terapia supresora de ácido podría eliminar o reducir sustancialmente el riesgo. Por tanto, durante el uso continuo a largo plazo, la respuesta clínica siempre deberá evaluarse y se deberá suspender cualquier tratamiento que no sea necesario. Es imprescindible utilizar la dosis más baja del fármaco necesaria para alcanzar los objetivos terapéuticos deseados. Esto puede implicar la discontinuación del tratamiento en pacientes asintomáticos, o en caso de requerir terapia de mantenimiento, implementar las estrategias de terapia intermitente o la terapia a libre demanda con un IBP.

Tabla 1. Indicaciones del uso apropiado de los IBP a corto y a largo plazos en la ERGE

IBP a corto plazo (4 a 12 semanas)	IBP a largo plazo (tratamiento continuo)
• Esofagitis erosiva grados A y B de Los Ángeles	• Esofagitis erosiva grados C y D de Los Ángeles
• ERGE no erosiva (ERNE) que responde a IBP.	• Esófago de Barrett
• ERGE extraesofágico (indicación no bien precisada)	

TRATAMIENTO DE LA PIROSIS FUNCIONAL Y DE LA HIPERSENSIBILIDAD AL REFLUJO CON NEUROMODULADORES Y ANALGÉSICOS VISCERALES

Dentro del espectro clínico de los pacientes con ERNE, solamente aquellos en quienes el ácido está involucrado como causa de los síntomas (ERNE verdadera con hipersensibilidad esofágica al ácido) van a responder a la terapia con IBP. Aquellos con hipersensibilidad al reflujo no ácido o con pirosis funcional no responden habitualmente a los IBP, ya que en ellos no existe exposición anormal del esófago al ácido ni asociación de síntomas positiva. Es este último subgrupo de sujetos el que

se puede beneficiar de los neuromoduladores y analgésicos viscerales. Los neuromoduladores no-órgano específicos como los antidepresivos tricíclicos (ATC), la trazodona, los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptura de serotonina/norepinefrina (IRSN), son los más comúnmente utilizados. Se cree que estos medicamentos ejercen su efecto analgésico visceral en las vías sensoriales aferentes, tanto a nivel central como periférico.

Tabla 2. Antidepresivos con la mayor evidencia científica en el tratamiento de trastornos funcionales esofágicos específicos (Modificado de Weijenborg PW y cols. referencia no. 23)

Trastorno Funcional	Fármaco	Clase	Dosis diaria
Dolor torácico funcional	Imipramina Sertralina Venlafaxina	ATC ISRS IRSN	25 mg 50-200 mg 75 mg
Esófago hipersensible	Citalopram	ISRS	20 mg
ERGE refractaria	Fluoxetina	ISRS	20 mg
Globus	Amitriptilina	ATC	25 mg

ATC: antidepresivos tricíclicos, ISRS: inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, IRSN: inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina.

A pesar de que los resultados de una revisión sistemática publicada en el año 2015 (27) demostraron que el beneficio de los antidepresivos en un subgrupo de pacientes con ERGE es modesto y que la evidencia científica es escasa, los antidepresivos siguen siendo el pilar del tratamiento de los trastornos funcionales del esófago y de los trastornos esofágicos con un componente funcional a pesar de los escasos ensayos clínicos bien diseñados publicados a la fecha. Esta falta de evidencia no debe interpretarse como una falta de eficacia para estos fármacos, pero nos indica que debemos ser prudentes y cautelosos para considerar los posibles daños versus el beneficio cuando se utilizan estos medicamentos. Los pacientes con trastornos funcionales del esófago o trastornos esofágicos con un componente funcional son muy comunes en la práctica clínica del gastroenterólogo y representan un área de necesidad terapéutica aún no cubierta.

NECESIDADES AÚN NO CUBIERTAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ERGE

A pesar de los marcados desarrollos en los ámbitos médico, endoscópico y quirúrgico, existen necesida-

des aún no satisfechas en el tratamiento de la ERGE. Los pacientes con grados avanzados de EE (grados C y D de la clasificación endoscópica de Los Ángeles) muestran tasas de curación más bajas con dosis estándar de IBP una vez al día. Los pacientes con el fenotipo de ERGE no erosiva (ERNE) a menudo no responden adecuadamente al tratamiento con IBP, lo cual es secundario en la mayoría de los casos a hipersensibilidad al reflujo o a pirosis funcional. Además, la experiencia clínica actual en el tratamiento de las manifestaciones atípicas y extraesofágicas de la ERGE (por ejemplo, dolor torácico no cardíaco, tos crónica y disfonía) ha sido decepcionante. Infortunadamente, la mayoría de los ensayos terapéuticos con IBP en pacientes con síntomas faríngeos, laríngeos o pulmonares (presuntamente relacionados con la ERGE) no han demostrado mayor beneficio sobre el placebo (28). Otras áreas de necesidades insatisfechas en el tratamiento de la ERGE incluyen la pirosis nocturna, pirosis postprandial, ERGE refractaria, tratamiento de mantenimiento de la EE, tratamiento a libre demanda o intermitente de la ERGE, del esófago de Barrett (EB), tratamiento crónico con IBP y la ERGE que ocurre posterior a un procedimiento de cirugía bariátrica.

REFERENCIAS

1. Vela MF. Medical treatments of GERD. The old and the new. *Gastroenterol Clin N Am* 2014;43:121-133.
2. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H et al. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:175-182.
3. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM y cols. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:208-222.
4. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810.
5. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1419-25.
6. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA et al. Short term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-esophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD002095
7. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJ et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: A meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:747-57.
8. Katz PO, Stein EM. Medical management of gastroesophageal reflux disease. In: Richter JE, Castell DO, editors. *The Esophagus*. Oxford (UK): Wiley; 2012.
9. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:143-53.

10. Yamasaki H, Kawaguchi N, Nonaka M y cols. In vitro metabolism of TAK-438, vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker. *Xenobiotica* 2016; 46:1-8.
11. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A y cols. Randomised clinical trial: A dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:685-95.
12. Savarino E, Martinucci I, Furnari M y cols. Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux: Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:1-9.
13. Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N et al. Efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis. *Digestion* 2017;95:156-161.
14. Yamashita H. · Kanamori A. · Kano C. The effects of switching to Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, on gastric acidity and reflux patterns in patients with erosive esophagitis refractory to proton pump inhibitors. *Digestion* 2017;96:52-59.
15. Kessing BF, Conchillo JM, Bredenoord AJ et al. Review article: The clinical relevance of transient lower oesophageal sphincter relaxations in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:650-661.
16. Orr WC, Goodrich S, Wright S y cols. The effect of baclofen on nocturnal gastroesophageal reflux and measures of sleep quality: A randomized, crossover trial. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:553-9.
17. Gerson LB, Huff FJ, Hila A y cols. Arbaclofen placarbil decreases postprandial reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1266-75.
18. Vakil NB, Huff FJ, Bian A y cols. Arbaclofen placarbil in GERD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1427-38.
19. Boeckstaens GE, Beaumont H, Hatlebakk JG y cols. A novel reflux inhibitor lesogaberan (AZD3355) as add-on treatment in patients with GORD with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy: A randomized placebo-controlled trial. *Gut* 2011;60:1182-8.
20. Scapellini E, Blondeau K, Boeckstaens V et al. Effect of rimonabant on esophageal motor function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:730-737.
21. Maradey-Romero C and Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:6-16.
22. Ren LH, Chen WX, Quian LJ y cols. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2412-2419.
23. Weijenberg PW, de Schepper HS, Smout AJ y cols. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:251-259.
24. Maes ML, Fixen DR and Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitors use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf* 2017;1:1-25.
25. Xie Y, Bowe B, Li T y cols. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: A longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017;7: e015735.
26. Vaezi MF, Yang Y-X and Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35-48.
27. Chey WD, Mody RR, Wu EQ et al. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1869-1878.
28. Dickman R, Maradey-Romero C, Gingold-Belfer R and Fass R. Unmet needs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:309-319.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el principal mecanismo fisiopatológico en la ERGE?
 - a. Presión del esfínter esofágico inferior (EEI) incrementada
 - b. Mayor secreción de ácido clorhídrico
 - c. Alteraciones en el aclaramiento del esófago distal
 - d. Incremento en el número de relajaciones transitorias del EEI
 - e. Retraso en el vaciamiento gástrico

Respuesta correcta: Inciso d. Incremento en el número de relajaciones transitorias del EEI.

Comentario: las RTEEI son el principal mecanismo asociado reflujo gastroesofágico, tanto en sujetos normales como en pacientes con ERGE. Las RTEEI son un evento motor mediado vago-vagalmente desencadenado por la activación por diversos estímulos, de vías vagales aferentes en el cardias, de los cuales la distensión gástrica es la más importante.

Referencias: Boeckxstaens GE, Rohof WO. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2014;43:15-25.

Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. N Engl J Med 1982;307:1547-52.

Mittal RK, Holloway RH, Penagini R et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 1995;109:601-10.

Kessing BF, Conchillo JM, Bredenoord AJ et al. Review article: The clinical relevance of transient lower esophageal sphincter relaxations in gastroesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:650-61.

2. Con respecto del uso concomitante de agentes procinéticos junto con un IBP, ¿cuál de los siguientes enunciados es el correcto?
 - a. La asociación de un procinético+IBP mejora la tasa de cicatrización de las esofagitis erosivas grados C y D de Los Ángeles
 - b. La asociación de un procinético+IBP mejora la tasa de cicatrización de las esofagitis erosivas grados A y B de Los Ángeles
 - c. Los procinéticos asociados a un IBP mejoran significativamente los síntomas supraesofágicos (ORL) asociados a reflujo GE

- d. La terapia combinada (IBP+procinéticos) puede mejorar la calidad de vida de algunos pacientes con ERGE
- e. La terapia combinada sólo debe indicarse ante la falla terapéutica a IBP después de 4 semanas de tratamiento

Respuesta correcta: Inciso d. La terapia combinada (IBP+procinéticos) puede mejorar la calidad de vida de algunos pacientes con ERGE.

Comentario: los resultados de un meta-análisis reportan que la terapia combinada puede mejorar la calidad de vida de los pacientes, aunque no se observaron diferencias significativas en los síntomas o en la respuesta de cicatrización endoscópica.

Referencias: Ren LH, Chen WX, Quian LJ y cols. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2412-2419.

Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM y cols. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:208-222.

3. Con respecto de la relación propuesta entre el consumo crónico de IBP y el desarrollo de osteoporosis y mayor riesgo de fracturas óseas, ¿cuál de los siguientes enunciados es el correcto?
 - a. El principal mecanismo potencial propuesto es la inhibición de la H⁺ / K⁺ ATPasa vacuolar del osteoclasto que ocasiona reducción de la resorción ósea
 - b. Siempre es recomendable el llevar un monitoreo de la densidad mineral ósea (i.e densitometrías) en quien consume IBP de manera crónica
 - c. La administración de suplementos de calcio y vitamin B12 en consumidores crónicos de IBP disminuye estos riesgos potenciales
 - d. Existe escasa evidencia que sustente una relación causal entre el consumo crónico de un IBP con cambios en la estructura y densidad ósea y el desarrollo de fracturas
 - e. Todos los enunciados son correctos

Respuesta correcta: Inciso d. Existe escasa evidencia que sustente una relación causal entre el consumo crónico de un IBP con cambios en la estructura y densidad ósea y el desarrollo de fracturas.

Comentario: al disminuir la calcemia se incrementa la concentración plasmática de parathormona (PTH) (también se aumenta, de manera directa, por la hipergastrinemia) que estimula la actividad de los osteoclastos y acelera la pérdida de mineral óseo con un eventual desarrollo de osteoporosis y la subsiguiente posibilidad de fracturas óseas. Varios metanálisis concluyen que el riesgo de fractura de cadera incrementó moderadamente entre los usuarios de IBP (riesgo relativo, 1.2-1.30), además de fracturas de la columna (riesgo relativo, 1.6). Sin embargo, los estudios están limitados por una heterogeneidad significativa, y cuando los estudios se ajustaron por otros factores de riesgo de fractura, los IBP ya no eran causales.

Referencias: Freedberg DE, Kim LS and Yang Y-X. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-15.

4. Una indicación para utilizar un antagonista de los receptores H₂ de la histamina (ARH₂) en lugar de un IBP en el tratamiento de la ERGE podría ser:
 - a. Falta de respuesta terapéutica a IBP
 - b. Escape o fuga ácida nocturna
 - c. ERGE de la variedad no erosive (ERNE)
 - d. Pirosis funcional
 - e. Pirosis nocturna

Respuesta correcta: Inciso b. Escape o fuga ácida nocturna.

Comentario: hace más de una década, algunos estudios demostraron que los ARH₂ podrían ser de utilidad para la supresión nocturna de la secreción ácida que se presentaba en algunos pacientes con síntomas nocturnos aun estando bajo tratamiento de ERGE con doble dosis de un IBP. Estudios posteriores de mejor calidad y con mayor seguimiento demostraron taquifilaxia con la administración de ARH₂.

Referencias: Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: A control study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998;115:1335-9.

Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF et al. Long-term effect of H₂RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122:625-32.

Estado actual del tratamiento endoscópico de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Dr. Felipe Zamarripa Dorsey

Servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno altamente prevalente cuya fisiopatología y presentación clínica son muy heterogéneas, e impacta en forma negativa la calidad de vida de quienes la padecen.
- Para el correcto abordaje de un paciente con ERGE se deberá recurrir al cuestionario de valoración sintomática, tratamiento de prueba con inhibidor de bomba de protones, endoscopia digestiva alta, pH-metría de 24 horas y manometría esofágica según sea el caso.
- Los objetivos del tratamiento son el control de la sintomatología, la curación de las lesiones, la prevención de la recidiva y sus complicaciones, así como evitar la progresión hacia displasia y adenocarcinoma.
- Las diferentes alternativas endoscópicas antirreflujo disponibles actualmente incluyen: ablación por radiofrecuencia, funduplicatura transoral sin incisión, engrapadora quirúrgica ultrasónica y la mucosectomía antirreflujo.
- Los tratamientos endoscópicos de la ERGE ofrecen varias ventajas (como su relativa fácil aplicación con entrenamiento adecuado, el realizarse bajo sedación y en forma ambulatoria en muchos casos). Sin embargo, no están exentos de efectos indeseables y se carece de información sobre sus resultados a largo plazo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno altamente prevalente, tanto en el ámbito de la atención primaria como en el entorno especializado. Su fisiopatología y clínica son muy heterogéneas y justifican variadas formas de presentación con y sin daño tisular esofágico, reflujo ácido patológico o manifestaciones extraesofágicas.

El impacto de la ERGE sobre la calidad de vida de los pacientes y el elevado coste que representa su manejo (incluyendo el seguimiento del esófago de Barrett) justifican la necesidad de realizar un abordaje efectivo y eficiente basado en la mejor evidencia disponible.

DEFINICIÓN

El consenso de Montreal define a la ERGE como el ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal por encima de la unión gastroesofágica, generando síntomas y/o lesiones esofágicas (1, 2).

PREVALENCIA

La ERGE es una enfermedad frecuente a nivel mundial, aunque su prevalencia es difícil de estimar, ya que la mayoría de los estudios sólo toma en cuenta la prevalencia de síntomas y muy pocos el diagnóstico de certeza. En estudios que toman en cuenta la presencia de pirosis o regurgitación una vez por semana, se reporta una prevalencia de entre 18.1 a 27.8% en Estados Unidos, de 8.8 a 25.9% en Europa, de 2.2 a 7.8% en Oriente, 11.6% en Australia, 23% en Argentina y de 19.6 a 40% en México. Sin embargo, en general, se estima que en México, de 60% a 70% de los pacientes que presentan síntomas típicos de ERGE pertenecen al grupo de enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) (3).

HISTORIA NATURAL Y COMPLICACIONES

La ERGE es una enfermedad crónica de curso benigno y patrón clínico recurrente. El grado de lesión tisular puede ser estable en el tiempo, aunque este dato es aún controvertido, sin embargo, en un grupo de pacientes se puede producir progresión de la

enfermedad y surgir complicaciones tales como la úlcera péptica esofágica, estenosis péptica esofágica, hemorragia digestiva alta, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico y/o de la unión esofago-gástrica (4-6).

DIAGNÓSTICO

Para el correcto abordaje de un paciente con ERGE se deberá recurrir al cuestionario de valoración sintomática, tratamiento de prueba con inhibidor de bomba de protones, endoscopia digestiva alta, phmetría de 24 horas (*gold standard*) y manometría esofágica según sea el caso (7).

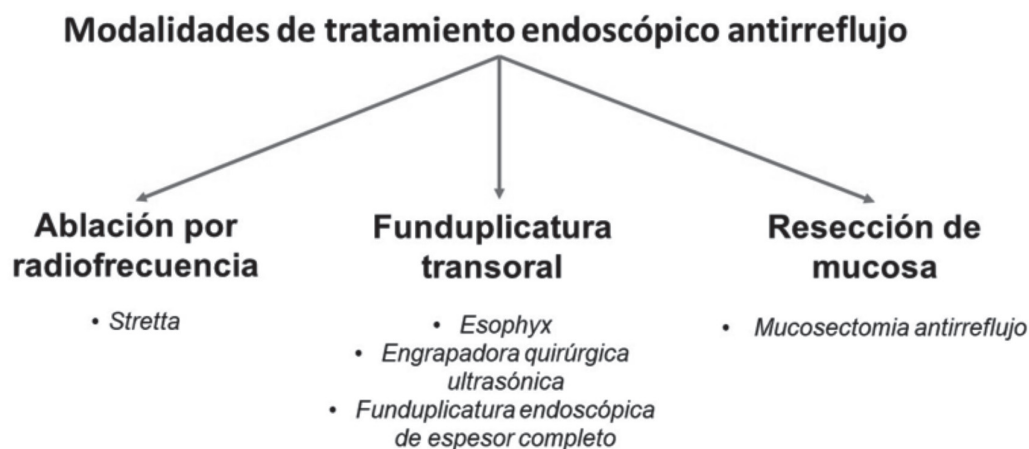
TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERGE debe cumplir con cuatro objetivos fundamentales: *a)* control de la sintomatología; *b)* curación de las lesiones; *c)* prevención de la recidiva y sus complicaciones, y *d)* evitar la progresión hacia displasia y adenocarcinoma.

Manejo endoscópico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico complicada. El tratamiento inicial de elección de bujías o balones de dilatación para el manejo de las estenosis esofágicas por reflujo. Para el manejo de las estenosis esofágicas por reflujo es adecuada la dilatación endoscópica con bujías o con balón. No existe evidencia de una clara ventaja entre el uso de bujías o balones de dilatación para el manejo de las estenosis esofágicas por reflujo. El manejo de las estenosis refractarias o complejas puede incluir el uso de prótesis metálicas auto-expandibles totalmente cubiertas o la incisión radiada de la estenosis. Los pacientes que reciban tratamiento endoscópico de las estenosis esofágicas por reflujo deben también ser tratados con IBP con doble dosis y en forma continua (8).

Manejo endoscópico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico no complicada. Las modalidades endoscópicas antirreflujo (MEAR) disponibles actualmente incluyen: ablación por radiofrecuencia (ARF), funduplicatura transoral sin incisión (FTO), engrapadora quirúrgica ultrasónica (MUSE) y la mucosectomía antirreflujo (MSAR) (9) (figura 1).

Figura 1. Modalidades de tratamiento endoscópico antirreflujo



Ablación por radiofrecuencia (ARF) (Stretta). El sistema Stretta (Mederi Therapeutics, Norwalk, CT, EE.UU.) utiliza la aplicación de energía de radiofrecuencia a través de un sistema de catéter con balón y agujas, aplicado directamente al EEI y cardias. Se pueden dar múltiples aplicaciones (hasta 14). El sistema típicamente suministra energía de baja potencia (5 W) con un termopar que evita altas temperaturas en el músculo y en mucosa. Los mecanismos

de acción propuestos incluyen la hipertrofia de la muscularis propia y la disminución de las relajaciones transitorias del EEI (10).

Una de las principales ventajas de Stretta sobre otros procedimientos es que puede realizarse bajo sedación y de forma ambulatoria. Asimismo, la duración del procedimiento es corta y no contraindica el tratamiento quirúrgico posterior en caso de ser necesario. Sus principales inconvenientes son la gran

variabilidad en las tasas de respuesta (16% a 86%) y la baja tasa de mejoría en parámetros objetivos como la normalización de la exposición al reflujo ácido. La suspensión completa de uso de IBP se logra en sólo 40%, los pacientes con hernia hiatal grande y esofagitis severa no son candidatos ideales. Los efectos adversos observados suelen ser leves e incluyen dolor torácico (50%), fiebre transitoria, úlceras esofágicas y rara vez se ha informado gastroparesia (11).

Funduplicatura transoral (FTO). El procedimiento FTO es un tratamiento mínimamente invasivo para ERGE y sigue los principios de la reducción de una hernia hiatal (≤ 2 cm) y la creación de una válvula de 2 a 4 cm de longitud y 270° de envoltura circunferencial. Se realiza de forma ambulatoria bajo anestesia general. En este procedimiento se utiliza un dispositivo de funduplicación (EsophyX, EndoGastric Solutions, Redmond, WA, EUA) con un endoscopio flexible. El endoscopio junto con el dispositivo se utiliza en retroflexión y un retractor helicoidal está acoplado en el tejido ligeramente distal a la línea Z. El fondo del estómago se pliega hacia arriba y alrededor del esófago distal utilizando el molde de tejido y el chasis del dispositivo. Posteriormente, un aparato de succión integrado toma el esófago distal y lo coloca debajo del diafragma. Los elementos de fijación en forma de H, hechos de polipropileno, se suministran a través de capas adosadas de tejido esofágico y de fondo para anclar la reparación. Este proceso se repite para crear un espesor total, una circunferencia parcial y una funduplicatura gastroesofágica. Aproximadamente, se implantan 20 sujetadores durante el procedimiento para crear la fusión de los tejidos del esofagogástricos y formar la válvula (12). Las ventajas de FTO son que es menos invasiva, puede ser ambulatoria, tiene menos efectos adversos y no excluye las posibilidades de intervención quirúrgica si es necesario. Los eventos adversos notificados son raros e incluyen perforación, neumotórax y sangrado (2.4%) (13).

MEDIGUS engrapadora quirúrgica ultrasónica (MUSE). El MUSE (Medigus, Omer, Israel) consiste en un endoscopio flexible, engrapadora, cámara de video y un transductor de ultrasonido. Después de insertar el dispositivo, se realiza una retroflexión en el estómago, y el dispositivo se retira hasta el nivel de grapado elegido (normalmente 3 cm por encima de la línea Z). Posteriormente, la grapadora se dispara bajo la guía ultrasónica. El proceso se repite para formar una solapa similar a la funduplicatura laparoscópica (14). Aunque los datos emergentes con MUSE son alentadores, es un procedimiento relativamente nuevo con datos limitados a largo plazo

sobre eficacia y seguridad. El sitio de grapado ideal para este procedimiento tampoco es bien conocido. Los efectos adversos severos incluyen empiema/neumotórax y hemorragia gastrointestinal superior (15).

Funduplicatura endoscópica de espesor completo. Recientemente, se ha introducido un nuevo dispositivo basado en la tecnología del plicador y producido por un fabricante diferente (GERDx System, G-SURG GmbH, Seeon-Seebruck, Alemania). Este procedimiento ha sufrido varias modificaciones desde su introducción, inicialmente se colocó una sutura por debajo de la unión esofagogástrica, sin embargo, los resultados no fueron adecuados, ya que una única sutura no pudo crear una barrera anti-reflujo efectiva. Posteriormente, se modificó la técnica y se colocaron implantes de plicatura múltiple para conseguir una mayor válvula antirreflujo. Los eventos adversos post procedimiento fueron menores e incluyeron dolor abdominal, torácico y en hombros; no hubo eventos adversos a largo plazo. Sin embargo, se trata de un método en evolución y por ello la evaluación a mediano y largo plazos nos determinará el verdadero papel de este procedimiento en el manejo de la ERGE (16, 17).

Mucosectomía antirreflujo. El procedimiento se basa en el principio de que después de la resección mucosa, la cicatrización, resulta en la contracción y remodelación de la válvula del colgajo cardiogástrico, reduciendo así los eventos de reflujo. La técnica del procedimiento implica la resección de mucosa gástrica (aproximadamente 2 cm) y mucosa esofágica (aproximadamente 1 cm). El campo de resección se marca inicialmente con un cuchillo con electrocauterio. Posteriormente, se inyecta a nivel de submucosa una solución de solución salina mezclada con colorante índigo-carmín para hacer una pápula, en el siguiente paso, la resección de la mucosa se realiza a lo largo de la curvatura menor, ya sea mediante resección endoscópica de la mucosa o disección submucosa. Se evita la resección circunferencial de la mucosa para evitar la formación de estenosis total. Las ventajas es que no se requiere ningún dispositivo y no se coloca ninguna endoprótesis. Sin embargo, no se han realizado estudios aleatorizados, y se desconoce la durabilidad de la respuesta. Además, no se conoce la cantidad de mucosa sujeta a ser resecada para obtener resultados óptimos. Al igual que con otros procedimientos, los pacientes con hernia hiatal grande no son candidatos para el procedimiento (18, 19).

REFERENCIAS

1. Mezerville Cantillo LD, Cabas Sánchez J, Contreras F et al. Practice guideline of the Centroamerican and Caribbean Association of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy for the management of gastroesophageal reflux disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2014;44:138-53.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-20.
3. Carmona-Sánchez R, Solana-Sentíes S, Esmer-Sánchez D et al. La prevalencia de los diferentes grupos que integran la enfermedad por reflujo con endoscopia negativa. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70:6-13.
4. Hershcovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:8-21.
5. Spechler SJ. Barrett's esophagus: Clinical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:1-7.
6. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: The association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1222-7.
7. Lacy BE, Weiser K, Chertoff J et al. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2010;123:583-92.
8. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM y cols. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:208-222.
9. Nabi Z and D. Nageshwar Reddy D. Endoscopic management of gastroesophageal reflux disease: Revisited. *Clin Endosc* 2016;49:408-416.
10. Tam WC, Schoeman MN, Zhang Q et al. Delivery of radiofrequency energy to the lower oesophageal sphincter and gastric cardia inhibits transient lower oesophageal sphincter relaxations and gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Gut* 2003;52:479-485.
11. Pandolfino JE, Krishnan K. Do endoscopic antireflux procedures fit in the current treatment paradigm of gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:544-554.
12. Bell RC, Fox MA, Barnes WE et al. Univariate and multivariate analyses of preoperative factors influencing symptomatic outcomes of transoral fundoplication. *Surg Endosc* 2014;28:2949-2958.
13. Jain D, Singhal S. Transoral incisionless fundoplication for refractory gastroesophageal reflux disease: where do we stand? *Clin Endosc* 2016;49:147-156.
14. Zacherl J, Roy-Shapira A, Bonavina L et al. Endoscopic anterior fundoplication with the Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE) for gastroesophageal reflux disease: 6-month results from a multi-center prospective trial. *Surg Endosc* 2015;29:220-229.
15. Kim HJ, Kwon CI, Kessler WR et al. Long-term follow-up results of endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease with the MUSE endoscopic stapling device. *Surg Endosc* 2016;30:3402-3408.
16. Von Renteln D, Schiefke I, Fuchs KH et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of gastroesophageal reflux disease using multiple Plicator implants: 12-month multicenter study results. *Surg Endosc* 2009;23:1866-1875.
17. Von Renteln D, Schiefke I, Fuchs KH et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD by application of multiple Plicator implants: a multicenter study (with video). *Gastrointest Endosc* 2008;68:833-844.
18. Satodate H, Inoue H, Fukami N, Shiokawa A, Kudo SE. Squamous reepithelialization after circumferential endoscopic mucosal resection of superficial carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2004;36:909-912.
19. Inoue H, Ito H, Ikeda H et al. Anti-reflux mucosectomy for gastro-esophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: a pilot study. *Ann Gastroenterol* 2014;27:346-351.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la definición más aceptada de enfermedad por reflujo gastroesofágico?
 - a. Ascenso del contenido duodenal hacia estómago
 - b. Ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal por encima de la unión gastroesofágica, sin generar síntomas y/o lesiones esofágicas
 - c. Ascenso del contenido gastroduodenal sin afectar la unión gastroesofágica
 - d. Ascenso del contenido gastroduodenal por encima de la unión gastroesofágica que pueden o no generar síntomas y lesiones esofágicas
 - e. Ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal por encima de la unión gastroesofágica, generando síntomas y/o lesiones esofágicas

Respuesta correcta: Inciso e. Ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal por encima de la unión gastroesofágica, generando síntomas y/o lesiones esofágicas.

Comentario: el propósito de la definición y clasificación de Montreal de la ERGE fue desarrollar una definición y clasificación cimentada en un consenso global basado en evidencia, necesarios para la investigación y la práctica clínica.

Referencia: Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-20.

2. Dentro de las posibles complicaciones de la ERGE están:
 - a. Úlcera y estenosis péptica esofágica
 - b. Hemorragia digestiva alta
 - c. Esófago de Barrett, adenocarcinoma esofágico y/o de la unión esófago-gástrica
 - d. Sólo a y b son correctas
 - e. Todas son correctas

Respuesta correcta: Inciso e. Todas son correctas.

Comentario: aunque la enfermedad por reflujo gastroesofágico es generalmente de carácter benigno, las posibilidades de complicaciones por una enfermedad no tratada pueden ir desde hemorragia alta ocasional, úlcera o estenosis péptica esofágica y dependiendo del tiempo de evolución desencadenará incluso esófago de Barrett y adenocarcinoma, por

ello la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportuno y eficaz.

Referencia: Spechler SJ. Barrett's esophagus: Clinical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:1-7.

3. ¿Qué estudio diagnóstico es el de elección para diagnóstico de ERGE?
 - a. Esofagograma
 - b. Manometría esofágica
 - c. pH-metría de 24 horas
 - d. Endoscopia digestiva alta
 - e. Radiografía de tórax

Respuesta correcta: Inciso c. pH-metría de 24 horas.

Comentario: la sensibilidad y la reproductibilidad de esta prueba de 24 horas (81%) es mejor que otras pruebas. Su objetivo es identificar a los pacientes que no responden a los supresores del ácido y para verificar el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico antes de la funduplicatura.

Referencia: Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, Rothstein RI, Spangler C, Vaezi MF. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2010;123:583-92.

4. El tratamiento endoscópico anti-reflujo incluye:
 - a. Ablación por radiofrecuencia
 - b. Resección de la mucosa
 - c. Funduplicación transoral
 - d. Ninguna de las anteriores
 - e. Todas las anteriores

Respuesta correcta: Inciso e. Todas las anteriores.

Comentario: un número considerable de pacientes es no respondedor a IBPs, por lo que su siguiente opción es probablemente mediante una intervención laparoscópica, sin embargo, la invasividad sigue siendo una preocupación para los pacientes. Muchas opciones endoscópicas han surgido en la última década tales como la ablación por radiofrecuencia o dispositivos de funduplicatura endoscópica.

Referencia: Nabi Z and D. Nageshwar Reddy D. Endoscopic Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Revisited. *Clin Endosc* 2016;49:408-416.

Tratamiento quirúrgico de la ERGE: ¿Cómo optimizar los resultados?

Dr. Francisco Martín Huerta Iga, Dra. María Fernanda Huerta de la Torre

Hospital Ángeles Torreón
Torreón, Coahuila

PUNTOS CLAVE

- En el manejo de la ERGE, la funduplicatura de Nissen es una opción terapéutica que ofrece un excelente control de los síntomas, curación de la esofagitis y prevención de las complicaciones.
- No todos los pacientes son candidatos a la cirugía antirreflujo para el tratamiento a largo plazo de la ERGE.
- Factores como el sexo, la edad y el índice de masa corporal del paciente no han demostrado ser factores que contraindiquen la cirugía antirreflujo.
- Se debe estudiar en forma cuidadosa y completa especialmente a aquellos pacientes con síntomas atípicos, pobre respuesta al uso de IBP y con presencia de comorbilidades.
- Uno de los factores más importantes a tomar en cuenta para elegir el tratamiento quirúrgico como opción terapéutica es contar con cirujanos de amplia experiencia en esta técnica quirúrgica.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los medicamentos más eficaces para el control de los síntomas y la cicatrización de las lesiones epiteliales del esófago en prácticamente todas las presentaciones clínicas de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE). Su fácil posología, el tiempo que mantienen el pH gástrico por debajo de 4.0, así como su limitada asociación a eventos adversos serios con el uso a largo plazo, los colocan como la piedra angular en el manejo médico no sólo en las fases agudas o de actividad, sino también para evitar las recaídas y las complicaciones en esta enfermedad. De igual manera, el tratamiento quirúrgico de la ERGE representa una opción igual o más efectiva en

casos bien estudiados y seleccionados; sobre todo en pacientes jóvenes, con hernias hiatales grandes, con buena respuesta clínica y endoscópica con el uso de IBP o con regurgitaciones de difícil control.

Desde la descripción original de Rudolph Nissen en 1956, la funduplicatura ha evolucionado y ganado aceptación entre los cirujanos que, con el advenimiento de la laparoscopia, incrementaron de manera sustancial el número de pacientes sometidos a este tratamiento de la ERGE. Esta técnica es altamente eficaz con reportes de alivio y control de síntomas de 85 a 90% en el post-operatorio inmediato (1). Sin embargo, como cualquier otro procedimiento quirúrgico, no está exento de complicaciones, entre las que se reportan recurrencia de la hernia, la torsión de la funduplicatura, la persistencia de síntomas relacionados a la ERGE, disfagia, distensión abdominal y disfunción motora del esófago entre otros; en algunas ocasiones, estas complicaciones hacen necesaria una segunda intervención quirúrgica para corregirlas (2). La recurrencia de síntomas o la persistencia de éstos puede ocurrir entre 10 a 20% de los casos, y la tasa de re-operación se reporta desde 3% hasta 6% en diversas series, por lo que con el creciente número de funduplicaturas laparoscópicas a nivel mundial, este porcentaje se convierte en un número significativo de pacientes con complicaciones, sobre todo cuando la cirugía no está debidamente indicada. Las causas más frecuentes por las cuales una cirugía antirreflujo puede fallar son: mala indicación de la cirugía en un paciente, mala evaluación preoperatoria y falla en la técnica quirúrgica (3).

¿Cuáles son las indicaciones para que un paciente con ERGE sea considerado como candidato a tratamiento quirúrgico? Existen varias guías clínicas de diferentes sociedades médicas a nivel mundial que

han establecido de manera clara las situaciones en la que un paciente con ERGE puede ser enviado a funduplicatura quirúrgica. Basados en ellas, se revisan en este capítulo los diferentes escenarios clínicos y los diversos factores que pueden influir en los resultados de la funduplicatura en el corto y largo plazo. A continuación, presentamos los más importantes.

FACTORES DEMOGRÁFICOS

Sexo. Las pacientes del sexo femenino suelen presentar exposición esofágica al ácido de menor intensidad comparativamente a la que presentan los pacientes del sexo masculino, además, pueden tener índices de síntomas más altos y mayor prevalencia de la presentación no erosiva de la enfermedad (ERNE). Se sabe que esta variante clínica, por su mayor asociación a trastornos de hipersensibilidad esofágica, suele tener menor respuesta con el uso de los IBP para el control de los síntomas y puede inferirse que también la respuesta al control sintomático con el manejo quirúrgico puede ser menor (4). En un estudio prospectivo, con seguimiento de los síntomas a 5 años en pacientes sometidos a funduplicatura, encontró que las mujeres reportaron menor índice de satisfacción con la cirugía, así como mayor presencia de pirosis y disfagia comparativamente con los varones operados (5).

Edad. La ERGE puede presentarse a cualquier edad. La intensidad de los síntomas parece ser menor en los pacientes de edad avanzada, aunque también presentan mayor índice de complicaciones. En un estudio italiano (6) con seguimiento de 420 pacientes operados de funduplicatura, 355 menores y 65 mayores de 65 años, tuvieron una excelente evolución que se reportó en 92.9% para los primeros y 91.9% para los segundos. Estos resultados se replican en otros estudios que además añaden que la gravedad de la esofagitis y el tiempo de la exposición esofágica al ácido tampoco influyen en la evolución post-operatoria (5).

Sobrepeso y obesidad. El sobrepeso y la obesidad influyen directamente en la fisiopatología de la ERGE. Las personas que las presentan tienen mayor prevalencia de hernia hiatal, mayor frecuencia de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), menor presión basal de éste y aumento en la presión intra-abdominal. Por todo esto, suelen ser pacientes que presentan mayor exposición esofágica al ácido (7).

Existen varios estudios en la literatura que comparan en el tiempo los resultados del manejo quirúrgico en pacientes con índice de masa corporal (IMC)

normal y pacientes con sobrepeso y obesidad. Winslow y colaboradores compararon en forma prospectiva la evolución de 505 pacientes sometidos a cirugía de Nissen por laparoscopia, 16% con IMC <25 Kg/m², 42% con IMC de 25 Kg/m² a 29 Kg/m² y 42% con IMC >30 Kg/m². El tiempo quirúrgico fue mayor en los pacientes con obesidad, sin embargo, los días de estancia hospitalaria y las complicaciones no fueron diferentes entre todos los grupos. Durante el seguimiento de 35 ± 25 meses, tampoco hubo diferencia entre el índice de síntomas, mejoría global e índice de satisfacción general (8).

De igual manera, hay estudios que comparan los resultados del manejo quirúrgico antirreflujo en pacientes con diferentes grados de obesidad. Un trabajo inglés (9) comparó la evolución de 366 pacientes sometidos a Nissen laparoscópico, de los cuales 276 (75.4%) tuvieron un IMC < a 30 Kg/m², 74 (20.2%) tuvieron un IMC entre 30 y 34 Kg/m² y 16 (4.4%) tuvieron un IMC ≥35 Kg/m². El tiempo quirúrgico fue mayor en pacientes obesos, pero el éxito en el control de los síntomas fue de 91% para el grupo de obesos comparativamente con 92% en el grupo de no obesos. Con estos resultados, los autores concluyen que la obesidad, aun mórbida, no es una contraindicación para la cirugía antirreflujo. Y aunque hay algunos estudios que reportan que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para la presentación de complicaciones, metodológicamente son retrospectivos e incluyen a pocos pacientes (10).

FACTORES ANATÓMICOS Y FISIOLÓGICOS

Hernia hiatal. Aunque la fisiopatología de la ERGE es multifactorial, la presencia de alteraciones anatómicas específicas como la hernia hiatal (HH) se asocia a estados en donde la longitud y la presión basal del esfínter esofágico inferior (EEI) se encuentran con más alteraciones en aquellos pacientes con esofagitis moderadas a graves que presentan grados C y D de Los Ángeles e incluso esófago de Barrett (EB) comparativamente con los pacientes con esofagitis leves (grados A y B de Los Ángeles) o aquellos con variedad no erosiva (ERNE). Con el advenimiento de la manometría de alta resolución (MAR), se ha podido estudiar en forma muy estrecha la HH logrando identificar tres tipos o variantes anatómicas en la unión esófago-gástrica (UEG): Tipo I en donde no hay separación entre el EEI y la crura diafragmática (CD); Tipo II, con separación mínima >1cm y <2cm, y Tipo III con separación >2cm entre estas estructuras. Se ha visto que el comportamiento clínico de la ERGE en cada tipo de UEG es diferente. Un estudio

prospectivo realizado en 130 pacientes (46.2% con UEG Tipo I, 38.5% con UEG Tipo II y 15.4% con UEG Tipo III) a quienes se les midió el número total de eventos de reflujo, el tiempo de exposición esofágica al ácido (EEA) y el análisis de asociación a síntomas, demostró que la UEG Tipo III favorece la presencia de mayor número de eventos de reflujo, mayor EEA y mayor asociación positiva a síntomas comparativamente con los tipos I y II. De igual manera, estos resultados se replican cuando se compara solamente al Tipo II con el Tipo I (11).

La importancia de la presencia de HH en pacientes que van a ser sometidos por primera vez a cirugía antirreflujo queda de manifiesto en reportes como el de Ohnmacht y colaboradores (12), quienes al revisar los casos de 124 pacientes que fueron re-operados por recurrencia de síntomas de ERGE, encontraron que 65% de los pacientes tenía hernia hiatal al momento de la segunda intervención, comparativamente con 32% de funduplicatura deshecha, 14% de funduplicatura perigástrica y 8% de funduplicatura apretada. Los autores concluyen que uno de los objetivos principales en cualquier cirugía antirreflujo es reducir de manera completa y permanente la HH, sin olvidar que se debe favorecer una adecuada longitud del esófago dentro del abdomen, un adecuado cierre de las cruras diafragmáticas y la recreación de la competencia del EEI. La persistencia de HH después de una funduplicatura es un factor de mal pronóstico para el paciente.

Motilidad esofágica. Si las alteraciones motoras presentes en el esófago de pacientes con ERGE son un factor que da origen a la enfermedad o son la consecuencia de ésta a lo largo del tiempo, es algo que aún no se ha logrado esclarecer en forma objetiva. Lo que es la mayoría de los investigadores acepta es que la dismotilidad esofágica está presente en un buen número de pacientes con ERGE. Savarino y colaboradores (13) han reportado que los pacientes con esofagitis por reflujo presentan mayor frecuencia de anormalidades en la motilidad esofágica, así como en el tiempo de tránsito del bolo cuando se les compara con pacientes de la variante no erosiva de la enfermedad y con personas sanas.

Aunque, como dijimos anteriormente, los IBP son los mejores medicamentos para controlar los síntomas y cicatrizar las erosiones en la esofagitis, no han demostrado que puedan ejercer algún efecto en la motilidad esofágica de los pacientes con ERGE. Por otra parte, Heider y colaboradores (14) sugieren que la funduplicatura puede no sólo controlar los síntomas y mejorar la esofagitis, sino además mejorar la motilidad del esófago. De un total de 262 pa-

cientes sometidos a funduplicatura laparoscópica, 48 (18.3%) tuvieron criterios pre-operatorios de motilidad esofágica alterada (amplitud de contracción ≤ 30 mmHg y/o frecuencia de peristalsis $\leq 80\%$). De estos pacientes, 19 (39.6%) aceptaron realizarse una segunda manometría 29.5 \pm 18.4 meses después de la cirugía. La motilidad esofágica mejoró 47% (de 56.8 \pm 30.9 mmHg a 83.5 \pm 36.5 mmHg, $p < 0.001$) y la frecuencia de peristalsis mejoró 33% (de 66.4 \pm 28.7% a 87.6 \pm 16.3%, $p < 0.01$). En el control manométrico post-quirúrgico, 14 pacientes (74%) tuvieron una peristalsis esofágica normal, mientras que en los restantes 5 la motilidad se mantuvo sin cambios en las alteraciones previamente descritas. Los autores concluyen que los cirujanos deben utilizar la técnica de funduplicatura completa aun en pacientes con dismotilidad esofágica, lo cual podría mejorar dicha condición. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que en este trabajo solamente se analizó a menos de 40% de los pacientes que tuvieron alteraciones motoras esofágicas antes de la cirugía, por lo que las recomendaciones de los autores deben tomarse con cautela.

Ayoyando a lo anterior, existen otros trabajos que reportan hasta 20% de disfagia postoperatoria cuando existían alteraciones motoras del esófago antes de la cirugía (7). Por esta razón, las guías del Colegio Americano de Gastroenterología, en sus recomendaciones para el manejo quirúrgico de la ERGE, establecen que todos los pacientes deben realizarse una manometría preoperatoria para descartar acalasia o esclerodermia (recomendación fuerte con nivel de evidencia moderado) (15). Sin duda, este tema seguirá siendo motivo de debate en el futuro.

Exposición esofágica al ácido. La determinación de la exposición esofágica al ácido en un periodo de 24 horas continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la ERGE. Con los avances tecnológicos podemos realizar el registro del pH esofágico en forma simple con una pH metría convencional, si queremos obtener registros de hasta 96 horas podemos utilizar una cápsula inalámbrica adherida al esófago (método Bravo®) o si queremos analizar la causa de la falta de respuesta del IBP para controlar los síntomas en un paciente, o bien, el pH del material refluído al esófago, sea líquido o gaseoso; contamos con la medición de la impedancia esofágica y pH en forma simultánea.

La técnica tradicional para registrar el pH durante 24 horas permite analizar la hora del día y la posición del paciente en las que ocurre la mayor parte del reflujo ácido hacia el esófago. Ayuda a identificar tres grandes grupos de pacientes: aquellos con reflujo de

predominio en posición supina, aquellos con predominio de reflujo en posición decúbito y aquellos con patrones mixtos. Con respecto de estos diferentes patrones de reflujo, existen en la literatura diversos trabajos que asocian al reflujo de predominio supino con la presencia de aerofagia y dispepsia y peores resultados para el control de síntomas con la funduplicatura, así como mayor frecuencia de distensión abdominal y flatulencia (16, 7). Sin embargo, otros trabajos reportan que el uso de funduplicatura como tratamiento para la ERGE mejora significativamente los síntomas independientemente del patrón de reflujo ácido que tenga el paciente (17). Lo que es aceptado de manera unánime es que aquellos pacientes con mayor cantidad de reflujo ácido, es decir, mayor tiempo de exposición esofágica al ácido, suelen tener mejores resultados con el tratamiento quirúrgico.

Con el advenimiento de la impedancia esofágica se ha logrado estudiar de manera objetiva a los pacientes con pobre respuesta terapéutica a los IBP, identificando la presencia de reflujo no solamente ácido, sino también reflujo débilmente ácido (pH entre 4.0 y 7.0) y reflujo no ácido (pH >7.0), la extensión proximal del reflujo, el tipo de reflujo sea líquido o gas. De esta manera, se puede aumentar la sensibilidad del índice de síntomas en estos pacientes y mejorar la selección de candidatos a funduplicatura.

En un estudio prospectivo (18) de 314 pacientes con ERGE que no respondieron a IBP y a quienes les fue realizada una pH Impedancia esofágica, se envió a cirugía antirreflujo un total de 153 de ellos (48.7%). Los pacientes que lograron un mínimo de un año de seguimiento fueron incluidos y se analizó la motilidad esofágica, exposición esofágica al ácido normal o anormal, así como el índice de síntomas. En general, 98.3% de los pacientes reportó una evolución buena a excelente. Los autores recomiendan el uso de esta tecnología en aquellos casos de difícil diagnóstico o de resultados terapéuticos inciertos con el uso de inhibidores de la bomba de protones.

FACTORES ENDOSCÓPICOS

Valor pronóstico de la endoscopia. Son pocos los trabajos en la literatura que analizan el grado de lesión epitelial en el esófago en relación con los resultados y la evolución del tratamiento quirúrgico en estos pacientes. Empíricamente, uno podría inferir que los resultados del manejo quirúrgico en pacientes con ERGE sería diferente si se trata de una esofagitis leve, moderada, grave o complicada con estenosis o metaplasia de Barrett. Uno de los estudios más completos al respecto fue publicado por

Watson y colaboradores, quienes clasificaron a 231 pacientes operados con Nissen laparoscópico en tres grupos: 59 (25.6%) sin evidencia de esofagitis en la endoscopia (ERNE), 148 (64.0%) con esofagitis no complicada y 24 (10.4%) con estenosis esofágica a esófago de Barrett. Durante el seguimiento post-operatorio se analizaron pirosis, disfagia y satisfacción del paciente mediante una escala análoga visual. Los autores concluyen que no se observaron diferencias significativas en los resultados y la evolución de los pacientes independientemente del grado de esofagitis antes de la cirugía (19). Algunos otros estudios confirman estos resultados, aunque los pacientes con la variedad ERNE deben ser bien estudiados antes de que sean enviados a cirugía.

FACTORES HUMANOS

La experiencia del cirujano. Uno de los factores más importantes a tomar en cuenta para la decisión de enviar a un paciente a funduplicatura es tener cirujanos con experiencia probada en esta técnica quirúrgica. Aun desde la época de la cirugía abierta se ha reconocido que la experiencia del cirujano mejora los resultados a largo plazo en la cirugía de Nissen y evita complicaciones. En un estudio realizado en 105 pacientes consecutivos operados en forma abierta mediante funduplicatura Nissen-Rossetti para el manejo de esofagitis erosiva, se tomaron en cuenta dos grupos de cirujanos, uno de los grupos considerado como experimentado (>10 años) y otro considerado como no experimentado (<10 años). El seguimiento promedio fue de 77 meses, y al final se reportó el control global de síntomas de reflujo en 97% vs. 88% a favor del grupo de cirujanos experimentados, la curación de la esofagitis de 88% vs. 72%, y la necesidad de re-operación de 4% vs. 12% (20).

Con el advenimiento de la cirugía laparoscópica se hizo evidente y necesario el concepto de la curva de aprendizaje, referido como el tiempo en el que los cirujanos a nivel mundial tuvieron que adquirir el dominio de la visión en tercera dimensión coordinando los movimientos de sus manos con los del instrumental en la pantalla. Estudios iniciales evaluaron esta curva de aprendizaje de varias maneras, en forma cronológica, con base en la experiencia de los cirujanos pioneros en forma individual y entre estos cirujanos y los cirujanos que iniciaban su entrenamiento una vez que la institución había adquirido experiencia. La tasa de complicaciones, re-operaciones y conversiones fue más alta en los primeros 50 casos realizados por el grupo en general y en los primeros 20 casos de cada cirujano en particular, sobre

todo en los primeros 5 casos operados. Estas cifras disminuyeron sustancialmente en el grupo de cirujanos que iniciaron la realización de las cirugías bajo la supervisión de cirujanos que ya habían pasado este número de intervenciones (21). Con estas cifras, se realizaron varios estudios a nivel mundial para hacer objetivos los resultados quirúrgicos entre cirujanos con y sin experiencia. Los tiempos quirúrgicos fueron más cortos en los cirujanos experimentados (65 vs. 70 minutos, $p=0.0020$), la tasa de conversión a cirugía abierta fue menor (2.2% vs. 4.4%), así como también fue menor la tasa de complicaciones inmediatas (3.5% vs. 7.6%, $p=0.0892$) (22). Con base en esta idoneidad de cirujanos experimentados, se promueve la creación de centros de referencia en donde se puedan atender no sólo los casos convencionales, sino también los más complicados.

CONCLUSIONES

La cirugía antirreflujo es una de las opciones terapéuticas con excelente control de síntomas y curación de lesiones en pacientes seleccionados portadores de ERGE. Sin embargo, se acompaña de complicaciones a corto y largo plazos, incluso con necesidad de re intervención en un porcentaje nada despreciable. Por esta razón, es necesario tener en cuenta to-

dos los factores que pueden influir en los resultados de la cirugía.

El sexo y la edad de los pacientes no son un factor importante y sólo se debe tener en cuenta que algunos trastornos funcionales digestivos pueden estar presentes con mayor frecuencia en el sexo femenino y, por ende, se deben estudiar de manera completa a estas pacientes cuando hay sospecha clínica de hipersensibilidad visceral o pirosis funcional. El sobrepeso y la obesidad no son factores que influyan en los resultados de la cirugía, aunque en la obesidad mórbida la tendencia actual es orientar el tratamiento a la cirugía bariátrica del tipo bypass gástrico con la mejoría de los síntomas de reflujo en estos pacientes. La presencia de hernia hiatal hace necesaria su corrección completa en la primera cirugía, sobre todo si es grande y se acompaña de apertura de los pilares diafragmáticos. La motilidad esofágica, la exposición esofágica al ácido y el grado de esofagitis no son factores independientes de mal pronóstico para la indicación de cirugía.

Una vez estudiados los pacientes candidatos a cirugía antirreflujo en forma sistemática y completa, se deberá enviarlos preferentemente a centros tercer nivel con cirujanos muy experimentados para disminuir la posibilidad de complicaciones o cirugías fallidas.

REFERENCIAS

1. Davos CS, Baldea A, Johns JR et al. The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JLS* 2010;14:332-341.
2. Dallemagne B, Arenas Sanchez N, Francart D et al. Long-term results after laparoscopic reoperation for failed antireflux procedures. *Br J Surg* 2011;98:1581-1587.
3. Patti MG, Allaix ME, Fisichela PM. Analysis of the causes of failed antireflux surgery and the principles of treatment. *JAMA Surg* 2015;150:585-590.
4. Lin M, Gerson LB, Lascar R et al. Features of gastroesophageal reflux disease in women. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1442-1447.
5. Beck PE, Watson DI, Devitt PG et al. Impact of gender and age on the long-term outcome of laparoscopic fundoplication. *World J Gastroenterol* 2009;33:2620-2626.
6. Pizza F, Rossetti G, Limongelli P et al. Influence of age on outcome of total laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:740-747.
7. Tolone S, Gualiteri G, Savarino E et al. Pre-operative clinical and instrumental factors as antireflux surgery outcome predictors. *World J Gastroenterol* 2016;8:719-728.
8. Winslow ER, Frisella MM, Soper NL et al. Obesity does not adversely affect the outcome of laparoscopic antireflux surgery (LARS). *Surg Endosc* 2003;17:2003-11.
9. Ng VV, Booth MI, Stratford JJ et al. Laparoscopic antu-reflux surgery is effective in obese patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89:696-702.
10. Hahnloser D, Dchumacher M, Cavin R et al. Risk factors for complications of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2002;16:43-7.
11. Tolone S, de Cassan C, de Bortoli N et al. Esophagogastric junction morphology is associated with a positive impedance-pH monitoring in patients with GERD. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1175-82.

12. Ohnmacht GA, Deschamps C, Cassivi SD et al. Failed antireflux surgery: Results after reoperation. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2050-4.
13. Savarino E, Gemignani L, Pohl D et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with severity of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:476-486.
14. Heider TR, Behrns KE, Koruda MJ et al. Fundoplication improves disordered esophageal motility. *J Gastrointest Surg* 2003;7:159-163.
15. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-328.
16. Saraswat VA, Dhiman RK, Mishra A et al. Correlation of 24-hr esophageal pH patterns with clinical features and endoscopy in gastroesophageal reflux disease. *Dif Dis Sci* 1994;39:199-205.
17. Cowgill SM, Al-Saadi S, Villadolid D et al. Upright, supine or bipositional reflux: Patterns of reflux do not affect outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2007;21:2193-2198.
18. Del Genio G, Tolone S, del Genio F et al. Prospective assessment of patient selection for antireflux surgery by combined multichannel intraluminal impedance pH monitoring. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1491-1496.
19. Watson DI, Foreman D, Devitt PG et al. Preoperative endoscopic grading of esophagitis *versus* outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 1997;92:222-5.
20. Loustarinen ME, Isolauri JO. Surgical experience improves the long-term results of Nissen fundoplication. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:117-20.
21. Watson DI, Baigrie RJ, Jamieson GG. A learning curve for laparoscopic fundoplication. Definable, avoidable or a waste of time? *Ann Surg* 1996;224:198-203.
22. Salminen P, Hiekkanen H, Laine S et al. Surgeons' experience with laparoscopic fundoplication after the early personal experience: Does it have an impact on the outcome? *Surg Endosc* 2007;21:1377-82.

AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuál es la tasa de recurrencia de síntomas de ERGE a un año en los pacientes que son sometidos a funduplicatura de Nissen?
 - 3% a 5%
 - 10% a 20%
 - 30% a 50%
 - 50% a 60%
 - 60% a 80%

Respuesta correcta: Inciso b. 10% a 20%

Comentario: la recurrencia de síntomas o la persistencia de éstos puede ocurrir entre 10 y 20%. Esta afirmación se basa en dos artículos en donde se revisaron 10,735 expedientes por un lado y un metaanálisis de 25 estudios aleatorios y controlados por el otro. El resumen se publica en el siguiente artículo:

Referencia: Patti MG, Allaix ME, Fisichela PM. Analysis of the causes of failed antireflux surgery and the principles of treatment. *JAMA Surg* 2015;150:585-590.

- La tasa de necesidad de reintervención quirúrgica por falla o complicaciones serias se reporta entre:
 - 3% - 6%
 - 10% - 15%
 - 20%
 - 25% - 40%
 - >50%

Respuesta correcta: Inciso a. 3% - 6%

Comentario: la necesidad de una reintervención después de una funduplicatura es de 3 a 6%. Esta afirmación se basa en dos artículos en donde se revisaron 10,735 expedientes por un lado y un metaanálisis de 25 estudios aleatorios y controlados por el otro. El resumen se publica en el siguiente artículo:

Referencia: Patti MG, Allaix ME, Fisichela PM. Analysis of the causes of failed antireflux surgery and the principles of treatment. *JAMA Surg* 2015;150:585-590.

- ¿Cuál de estos factores pueden afectar de manera independiente los resultados de la cirugía antirreflujo?
 - Edad del paciente
 - Sexo del paciente

- Sobrepeso u obesidad del paciente
- Presencia de UEG Tipo III (hernia hiatal)
- Peristalsis esofágica inefectiva

Respuesta correcta: Inciso d. Presencia de UEG Tipo III (hernia hiatal)

Comentario: existen tres tipos o variantes anatómicas en la unión esófago-gástrica (UEG): Tipo I: en donde no hay separación entre el EEI y la crura diafragmática (CD); Tipo II: con separación mínima >1cm y <2cm, y Tipo III: con separación >2cm entre estas estructuras. Se ha visto que el comportamiento clínico de la ERGE en cada tipo de UEG es diferente. En un análisis de asociación a síntomas, se demostró que la UEG Tipo III favorece la presencia de mayor número de eventos de reflujo, mayor EEA y mayor asociación positiva a síntomas comparativamente con los tipos I y II.

Referencia: Tolone S, de Cassan C, de Bortoli N et al. Esophagogastric junction morphology is associated with a positive impedance-pH monitoring in patients with GERD. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27(8):1175-82.

- En los parámetros para valorar la curva de aprendizaje y experiencia de un cirujano con respecto de la funduplicatura de Nissen se deben haber realizado al menos:
 - 5 cirugías
 - 10 cirugías
 - 20 cirugías
 - 30 cirugías
 - >50 cirugías

Respuesta correcta: Inciso c. 20 cirugías

Comentario: la tasa de complicaciones, re-operaciones y conversiones es más alta en los primeros 50 casos realizados por un grupo de cirujanos en general y en los primeros 20 casos de cada cirujano en particular, sobre todo en los primeros 5 casos operados.

Referencia: Watson DI, Baigrie RJ, Jamieson GG. A learning curve for laparoscopic funduplication. Definable, avoidable or a waste of time? *Ann Surg* 1996;224(2):198-203.

Hemorragia digestiva proximal aguda no variceal: la magnitud del problema y los factores de riesgo

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui

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

PUNTOS CLAVE

- La hemorragia aguda de tubo digestivo proximal no variceal (HATDPNV) es una entidad clínica frecuente, requiere de evaluación y manejo oportunos para reducir índices de morbilidad y mortalidad.
- La úlcera péptica es la causa más frecuente de HATDPNV y en su génesis se han identificado dos factores etiológicos principales: la infección por *H. pylori* y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- El riesgo de hemorragia aguda por úlcera péptica asociada a AINE se incrementa con el uso concomitante de ácido acetil salicílico (AAS), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.
- En los últimos años, se ha reportado mayor riesgo de hemorragia digestiva en pacientes con insuficiencia renal crónica en programas de hemodiálisis y en aquellos con cardiopatía isquémica aguda sometidos a cateterismo.
- Otras lesiones del tubo digestivo proximal como los desgarros de Mallory-Weiss, lesiones vasculares, esofagitis o neoplasias se presentan con menor frecuencia, pero en ciertas circunstancias pueden asociarse a hemorragia grave.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA) es una entidad clínica frecuente, obedece a diferentes etiologías y puede manifestarse de diferentes formas. Se define como HTDA al sangrado proveniente de cualquier sitio entre la boca y el ligamento de Treitz. La manifestación clínica habitual de la HTDA es en forma de hematemesis y/o melena, aunque en situaciones de hemorragia intensa o masiva con

aumento de la peristalsis puede haber hematoquecia. Hay casos de sangrado crónico, clínicamente imperceptible, que se sospecha por anemia inexplicable o por determinación de sangre oculta en heces.

La frecuencia de hospitalizaciones por HTDA es variable y mucho depende del tipo de población evaluada. En nuestro medio no se cuenta con registro de atención hospitalaria por HTDA, pero probablemente no difiera mucho de lo reportado en otras latitudes. En Estados Unidos de Norteamérica (EUA) se ha reportado una incidencia de aproximadamente 60 casos por cada 100,000 habitantes (1), mientras que en Europa (2) y Reino Unido (3) se ha estimado una incidencia anual entre 40 y 150 casos por cada 100,000 habitantes (1).

Entre las causas frecuentes de HTDA se encuentran las varices esofágicas, las lesiones pépticas (úlceras o erosiones), desgarros de Mallory-Weiss, lesiones vasculares y neoplasias. Considerando lo anterior, a la HTDA se le ha subdividido en hemorragia variceal y hemorragia no-variceal. Esta revisión se centrará en la hemorragia aguda de tubo digestivo proximal no variceal (HATDPNV).

LA MAGNITUD DEL PROBLEMA

La frecuencia de HATDPNV presenta grandes variaciones dependiendo del país, centro hospitalario y tipo de población estudiada. Se ha considerado una incidencia global de 46 a 160 casos por 100,000 habitantes por año, con reportes de mayor incidencia en el sexo masculino y en ancianos (4). Revisando el comportamiento de la HATDPNV en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de la Ciudad de Morelia en el periodo comprendido entre octubre de 2016 y

septiembre de 2017, encontramos que se solicitó el procedimiento endoscópico por sangrado agudo en 148 pacientes, proveniente la mayoría del servicio de urgencias y en menor proporción pacientes que sangraron durante su estancia en servicios de hospitalización o en terapia intensiva. Excluyendo 47 casos (31.7%) con varices esofágicas, los 101 pacientes restantes (78.3%) correspondían a HATDPNV. De éstos, en 79.2% (n=80) se realizó diagnóstico endoscópico de lesiones pépticas, úlceras o erosiones

esofágicas, gástricas o duodenales, predominando la úlcera péptica (UP) en 60% con mayor frecuencia de lesiones gástricas y en pacientes mayores de 60 años. Asimismo, 12.8% (n=13) tuvo desgarro de Mallory-Weiss y 8% (n=8), correspondió a neoplasias gástricas ulceradas. Nuestros datos en general coinciden con lo reportado por diversos autores (1, 2, 5, 6 y 7), tanto en porcentajes de incidencia como en la frecuencia de patologías diagnosticadas (tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de diferentes etiologías de HATDPNV

Causa	Prevalencia %
Úlcera péptica	20 - 70
Erosiones gástricas/Duodenales	5 - 30
Lesiones pépticas esofágicas: úlcera/ erosiones	3 - 12
Desgarro de Mallory/Weiss	4 - 13
Neoplasias malignas	2 - 8
Lesiones vasculares	2 - 8
Idiopática/Causa no determinada	3 - 15

LOS FACTORES DE RIESGO

La etiología más frecuente de HATDPNV es la UP, entre los factores de riesgo para su génesis se han considerado principalmente a la infección por cepas patógenas de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y al consumo de anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) o ácido acetilsalicílico (AAS). La epidemiología de la UP se ha modificado en las últimas dos décadas con reducción en la frecuencia de úlceras asociadas a *H. pylori*, lo que se ha atribuido a los programas de erradicación y mejoras de las condiciones de sanidad en poblaciones con mayor prevalencia (8). La úlcera duodenal (UD) se asocia a infección por *H. pylori* en 80 a 90%, mientras que la asociación con úlcera gástrica oscila entre 60 y 70%. Cabe mencionar que la investigación de *H. pylori* en pacientes con hemorragia aguda puede generar falsos negativos, lo que explica la reducción de los porcentajes de detección en este grupo.

Por otro lado, el incremento de la expectativa de vida con mayor incidencia y prevalencia de en-

fermedades crónico-degenerativas, ha propiciado el consumo cada vez más frecuente de AINE y AAS, observando un repunte de lesiones gastrointestinales en adultos mayores de 60 años. El uso crónico, dosis altas o combinación de múltiples fármacos, incluidos anti-agregantes plaquetarios o anticoagulantes, incrementan el riesgo de HATDPNV (9). En un estudio de casos y controles (10), con 1,008 pacientes (M=60%; edad > 50 años=83%) hospitalizados por hemorragia aguda del tubo digestivo, se documentó lesión de tubo digestivo proximal en 563 (55.9%), siendo la UD más frecuente (41.9%). La prueba para *H. pylori* resultó positiva en 78.5%. Al analizar consumo de medicamentos, 25% consumía al menos un AINE o AAS, además, el uso de otros antiagregantes o anticoagulantes fue mayor en grupo de sangrado. Los AINE más utilizados fueron ibuprofeno (12.3%), diclofenaco (4.5%), dosis alta de AAS (5%), naproxeno (1.6%) y bloqueadores selectivos de COX-2 (1.2%). Cabe comentar

que con esquemas adecuados de gastroprotección, principalmente con inhibidores de bomba de protones, se logra reducir el riesgo de hemorragia (RR, 0.4; IC 95% 0.3-0.5).

La asociación de infección por *H. pylori* y el uso concomitante de AINE, si bien no generan un efecto sinérgico, cada uno por separado son factores independientes para favorecer lesión. Existen otros factores de riesgo para UP y HATDPNV. Actualmente, se considera que al menos una de cada cinco úlceras no tienen relación directa con *H. pylori* o consumo de AAS/ AINE (11).

En pacientes que consumen inhibidores selectivos de recaptura de serotonina se ha descrito mayor riesgo de sangrado (OR 1.66; IC,95% 1.44-1.92) por sus efectos sobre mecanismos hemostáticos, como la agregación plaquetaria (12). Si estos anti-depresivos se combinan con AINE, el riesgo puede incrementarse (OR 4.25; IC 95%, 2.82-6.42) considerablemente (13).

Se ha descrito mayor riesgo de lesiones pépticas y HATDANV en fumadores, en síndromes de hipersecreción como la hiperplasia de células G del antro y el síndrome de Zollinger-Ellison.

En los últimos años también se ha reportado riesgo incrementado de UP y HATDPNV en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en programas de hemodiálisis (14). Se ha considerado que la uremia a través de alterar la función plaquetaria, es el mecanismo subyacente para explicar esta asociación.

En pacientes con cardiopatía isquémica, principalmente en aquellos sometidos a intervención coronaria percutánea por isquemia aguda, también se ha reportado mayor riesgo de HATDPNV (15), considerando que esto se debe al incremento en la actividad anti-plaquetaria asociado al uso de medicamentos anti-trombóticos.

Después de las lesiones pépticas, los desgarreros de Mallory-Weiss ocupan el siguiente lugar en

frecuencia como causa de HATDPNV, se deben a trauma repetido a nivel de la unión esófago-gástrica en pacientes con náusea y vómitos persistentes, por lo que diferentes entidades que se presenten con estos síntomas incrementan el riesgo de sangrado por esta lesión. Se ha reportado con una frecuencia de entre 6 y 10% (16, 17), la magnitud de la hemorragia depende de la localización, profundidad y calibre de vasos involucrados en la lesión. En general, los sangrados son leves a moderados y sólo en 2.5 a 5% se presenta hemorragia masiva que requiere de intervención endoscópica o quirúrgica urgente, con mayor riesgo de mortalidad.

Otras causas menos frecuentes de HATDPNV como las lesiones vasculares y las neoplasias no tienen factores de riesgo para hemorragia bien definidos, aunque se ha descrito que el uso concomitante de AINE o AAS pueden favorecer ulceración de las lesiones y sangrado.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que la HATDPNV, aunque con descenso gradual en las últimas dos décadas, continúa siendo un problema clínico frecuente. Las úlceras pépticas (gástrica o duodenal) son la causa más frecuente y se relacionan a factores de riesgo específicos como la infección por *H. Pylori* y en consumo de AINE.

Con fines de reducir índices de morbimortalidad por HATDPNV, siempre deben investigarse factores de riesgo asociados como el consumo de fármacos específicos (AINE, AAS, anti-coagulantes, antiagregantes plaquetarios, inhibidores de recaptura de serotonina), así como tener en cuenta comorbilidades (IRC, cardiopatía isquémica aguda), que se han relacionado con mayor frecuencia de úlceras sangrantes.

REFERENCIAS

1. Laine L, Yang H, Chang SC, et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1190-1195.
2. Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and risk factors for upper gastrointestinal bleeding. *Gastrintest Endoscopy Clin N Am* 2015;25:415-428.
3. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK Audit. *Gut* 2011; 60: 1327-1335.
4. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute non variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:643-663.
5. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:209-224.
6. Kim JJ, Sheibani S, Park S et al. Causes of bleeding and outcomes in patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:113-8.
7. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: Incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:439-447.
8. Musumba C, Jorgensen A, Sutton L et al. The relative contribution of NSAID and *Helicobacter pylori* to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:48-56.
9. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014;147:784-792.
10. Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:906-912.
11. Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A et al. Peptic ulcer disease: One in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:946-954.
12. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: A review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1565-1575.
13. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent non steroidal anti-inflammatory use: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:811-819.
14. Yang JY, Lee TC, Montes-Rath ME et al. Trends in acute non variceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:495-506.
15. Shalev A, Zahger D, Novack V et al. Incidence, predictors and outcome of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2012;157:386-390.
16. Loperfido S, Baldo V, Pievesana E et al. Changing trends in acute upper gastrointestinal bleeding: A population-based study. *Gastrintest Endosc* 2009;70:212-224.
17. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N et al. An evaluation of endoscopic indications and findings related to non variceal upper GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrintest Endosc* 2008;67:422-429.

AUTOEVALUACIÓN

1. La etiología más frecuente de hemorragia digestiva proximal no variceal es:
 - a. Esofagitis erosiva
 - b. Adenocarcinoma gástrico
 - c. Úlcera péptica
 - d. Desgarro de Mallory-Weiss
 - e. Angiodisplasias

Respuesta correcta: Inciso c. Úlcera péptica.

Comentario: la úlcera péptica duodenal se asocia con mayor frecuencia a infección por *H. pylori*, se observa con mayor frecuencia en individuos menores de 55 años, mientras que las úlceras asociadas al uso de AINE son más prevalentes en pacientes mayores de 60 años.

Referencia: Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and risk factors for upper Gastrointestinal bleeding. *Gastrintest Endoscopy Clin N Am* 2015;25:415-428.

2. El uso crónico de AINE asociado al consumo de uno de los siguientes grupos de fármacos incrementa el riesgo de sangrado por úlcera péptica.
 - a. Antibióticos
 - b. Antigripales
 - c. Anticolinérgicos
 - d. Antisecretorios
 - e. Antiagregantes plaquetarios

Respuesta correcta: Inciso e. Antiagregantes plaquetarios.

Comentario: el consumo de AINE es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de úlcera péptica, cuando estos fármacos se utilizan concomitantemente con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, se incrementa 2 a 4 veces el riesgo de sangrado.

Referencia: Lanás A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:906-912.

3. Los Inhibidores de recaptura de serotonina (ISRS) se han relacionado con mayor riesgo de HATDPNV a través de:
 - a. Alteración de la función plaquetaria
 - b. Daño directo a la mucosa
 - c. Mayor producción de gastrina
 - d. Inhibición de moco y bicarbonato
 - e. Retraso en el vaciamiento gástrico

Respuesta correcta: Inciso a. Alteración de la función plaquetaria.

Comentario: la serotonina induce agregación plaquetaria, por lo que se ha postulado que los ISRS reducen la serotonina generada en las plaquetas, incrementando el riesgo de sangrado.

Referencias: Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: A review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1565-1575.

Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent non steroidal anti-inflammatory use: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:811-819.

4. En una de las siguientes patologías se ha observado un incremento en el riesgo de HATDPNV en los últimos años:
 - a. Esofagitis eosinofílica
 - b. Hepatocarcinoma
 - c. Pólipos hiperplásicos del fondo gástrico
 - d. Insuficiencia renal crónica
 - e. Bronquitis crónica

Respuesta correcta: Inciso d. Insuficiencia renal crónica.

Comentario: en los últimos años se ha incrementado el número de reportes de lesiones pépticas y hemorragia digestiva proximal en pacientes con insuficiencia renal en programas de hemodiálisis, lo que se ha explicado por defectos de la función plaquetaria generados por la uremia.

Referencia: Yang JY, Lee TC, Montes-Rath ME et al. Trends in acute non variceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:495-506.

Valoración y manejo médico de la hemorragia digestiva alta aguda

Dr. Miguel Morales Arámbula, A.G.A.F.

Departamento de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital Country 2000
Guadalajara, Jalisco

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con hemorragia gastrointestinal alta aguda pueden presentarse con hematemesis, melena o hematoquecia.
- La úlcera péptica es la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta aguda.
- Las utilidades de las escalas de riesgo se recomiendan para predecir el pronóstico, incluyendo resangrado y mortalidad.
- Los inhibidores de la bomba de protones por vía intravenosa a dosis altas son, después de la endoscopia, el principal tratamiento de pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal aguda.
- En la etapa de seguimiento post-hemostasia es importante la erradicación de *Helicobacter pylori*, la suspensión del uso de antiinflamatorios y la administración crónica de inhibidores de la bomba de protones, individualizando cada caso.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que las hospitalizaciones anuales por hemorragia digestiva de cualquier tipo son de 350 admisiones hospitalarias/100,000 habitantes, con más de un millón de hospitalizaciones por año (1). La hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA) es responsable de más de 300,000 hospitalizaciones por año en Estados Unidos. Entre 100,000 y 150,000 pacientes por año desarrollan HTDA durante su hospitalización por otras razones (2).

La mortalidad global por HTDA no variceal (HT-DANV) es de 14%, con mortalidades intrahospitalarias de 2 a 3%. Típicamente, la mortalidad es debida a otros factores diferentes a la HTDA (complicaciones cardiovasculares y comorbilidades) y se presenta sobre todo en pacientes de mayor edad y que usan medicamentos antiinflamatorios o anticoagulantes.

Los pacientes que toman aspirina a dosis bajas tienen un riesgo incrementado al doble de presentar HTDA. La combinación de aspirina y clopidogrel incrementa el riesgo de sangrado severo al triple. Otros factores de riesgo incrementado para HTDA son: sexo masculino, edad mayor a 70 años, infección por *Helicobacter pylori* y tener antecedente de úlcera péptica con sangrado previamente (3).

De todas las causas potenciales de HTDA agudo severo, la úlcera péptica es la causa más común y se presenta en 40% de los casos (4, 5). A pesar de los avances en el tratamiento médico, endoscópico y quirúrgico, la tasa de mortalidad no ha cambiado desde hace más de 40 años, por un incremento en la proporción de pacientes de mayor edad que mueren debido al empeoramiento de otras enfermedades y no por el sangrado (1, 4, 6). El sangrado se autolimita en 80% de pacientes con HTDA aguda, aun sin tratamiento específico. En el restante 20% que continúa sangrando o resangra, la tasa de mortalidad se eleva a 30 o 40% (7).

CLASIFICACIÓN

La hemorragia del aparato digestivo se clasifica de acuerdo con su "sitio de origen" en: alta, baja y de origen obscuro. Aproximadamente 50% de las admisiones hospitalarias por sangrado digestivo corresponden a HTDA, 40% son por hemorragia de tubo digestivo bajo (HTDB), y 10% son hemorragias de origen obscuro (intestino delgado).

De acuerdo con su "presentación", las hemorragias digestivas se clasifican en agudas o crónicas.

Según su "intensidad", se clasifican en: leve, moderada y severa o masiva. Un sangrado severo se define como un sangrado que es documentado (hematemesis,

melenas, hematoquecia, o lavado nasogástrico positivo) acompañado por choque o hipotensión ortostática, una disminución del hematocrito de al menos 6% (o disminución de la hemoglobina al menos 2 gr/dL), o transfusión de al menos 2 paquetes globulares (8).

ETAPAS EN LA VALORACIÓN Y MANEJO

La valoración y manejo de pacientes con hemorragia digestiva aguda se divide en tres etapas: una “evaluación inicial”, que es donde se evalúa la gravedad del evento, se lleva a cabo la resucitación y estabilización de padecimientos asociados. La segunda etapa es la de “intervención”, en la que se investiga la etiología exacta de la hemorragia y se lleva a cabo la hemostasia. Y la tercera etapa que es de “seguimiento”, en donde se valora la hemostasia, se previene el resangrado, se manejan las patologías asociadas y se hace un pronóstico.

ETAPA DE EVALUACIÓN INICIAL

Esta evaluación incluye la historia clínica, los signos vitales, el examen físico, incluyendo un examen rectal, y el lavado nasogástrico. Es importante caracterizar la presentación clínica del sangrado, si se presentó hematemesis de sangre fresca o en “pozos de café”, melenas o hematoquecia; el número de ocasiones y la cantidad aproximada de sangre perdida. También es primordial la evaluación hemodinámica: signos vitales, presencia de choque o hipotensión postural. Es igualmente importante investigar la presencia de comorbilidades (cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria, entre otras) y el antecedente de medicamentos, en especial de antiinflamatorios, aspirina, antidepresivos inhibidores de recaptura de serotonina y anticoagulantes (clopidogrel, heparina, warfarina, dabigatran, apixaban, y rivaroxaban) (9).

Algunos datos en la historia clínica pueden ayudar a identificar posibilidades diagnósticas del origen del sangrado: si el paciente tuvo emesis recurrente antes del sangrado pudiera tratarse de una lesión de Mallory-Weiss; si el paciente tiene historia de dolor epigástrico o antecedente de ingesta de aines o aspirina puede tener una úlcera péptica; si tiene hepatopatía crónica pudo haber sangrado de varices esofágicas o gástricas; si tiene insuficiencia renal crónica pueden ser angiodisplasias el origen del sangrado (8).

La exploración física debe enfocarse inicialmente en los signos vitales del paciente, investigando datos de hipovolemia como hipotensión, taquicardia

y ortostasis. En abdomen debemos buscar cicatrices quirúrgicas, dolor y masas. Signos de enfermedad hepática crónica como telangiectasias, eritema palmar, ginecomastia, ascitis, esplenomegalia. Encontrar acantosis nigricans puede sugerir cáncer gástrico. Hay que observar directamente las características de las evacuaciones y hay que hacer siempre examen rectal (10). El colocar una sonda nasogástrica para hacer aspiración y evaluar el contenido gástrico puede ser de utilidad en algunos casos, pero no se recomienda en forma generalizada.

Los estudios de laboratorio indispensables en la evaluación inicial son una biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, estudios de coagulación, tipificar grupo sanguíneo y cruzar paquetes globulares. En pacientes con sangrado masivo es importante determinar enzimas cardíacas y hacer electrocardiograma. El hematocrito inicial quizá no refleje la pérdida del volumen sanguíneo, porque toma de 24 a 72 horas al espacio vascular equilibrarse con el espacio extravascular, además de la hemodilución resultante de la administración de soluciones intravenosas (11). Un volumen corpuscular medio (VCM) menor a 80 fL sugiere sangrado crónico y deficiencia de hierro, o enfermedad celíaca. Un VCM alto sugiere enfermedad hepática crónica, deficiencia de folatos o de vitamina B12. Puede haber leucocitosis en más de la mitad de los pacientes con HTDA y se ha asociado a la severidad del sangrado. Plaquetopenia sugiere hepatopatía crónica o un trastorno hematológico. En pacientes con HTDA aguda el nitrógeno de urea sanguíneo (BUN) se incrementa en mayor grado que la creatinina por la absorción intestinal de urea por la digestión de la sangre por las bacterias intestinales. Un tiempo de protrombina alargado puede sugerir uso de warfarina o enfermedad hepática crónica.

ESCALAS DE RIESGO

Los pacientes con HTDA aguda se deben estratificar en pacientes de alto o bajo riesgo usando escalas pronósticas validadas. La identificación temprana de pacientes de alto riesgo es crítica para hacer una intervención terapéutica temprana y minimizar la morbilidad y mortalidad. Por otro lado, identificar pacientes con riesgo bajo permite sugerir una alta temprana o manejo ambulatorio y optimización de recursos.

Se han propuesto varios tipos de instrumentos o escalas de riesgo para predecir, principalmente, la necesidad de intervención terapéutica, riesgo de resangrado o mortalidad. Cada escala tiene un objetivo específico y un grupo de pacientes específico.

La escala de Rockall es probablemente la más conocida y se usa para predecir mortalidad en HTDA aguda. Tiene dos partes: una escala pre-endoscópica de tres variables (edad, choque y comorbilidades) y una escala completa que incluye además dos variables endoscópicas: diagnóstico endoscópico y estigmas endoscópicos o hemorragia reciente (12).

La escala de Glasgow-Blatchford (13) usa sólo datos clínicos y de laboratorio antes de endoscopia y su objetivo es identificar pacientes con HTDA, variceal y no variceal, que requieran intervención clínica como transfusiones sanguíneas, endoscopia o cirugía. Incluye hemoglobina, urea sanguínea, pulso, presión sistólica, la presencia de síncope o melena y evidencia de enfermedad hepática o falla cardíaca. Ha sido validada en varios estudios para identificar pacientes con riesgo bajo que pueden ser manejados como ambulatorios sin la necesidad de endoscopia urgente.

La escala Cedars-Sinai se desarrolló con base en una cohorte retrospectiva de pacientes con HTDA para predecir recurrencia de sangrado, requerimientos de hospitalización y muerte hospitalaria. En su fórmula, se incluye el tiempo transcurrido entre el inicio del sangrado y la llegada al hospital y pacientes que sangran en el hospital admitidos por otras enfermedades (14).

La escala de Baylor se utiliza para predecir recurrencia de sangrado en úlcera péptica. También tiene una escala pre-endoscópica que incluye edad, número y severidad de otras enfermedades co-mórbidas; y una escala endoscópica que evalúa el sitio y los estigmas de hemorragia (15).

Una escala de estratificación desarrollada recientemente en Estados Unidos y que sólo utiliza información al tiempo de la presentación inicial del paciente se llama AIMS65. Esta escala es altamente predictiva para mortalidad y da un peso igual a sus 5 componentes: albúmina $<3.0\text{g/dL}$, radio internacional normalizado (INR) >1.5 , cambios en el estado mental, presión sistólica $<90\text{mmHg}$, y edad mayor a 65 años. Los pacientes de alto riesgo tienen dos o más de estos factores presentes (16). Esta escala ha demostrado ser superior a la escala de Glasgow-Blatchford para predecir mortalidad, pero similar para predecir resangrado (17).

RESUCITACIÓN

El objetivo de la resucitación en pacientes con HTDA aguda es alcanzar una estabilidad hemodinámica y debe llevarse a cabo al mismo tiempo que se lleva la evaluación inicial del enfermo. Es importante

tener uno o dos accesos intravenosos, de preferencia catéter venoso central en pacientes graves; la administración inicial de soluciones cristaloides debe ser rápida hasta alcanzar una presión sistólica mayor a 100 mmHg y una frecuencia cardíaca menor a 100 por minuto.

Los pacientes deben ser transfundidos con paquetes globulares, concentrados de plaquetas o plasmas frescos congelados para alcanzar niveles de hemoglobina mayores a 7g/dl, conteo de plaquetas mayor a 50,000/mm³, y un tiempo de protrombina menor a 15 segundos (o un INR <2.5). Un estudio realizado en Barcelona en 921 adultos con HTDA aguda demostró una menor mortalidad y menor resangrado en el grupo de pacientes que se transfundió sólo si tenían menos de 7g/dl de hemoglobina, comparado con el grupo que se transfundió si tenían menos de 9g/dl de hemoglobina (5% vs. 9%) (18). Sin embargo, hay pacientes que por su inestabilidad hemodinámica o enfermedades co-mórbidas requieren un nivel de hemoglobina mayor.

Es importante administrar oxígeno suplementario de rutina. Los pacientes con hematemesis activa importante o alteración del estado de conciencia, con un riesgo incrementado de aspiración pulmonar, deben evaluarse para intubación endotraqueal electiva (19). En pacientes mayores de 60 años, con dolor torácico o que tengan historia de enfermedad cardíaca, se debe descartar un infarto al miocardio con electrocardiogramas y troponina sérica.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INICIAL (PRE-ENDOSCÓPICO)

Varios medicamentos se han utilizado para tratar pacientes con HTDANV. El uso de antiácidos y antagonistas de receptores H₂ de histamina no han demostrado ninguna utilidad y no se recomienda su uso en estos pacientes. Estudios *in vitro* han demostrado que se requiere mantener un pH gástrico intraluminal mayor a 6.8 para tener una función de coagulación normal y que un pH ácido lisa los agregados plaquetarios y altera la coagulación plasmática (20).

Se ha demostrado que la administración intravenosa de inhibidores de bomba de protones (IBP) pueden mantener pH mayores a 4 (y frecuentemente pH de 6) en infusiones de 72 horas (21). Los IBP pueden ser utilizados para promover el cese o la disminución del sangrado mientras se realiza la endoscopia. En un estudio realizado en Hong Kong, 380 pacientes fueron aleatorizados a recibir omeprazol IV en infusión o placebo antes de la endoscopia. La

infusión de IBP demostró una reducción en la frecuencia de sangrado activo por úlcera péptica, una reducción en la necesidad de terapia endoscópica y un aumento de úlceras con base limpia (22).

Un metanálisis que incluyó 6 estudios aleatorizados en 2,233 pacientes no mostró diferencias significativas en tasas de mortalidad, resangrado o cirugía entre la administración de IBP antes de la endoscopia y los grupos control. Sin embargo, el tratamiento pre-endoscópico con IBP ha demostrado que reduce la proporción de pacientes con estigmas de alto riesgo en la endoscopia y, por tanto, la necesidad de terapia endoscópica comparado con los controles (23, 24).

Aunque el octreótido se utiliza ampliamente en pacientes con HTDA de origen variceal, hay evidencia que indica que puede ser de utilidad en pacientes con HTDANV. En un metanálisis que incluyó 1,829 pacientes con HTDANV de 14 estudios que utilizaron octreótido o somatostatina, tuvieron un riesgo relativo de continuar sangrando de 0.53 (0.43-0.63) (25). Por lo general, el octreótido no se utiliza como tratamiento primario en estos pacientes, y su uso se deberá considerar sólo en pacientes con sangrado persistente, con un manejo médico óptimo, incluyendo IBP y con un riesgo quirúrgico muy elevado.

El uso de agentes procinéticos como eritromicina o metoclopramida para acelerar el vaciamiento gástrico puede ser de utilidad en algunos casos. Un metanálisis que incluyó 371 pacientes en total demostró que el uso de un agente procinético redujo la necesidad de repetir la endoscopia comparado con el grupo placebo o sin tratamiento. No hubo diferencias en días de estancia hospitalaria, unidades de sangre transfundidas o necesidad de cirugía entre los grupos (26). Un metanálisis demostró que el uso de eritromicina antes de la endoscopia fue costo-efectivo (27).

ETAPA DE INTERVENCIÓN

El objetivo de esta etapa es la determinación del origen exacto de la hemorragia, hacer hemostasia y monitorizar y manejar padecimientos asociados. La endoscopia es la herramienta principal tanto para diagnóstico (determinar la etiología del sangrado) y hacer hemostasia; además de que los hallazgos nos proporcionan información pronóstica. El realizar estudios radiológicos con bario en pacientes con hemorragia aguda está contraindicado. La angiografía puede ser de utilidad tanto diagnóstica como terapéutica y se utiliza sólo en casos especiales. La cirugía está indicada cuando la endoscopia falla o

es inaccesible, o el riesgo de resangrado y muerte es elevado.

ETAPA DE SEGUIMIENTO

El manejo inmediato post-endoscópico depende mucho de los hallazgos en la endoscopia y de las escalas pronósticas post-endoscopia, dividiendo a los pacientes en tres grupos: pacientes con estigmas endoscópicos de alto riesgo, de riesgo intermedio y de bajo riesgo. A los primeros se recomienda permanecer en el hospital con manejo farmacológico intravenoso con altas dosis de IBP, mientras que a los últimos se les puede reiniciar la vía oral, cambiar el IBP a vía oral y egresarse del hospital en cuanto estén estables.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO POST-ENDOSCÓPICO CON IBP

En ausencia de estigma de alto riesgo (sangrado activo, vaso visible o coagulo adherido), el tratamiento endoscópico no se requiere y la farmacoterapia es la única opción de tratamiento. En presencia de estigmas de alto riesgo, el manejo estandarizado es la hemostasia endoscópica seguido de un manejo estricto de supresión de ácido. Debido a que las bombas de ácido se regeneran continuamente y que la biodisponibilidad del IBP en la circulación es corta, el uso de un bolo inicial es para inactivar las bombas activas, seguido de infusión continua para prevenir la activación posterior de las bombas restantes (28, 29).

Una mejoría pronóstica con el uso de IBP en pacientes con HTDANV agudo fue demostrada inicialmente en la India en un estudio doble ciego utilizando omeprazol vía oral contra placebo. Fueron incluidos 220 pacientes con estigmas endoscópicos de alto riesgo, en los que se realizó sólo endoscopia diagnóstica (no se hizo hemostasia endoscópica). La tasa de resangrado en el grupo de omeprazol fue de 11%, comparado con 36% del grupo control (30). Otro estudio del mismo grupo mostró que el utilizar omeprazol vía oral 40 mg dos veces al día por 5 días después de hemostasia endoscópica disminuía el porcentaje de resangrado de 21 a 7% (31).

Varios estudios han demostrado que el omeprazol es más efectivo que el placebo en el tratamiento de hemorragia aguda por úlcera péptica, tanto en pacientes con estigmas de alto riesgo como pacientes con estigmas de bajo riesgo, en cuanto a recurrencia de sangrado, días de estancia hospitalaria, necesidad de transfusión y mortalidad (32).

Se ha demostrado en varios estudios que los pacientes asiáticos tienen mejores respuestas al uso

de altas dosis de IBP que otras poblaciones (son metabolizadores lentos de IBP, tienen menor masa de células parietales y tienen mayor tasa de infección por *Helicobacter pylori*) (33). Un estudio multicéntrico internacional que incluyó población blanca predominantemente utilizando omeprazol 80 mg IV en bolo, seguido de infusión a 8mg/h por 72 h contra placebo demostró diferencias en cuanto a tasas de resangrado (5.9% vs. 10.3%) y necesidad de retratamiento endoscópico (6.4% vs. 11.63%) (34).

Hasta ahora, no hay estudios que comparen un IBP con otro IBP en el manejo de pacientes con HTDANV. Aunque las guías de manejo recomiendan un bolo inicial de 80 mg seguido de infusión continua 8mg/h por 72 h, un estudio reciente no encontró diferencias en el pronóstico si se usa infusión continua o bolos intermitentes de IBP (35).

Helicobacter pylori

Las causas más frecuentes de úlceras pépticas son la infección por *Helicobacter pylori* y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o ácido acetilsalicílico. A todos los pacientes con HTDANV por úlcera péptica se les debe realizar una prueba para diagnosticar infección por *Helicobacter pylori* y deben recibir tratamiento de erradicación. Un sangrado activo o el uso de IBP puede dar resultados falsos negativos, por lo que se recomienda repetir la prueba si ésta fue negativa al momento de la endoscopia inicial. El tratamiento puede ser iniciado posterior al egreso hospitalario del paciente. El erradicar el *Helicobacter pylori* es la estrategia más eficiente para prevenir resangrados por úlcera péptica, aún más que continuar con manejo crónico con IBP en estos pacientes (10, 36).

ASPIRINA, OTROS AINES Y CLOPIDOGREL

Las dosis bajas de aspirina pueden reiniciarse tan pronto como sea posible para prevenir eventos car-

diovasculares. Si estos pacientes son *Helicobacter pylori* negativos requerirán dosis bajas de IBP en forma prolongada (37).

Si al momento del sangrado el paciente estaba recibiendo algún AINE, este debe ser suspendido. Los pacientes que necesiten continuar en forma crónica con un AINE, se recomienda cambiarlo por un inhibidor COX-2 y dar un IBP en forma crónica (38).

Los pacientes que requieran en forma crónica un antiagregante plaquetario, como clopidogrel y tuvieron sangrado agudo por úlcera péptica, tendrán menos recurrencia de sangrado si cambian a dosis bajas de aspirina más un IBP, que si continúan con el clopidogrel (39).

CONCLUSIONES

El manejo de la HTDANV, en particular del sangrado por úlcera péptica, ha cambiado dramáticamente en los últimos años. La valoración inicial y resucitación son fundamentales en pacientes con sangrado activo masivo. El uso de escalas pronósticas pre-endoscópicas nos ayudan a predecir la necesidad de tener al paciente hospitalizado para resucitación y endoscopia temprana, o el poderlo manejar en forma ambulatoria.

Una endoscopia temprana nos proporciona el diagnóstico, hace hemostasia y provee factores pronósticos. Después de una hemostasia adecuada, los pacientes de alto riesgo deben permanecer hospitalizados con infusión continua de IBP por 72 h. Durante el seguimiento, debe buscarse la causa de la úlcera, poniendo énfasis en la presencia de *Helicobacter pylori* o el uso de AINE, aspirina o anticoagulantes. El tratamiento ulterior, en un buen porcentaje de pacientes, será erradicar *Helicobacter pylori*, el uso de IBP a largo plazo, o ambos.

REFERENCIAS

1. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C et al. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: Relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2540-9.
2. Abougergi MS, Travis AC, Saltzman JR. The in-hospital mortality rate for upper gastrointestinal hemorrhage is decreasing over two decades in the United States: a nationwide analysis. *Gastrointest Endosc* 2015;81:882-888.
3. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014;147:784-792.
4. Barkun A, Sabbah S, Enns R et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238-46.
5. Lim CH, Vani D, Shah SG et al. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: A prospective cohort study. *Endoscopy* 2006;38:581-5.
6. Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1459-66.
7. Gilbert DA, Silverstein FE, Tedesco FJ et al. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. III. Endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1981;27:94-102.
8. Savides TJ and Jensen DM. Gastrointestinal Bleeding. In: Feldman M, Friedman LS and Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology / Diagnosis / Management*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2016, pp. 297-335.
9. Saltzman JR. Acute upper gastrointestinal bleeding. In: Greenberger NJ, Blumberg RS and Burakoff R, editors. *Current diagnosis and treatment. Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy*, 3rd ed. New York: McGraw Hill; 2016, pp. 375-96.
10. Zuckerman GR, Trellis DR, Sherman TM et al. An objective measure of stool color for differentiating upper from lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1995;40:1614-21.
11. Ebert R, Stead E, Gibson J. Response of normal subjects to acute blood loss. *Arch Intern Med* 1940;68:578-92.
12. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
13. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal hemorrhage. *Lancet*. 2000;356:1318-1321.
14. Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J et al. Upper gastrointestinal hemorrhage clinical guideline determining the optimal hospital length of stay. *Am J Med* 1996;100:313-22.
15. Saeed ZA, Winchester CB, Michaletz PA et al. A scoring system to predict rebleeding after endoscopic therapy of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage, with a comparison of heat probe and ethanol injection. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1842-9.
16. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1215-24.
17. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JS et al. The AIMS65 Score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013;77:624-630.
18. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
19. Sung J. Gastrointestinal Bleeding: Resuscitation, ICU care and risk stratification. In: Sung J, Kuipers EJ, Barkun AN, editors. *Gastrointestinal bleeding*. 2nd ed. Oxford: Blakwell Publishing Ltd; 2012, pp. 15-28.
20. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE et al. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74:38-43.
21. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology* 1994;106:60-4.
22. Lau J, Leung W, Wu J et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007;356:1631-40.

23. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD005415.
24. Al-Sabah S, Barkun A, Herba K et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:418-25.
25. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997;127:1062-71.
26. Barkun A, Bardou M, Martel M et al. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a metaanalysis. *Gastrointest Endosc* 2010;72:1138-45.
27. Bai Y, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:166-171.
28. Barkun A, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
29. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, Mossner J, Jensen DM, Stuart R et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:455-64.
30. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997;336:1054-8.
31. Javid G, Masoodi I, Zargar S et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001;111:280-4.
32. Holster IL, den Hoed CM and Kuipers EJ. Peptic Ulcer Bleeding: Endoscopic Diagnosis, Endoscopic Therapy and Pharmacotherapy. In: Sung J, Kuipers EJ, and Barkun AN, editors. *Gastrointestinal Bleeding*. 2nd ed. Oxford: Blakwell Publishing Ltd; 2012, pp. 41-77.
33. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta analysis: Enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia—a *post hoc* analysis from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1055-61.
34. Sung JJ, Mossner J, Barkun A et al. Intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer re-bleeding: Rationale/design of peptic ulcer bleed study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:666-77.
35. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1755-1762.
36. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:848-63.
37. Sung JJ, Lau JY, Ching JY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
38. Chan FK, Hung LC, Suen BY et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
39. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.

AUTOEVALUACIÓN

1. La causa más frecuente de hemorragia digestiva alta aguda es...
 - a. Lesión de Mallory-Weiss
 - b. Úlcera péptica
 - c. Varices esofágicas
 - d. Erosiones esofágicas
 - e. Ectasias vasculares

Respuesta correcta: Inciso b. Úlcera péptica

Comentario: la causa más frecuente de HTDANV es la úlcera péptica, seguida de las várices gástricas o esofágicas, esofagitis, neoplasias, angiodisplasias, lesiones de Mallory-Weiss, entre otras.

Referencias: Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238-46.

Lim CH, Vani D, Shah SG et al. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: A prospective cohort study. *Endoscopy* 2006;38:581-5.

2. Uno de los siguientes no es un factor que incrementa el riesgo de presentar HTDANV aguda:
 - a. Edad mayor a 70 años
 - b. Tomar aspirina a dosis bajas
 - c. Tomar clopidogrel
 - d. Paciente de sexo femenino
 - e. Tener antecedente de úlcera péptica con sangrado

Respuesta correcta: Inciso d. Paciente de sexo femenino

Comentario: los pacientes que toman aspirina a dosis bajas, los que reciben clopidogrel, los que tienen más de 70 años de edad, sexo masculino, tener infección por *Helicobacter pylori* y tener antecedente de úlcera péptica con sangrado incrementa el riesgo de tener una úlcera con sangrado.

3. La administración de un IBP en infusión continua antes de realizar endoscopia en un paciente con HTDA aguda tiene utilidad probada para:
 - a. Disminuir la mortalidad
 - b. Disminuir la necesidad de cirugía

- c. Disminuir la tasa de resangrado posterior a endoscopia
- d. Disminuir la necesidad de terapia endoscópica
- e. Disminuir los requerimientos de transfusión sanguínea

Respuesta correcta: Inciso d. Disminuir la necesidad de terapia endoscópica

Comentario: en los pacientes tratados en urgencias con un IBP en infusión IV, al llevarlos a endoscopia se encuentran lesiones con menos estigmas de alto riesgo y, por tanto, menos necesidad de terapia endoscópica. Sin embargo, no hay diferencias en tasas de mortalidad, resangrado o necesidad de cirugía entre la administración del IBP antes de la endoscopia y los grupos control.

Referencias: Lau J, Leung W, Wu J et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007;356:1631-40.
Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD005415.
Al-Sabah S, Barkun A, Herba K et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:418-25.

4. ¿Cuál de los siguientes IBP ha demostrado ser muy superior a los otros en el tratamiento postendoscópico de la hemorragia digestiva alta aguda?
 - a. Omeprazol
 - b. Esomeprazol
 - c. Pantoprazol
 - d. Lanzoprazol
 - e. Ninguno de los anteriores

Respuesta correcta: Inciso e. Ninguno de los anteriores

Comentario: hasta ahora, no hay estudios que comparen directamente un IBP con otro IBP en el manejo de pacientes con HTDANV.

Referencias: Savides TJ and Jensen DM. Gastrointestinal Bleeding. In: Feldman M, Friedman LS and Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiol-*

ogy / Diagnosis / Management. 10th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2016, pp. 297-335.

Holster IL, den Hoed CM, and Kuipers EJ. Peptic Ulcer Bleeding: Endoscopic Diagnosis, Endoscopic Therapy and Pharmacotherapy. In: Sung J, Kuipers EJ, and Barkun AN, editors. Gastrointestinal Bleeding. 2nd ed. Oxford: Blakwell Publishing Ltd; 2012, pp. 41-77.

Una revisión crítica de los sistemas de predicción y estratificación de riesgo en la hemorragia aguda no variceal

Dr. Luis Raúl Valdovinos García, Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

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

PUNTOS CLAVE

- Las escalas utilizadas en la hemorragia de tubo digestivo alto no variceal son útiles para la predicción de mortalidad y necesidad de intervención. Además, pueden ser usadas para estratificación de la gravedad del paciente, de esta manera apoyan en la decisión clínica sobre el manejo en los pacientes con hemorragia, sin embargo, nunca se deben anteponer al buen juicio clínico.
- La herramienta que tiene una mejor área bajo la curva para predecir la necesidad de intervención (médica, endoscópica, quirúrgica) es la escala de Glasgow Blachford (EGB). Esta herramienta utiliza criterios clínicos y de laboratorio, debe ser calculada en el momento en que el paciente ingresa al departamento de urgencias.
- El punto de corte asignado en la escala EGB para catalogar como de bajo riesgo de necesidad de intervención (pueden ser manejados ambulatorios) es controversial. Se sugieren un punto ≤ 2 , otros estudios sugieren ≤ 1 , el punto de corte asignado por los autores de la escala es 0. Cero es impráctico, pocos casos puede ser catalogados como de bajo riesgo, el punto de corte ≤ 1 duplica el número de casos catalogados con una buena sensibilidad y buen valor predictivo negativo.
- La herramienta que mejor predice mortalidad es la escala de Rockall (ER). Dependiendo del punto de corte nos puede ayudar a identificar qué paciente puede presentar complicaciones mayores, de esta manera se puede decidir cuál paciente debe ser manejado en la unidad de cuidados intensivos y aquel que puede ser dado de alta de manera temprana. Al utilizar de manera adecuada estas herramientas, se puede mejorar el uso de los insumos de salud.
- Las escalas de predicción de mortalidad y necesidad de intervención en pacientes con hemorragia de tubo digestivo alto no variceal se han probado en múltiples estudios, estas herramientas utilizadas por médicos no especialistas ayudan en la adecuada clasificación de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia de tubo digestivo alto no variceal continúa siendo una causa frecuente de hospitalizaciones, tiene un riesgo de mortalidad elevado y representa un costo significativo para los sistemas de salud. La hemorragia aguda de tubo digestivo alto es una causa frecuente de visitas al departamento de emergencias. Su incidencia se ha estimado en 102 casos por 100,000 hospitalizaciones, es 2 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres (1) y el riesgo de presentarla se eleva marcadamente con la edad (2). La mortalidad a los 30 días es elevada y varía desde 5.5 a 14% (3, 4). Se han descrito diversos factores que influyen en el desenlace de los pacientes con hemorragia de tubo digestivo. Los más importantes son la edad, presencia de comorbilidades, datos de choque al ingreso, niveles de hemoglobina, tamaño de la úlcera, estigmas de sangrado reciente y necesidad de transfusión sanguínea (5-7). Con el reconocimiento de estos factores se han creado diversos sistemas de predicción y estratificación, con la finalidad de clasificar los casos de hemorragia de tubo digestivo alto no variceal. Estas herramientas pretenden identificar a los pacientes que tienen alto riesgo de complicaciones que deben ser tratados de manera intrahospitalaria con la finalidad de realizar un estudio endoscópico

temprano (<24 h) y a aquellos pacientes con bajo riesgo y que pueden tratarse de manera ambulatoria.

Tanto las guías americanas como las guías europeas recomiendan el uso de estos instrumentos, los cuales deberán estar siempre apoyados del juicio clínico para la toma de decisiones. Estas herramientas tienen mayor utilidad cuando son usadas por personal no familiarizado con el manejo de los pacientes con hemorragia digestiva (8, 9).

Cada uno de los sistemas fue diseñado para un objetivo específico, algunos fueron diseñados para predecir el riesgo de muerte, otros para predecir la necesidad de intervención (endoscópica, médica, quirúrgica) o riesgo de resangrado. Estos instrumentos se calculan tomando en cuenta datos clínicos, estudios de laboratorio y los hallazgos endoscópicos (10).

Tabla 1. Escalas para evaluar diferentes riesgos en hemorragia alta no variceal

Escala	Datos clínicos	Datos de laboratorio	Datos endoscópicos
Escala de Glasgow Blatchford	Frecuencia cardíaca	Urea sérica	
	Presión arterial	Hemoglobina	
	Comorbilidades		
	Melena		
	Síncope		
	Enfermedad hepática		
AIMS65	Falla cardíaca		
	Presión arterial	Albúmina	
	Estado mental alterado	INR	
Edad >65 años			
	Condición general	Hemoglobina	
	Frecuencia cardíaca		
Escala T (T-Score)	Presión arterial		
	Edad		
	Comorbilidades		
Escala de Rockall	Edad		Diagnóstico endoscópico
	Frecuencia cardíaca		Estigmas de alto riesgo de resangrado
	Presión arterial		
	Comorbilidades		
Escala de hemorragia de Baylor	Edad		Sitio de la hemorragia
	Número de comorbilidades		Estigmas de alto riesgo de resangrado
	Gravedad de las enfermedades		
Índice Predictivo del Centro Médico Cedars-Sinai	Hemodinámica		Diagnóstico endoscópico
	• Estable		Estigmas de alto riesgo de resangrado
	• Intermedio		
	• Inestable		
Comorbilidades			Tiempo de realización de endoscopia
	Edad	Hemoglobina	Falla al tratamiento endoscópico
	Uso de aspirina		
	Tiempo de inicio de hemorragia antes de admisión		
Comorbilidades			

INR (International Normalized Ratio)

ESCALA DE GLASGOW BLACHFORD (EGB)

Este instrumento fue desarrollado en 1974 en Escocia (11). Se otorgan puntos dependiendo de datos clínicos; presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, antecedentes de comorbilidades, síncope, melena,

enfermedad hepática y/o enfermedad cardíaca, además de datos de laboratorio; niveles de urea sérica y hemoglobina. Esta escala debe ser utilizada para predecir la necesidad de tratamiento; transfusión

sanguínea, terapia endoscópica o intervención quirúrgica. La característica más importante de este instrumento es su habilidad para detectar pacientes de bajo riesgo (puntuación 0). Los pacientes clasificados en bajo riesgo pueden ser manejados de manera ambulatoria con seguridad, ya que la prueba tiene sensibilidad y valor predictivo negativo elevados (12). Debido al bajo valor de corte sugerido por los autores del instrumento, pocos pacientes pueden ser clasificados en la categoría de bajo riesgo, por lo que se ha sugerido aumentar el punto de corte a ≤ 2 . La condición para poder usar este punto de corte es que los pacientes deben tener una edad menor a 70 años (11, 13, 14). Otro estudio multicéntrico utilizó el valor de ≤ 1 e identificó el doble de pacientes comparado con el punto de corte de 0, reduciendo de 15 a 20% de las hospitalizaciones sin incrementar el número de complicaciones (15). En la actualidad, existe controversia sobre cuál es el punto de corte que se debe utilizar. Las guías europeas sugieren ≤ 1 , mientras que las norteamericanas sugieren el valor de 0 (8, 9). Se ha demostrado que al utilizar estas herramientas el departamento de urgencias puede ahorrar recursos y disminuir costos sin efecto en los adversos graves de los pacientes (16).

ESCALA DE ROCKALL (ER)

Esta herramienta fue desarrollada en 1996 con la finalidad de predecir la mortalidad en los pacientes con hemorragia de tubo digestivo alto no variceal. Se debe utilizar como una herramienta para identificar los pacientes que tienen bajo riesgo de resangrado y muerte (10). Esta escala toma en cuenta variables como edad, estado hemodinámico, comorbilidades del paciente y los estigmas endoscópicos de hemorragia reciente (17). Una vez realizada la endoscopia, se puede calcular la puntuación del paciente, una puntuación ≤ 2 clasifica al paciente con un riesgo bajo de resangrado (4.3%) y una mortalidad de 0.1% (18), los pacientes con esta puntuación pueden ser manejados de manera ambulatoria con seguridad. Los pacientes con una puntuación >4 tienen una mortalidad de 22.4%, por ello deben ser manejados en una unidad de cuidados intensivos (19). Los pacientes que presentan una puntuación >8 tienen un elevado riesgo de morir (20). En múltiples estudios se ha demostrado que la ER es la escala que predice con mayor exactitud la probabilidad de morir (20-22).

Se ha desarrollado una escala de Rockall que sólo toma en cuenta parámetros clínicos y excluye los hallazgos endoscópicos. Se diseñó con la finalidad de identificar a los pacientes que puede ser manejados

de forma ambulatoria sin necesidad de realizar endoscopia. Los pacientes que presentan una puntuación de 0 con esta herramienta pueden ser tratados de forma ambulatoria con seguridad (18). La ER clínica se ha comprado con la EGB para predecir la necesidad de intervención (médica, endoscópica o quirúrgica), el área bajo la curva para ER es de 0.53 vs. 0.75 para EGB, esto inclina la balanza hacia el uso de EGB para la toma de esta decisión.

ESCALA DE HEMORRAGIA DE BAYLOR (EHB)

Esta herramienta fue creada para predecir el riesgo de resangrado en pacientes con hemorragia del tubo digestivo alto no variceal después de un tratamiento endoscópico. Un punto de corte de ≥ 11 tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 79% para predecir recurrencia de la hemorragia. Para calcular la EHB se requiere la edad, número de comorbilidades, tiempo de evolución de las enfermedades y los hallazgos endoscópicos (sitio de hemorragia y estigmas de hemorragia) (23). En una cohorte italiana se comparó la ER y EHB cuyos resultados mostraron que la ER es mejor que la EHB para predecir mortalidad y resangrado (24).

ÍNDICE PREDICTIVO DEL CENTRO MÉDICO CEDARS-SINAI (IPCMCS)

Esta herramienta fue diseñada para clasificar pacientes de bajo riesgo, los cuales pueden ser dados de alta con seguridad de manera temprana. En el estudio original pacientes con la puntuación de 3 fueron considerados para su alta temprana (24 h), este índice toma en cuenta los hallazgos endoscópicos, tiempo en el cual se realizó la endoscopia, estado hemodinámico y el número de comorbilidades. Sólo 0.6% de los pacientes clasificados con bajo riesgo presentó alguna complicación y se logró una disminución en el tiempo de hospitalización en 2.1 días cama por paciente al utilizar esta herramienta (25).

ESCALA PROGETTO NAZIONALE EMORRAGIA DIGESTIVA (PNED)

Esta herramienta predice la mortalidad a los 30 días en pacientes que sufren hemorragia digestiva aguda no variceal. Los pacientes que obtiene una puntuación >4 con esta herramienta se benefician de cuidados intensivos para prevenir la muerte (26). Ésta es la única herramienta que suma puntos cuando la terapia endoscópica no es satisfactoria. En esta situación, el riesgo de muerte es 11 veces mayor (26).

AIMS65

Esta escala puede ser utilizada para predecir la mortalidad intrahospitalaria y el tiempo de estancia (27). Esta herramienta utiliza variables clínicas y de laboratorio, edad, estado mental, presión sistólica, INR y albúmina. Esta escala ha sido estudiada y comparada con la EGB y se encontró superioridad en esa escala para predecir mortalidad (28). En Japón, se ha sugerido utilizar primero la EGB. Si el paciente tiene una puntuación ≤ 2 se sugiere corroborar con la herramienta AIMS65 con la finalidad de catalogar el riesgo de muerte (29).

ESCALA T (T-SCORE)

Esta herramienta sirve para clasificar a los pacientes en los cuales la probabilidad de encontrar estigmas

de alto riesgo en endoscopia es alto (30). Su exactitud es muy similar a la EGB. De acuerdo con los autores, un paciente con una puntuación ≥ 6 tiene una elevada probabilidad de tener estigmas endoscópicos de alto riesgo, especificidad de 96% y un valor predictivo positivo de 74% (31).

RED NEURAL ARTIFICIAL (RNA)

Cuando se compara este instrumento con ER son igualmente útiles para predecir la probabilidad de encontrar estigmas de alto riesgo de hemorragia y necesidad de tratamiento endoscópico (32), el problema con este tipo de instrumentos es que son poco prácticos, complejos y consumen demasiado tiempo.

REFERENCIAS

1. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1633-41.
2. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-10.
3. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: Incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:e256-61.
4. Vanleerdam M, Vreeburg E, Rauws E, Geraedts A, Tijssen J, Reitsma J et al. Acute Upper GI Bleeding: Did Anything Change? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1494-9.
5. Nahon S, Hagege H, Latrive JP et al. Epidemiological and prognostic factors involved in upper gastrointestinal bleeding: results of a French prospective multicenter study. *Endoscopy* 2012;44:998-1008.
6. Chiu PW, Ng EK. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:215-30.
7. Imperiale TF, Dornitz JA, Provenzale DT et al. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 2007;167:1291-6.
8. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1132-8.
9. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-46.
10. Monteiro S, Goncalves TC, Magalhaes J, Cotter J. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016;7:86-96.
11. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21.
12. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: Multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009;373:42-7.
13. Stephens JR, Hare NC, Warshow U et al. Management of minor upper gastrointestinal haemorrhage in the community using the Glasgow Blatchford Score. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1340-6.
14. Schiefer M, Aquarius M, Leffers P et al. Predictive validity of the Glasgow Blatchford Bleeding Score in an unselected emergency department population in continental Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:382-7.

15. Laursen SB, Dalton HR, Murray IA et al. Performance of new thresholds of the Glasgow Blatchford score in managing patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:115-21e2.
16. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Piscopo R. Outpatient management for low-risk non-variceal upper GI bleeding: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002;55:1-5.
17. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38:316-21.
18. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National audit of acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 1996;347:1138-40.
19. Phang TS, Vornik V, Stubbs R. Risk assessment in upper gastrointestinal haemorrhage: implications for resource utilisation. *N Z Med J*. 2000;113:331-3.
20. Kim BJ, Park MK, Kim SJ et al. Comparison of scoring systems for the prediction of outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Dig Dis Sci* 2009;54:2523-9.
21. Bessa X, O'Callaghan E, Balleste B et al. Applicability of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2006;38:12-7.
22. Church NI, Dallal HJ, Masson J, Mowat NA, Johnston DA, Radin E et al. Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: A prospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2006;63:606-12.
23. Saeed ZA, Winchester CB, Michaletz PA, Woods KL, Graham DY. A scoring system to predict rebleeding after endoscopic therapy of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage, with a comparison of heat probe and ethanol injection. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:1842-9.
24. Camellini L, Merighi A, Pagnini C, Azzolini F, Guazzetti S, Scarcelli A et al. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2004;36:271-7.
25. Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Upper gastrointestinal hemorrhage clinical--guideline determining the optimal hospital length of stay. *Am J Med* 1996;100:313-22.
26. Marmo R, Koch M, Cipolletta L et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED score and prospective comparison with the Rockall score. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1284-91.
27. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1215-24.
28. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP et al. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013;77:551-7.
29. Masaoka T, Suzuki H. Does the AIMS65, a new risk score for upper gastrointestinal bleeding, work in Japan? *Dig Endosc* 2014;26:331-2.
30. Tammaro L. Endoscopic findings in patients with upper gastrointestinal bleeding clinically classified into three risk groups prior to endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14:5046.
31. Tammaro L, Buda A, Di Paolo MC et al. A simplified clinical risk score predicts the need for early endoscopy in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2014;46:783-7.
32. Das A, Ben-Menachem T, Farooq FT et al. Artificial neural network as a predictive instrument in patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 2008;134:65-74.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la herramienta que recomiendan la Asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) y la Asociación Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) para identificar a los pacientes con hemorragia alta no variceal que requerían algún tipo de intervención?
 - a. Escala Progetto Nazionale Emorragia Digestiva
 - b. Escala T (T-Score)
 - c. AIMS65
 - d. Escala Glasgow Blachford
 - e. Escala Rockall

Respuesta correcta: Inciso d. Escala Glasgow Blachford

Comentario: Según la ASGE, un puntaje mayor a 0 en la escala de Blachford es de 99% a 100% sensible para identificar una hemorragia grave. La especificidad del sistema de puntaje de Blachford es bajo (4-44%), pero en la clínica es más importante sentirse cómodo identificando todas las hemorragias graves a expensas de admitir algunos pacientes con episodios menores de sangrado. La ESGE recomienda el uso del puntaje de Glasgow-Blachford previo a la endoscopia con la finalidad de la estratificación del riesgo. Los pacientes que se determina que tienen un riesgo muy bajo deberán ser manejados ambulatorios, basado en un puntaje de EGB de 0-1, el paciente clasificado con bajo riesgo no requiere endoscopia temprana ni ingreso hospitalario. Se debe informar al paciente que se dará de alta del riesgo de recurrencia sangrado y se aconseja mantener contacto con el hospital de alta.

Referencias: Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1132-8. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47: a1-46.

2. ¿Cuál es la mejor herramienta para predecir mortalidad en los pacientes con sangrado de tubo digestivo?
 - a. Escala Glasgow Blachford
 - b. Escala Rockall
 - c. AIMS65

- d. Escala T (T-Score)
- e. Escala Progetto Nazionale Emorragia Digestiva

Respuesta correcta: Inciso b. Escala Rockall

Comentario: en múltiples estudios se ha demostrado que la escala de Rockall es la que está más correlaciona con la probabilidad de morir.

Referencias: Kim BJ, Park MK, Kim SJ et al. Comparison of scoring systems for the prediction of outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A prospective study. *Dig Dis Sci* 2009;54:2523-9.

Bessa X, O'Callaghan E, Balleste B et al. Applicability of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2006;38:12-7.

Church NI, Dallal HJ, Masson J, Mowat NA, Johnston DA, Radin E et al. Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: A prospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2006;63:606-12.

3. ¿Cuál es el dato que demostró la escala Progetto Nazionale Emorragia Digestiva que confiere el peor pronóstico?
 - a. Hemoglobina menor a 7g/dL
 - b. Edad mayor de 80 años
 - c. Cirrosis
 - d. Falla a la terapia endoscópica
 - e. Neoplasia avanzada

Respuesta correcta: Inciso d. Falla a la terapia endoscópica

Comentario: ésta es la única herramienta que otorga puntos cuando la terapia endoscópica no es satisfactoria. Cuando se reporta una terapia endoscópica no satisfactoria, el riesgo de muerte es OR 11.35.

Referencia: Marmo R, Koch M, Cipolletta L et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: Validation of the Italian PNED score and prospective comparison with the Rockall score. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1284-91.

4. ¿Cuál es la mortalidad relacionada con la hemorragia de tubo digestivo alto no variceal?
- a. 15 – 30 %
 - b. 5 – 15 %
 - c. 1 – 5 %
 - d. Más de 50 %
 - e. 30 – 40%

Respuesta correcta: Inciso b. 5 – 15 %

Comentario: según diversos estudios, la mortalidad por hemorragia de tubo digestivo alto no variceal a los 30 días varía de 5.5 a 14 por ciento.

Referencias: Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: Incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:e256-61.

Vanleerdam M, Vreeburg E, Rauws E, Geraedts A, Tijssen J, Reitsma J et al. Acute Upper GI Bleeding: Did Anything Change? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1494-9.

Tratamiento endoscópico de la hemorragia de tubo digestivo alto no variceal en 2018

Dr. Gerardo Enrique Reed San Román

Hospital Christus Muguerza UPAEP
Hospital Ángeles de Puebla
Puebla, Puebla

PUNTOS CLAVE

- La hemorragia de tubo digestivo alto no variceal (HTDANV) es una urgencia médica frecuente y requiere de un manejo multidisciplinario.
- En el manejo de la HTDANV se debe reconocer a los pacientes graves y siempre dar prioridad al manejo intensivo en el servicio de urgencias antes de realizar estudios de endoscopia.
- La endoscopia de tubo digestivo alto deberá ser realizada en las primeras 12-24 h de la llegada del paciente a urgencias, una vez que se encuentre estabilizado (en casos excepcionales se realizará en el departamento de urgencias o en quirófano).
- La endoscopia es diagnóstica, pronóstica y terapéutica.
- Los métodos actuales en el campo de la endoscopia para el tratamiento de la HTDANV son tratamientos con inyección endoscópica, métodos térmicos, mecánicos y con hemostasia tópica (polvo en spray) solos, pero de preferencia combinados.

GENERALIDADES

La hemorragia de tubo digestivo alto no variceal (HTDANV) es una emergencia frecuente en todos los servicios de urgencias de los hospitales. Dependiendo de la bibliografía revisada, el país y el tipo de hospital donde se llevan a cabo estadísticas confiables, éstas son variables y difíciles de comparar una con otra. El porcentaje anual de hospitalización por cualquier tipo de hemorragia gastrointestinal en Estados Unidos de América se estima en 350 admisiones al hospital por cada 100,000 habitantes por año. Aproximadamente, 50% es de tubo digestivo alto (esófago, estómago, duodeno hasta el ángulo de Treitz),

40% de tubo digestivo bajo (colon y ano recto) y 10% de intestino delgado (1).

Hemorragia gastrointestinal grave se define como una hemorragia documentada, ya sea que se presente como hematemesis, melena, hematoquezia o un lavado positivo por sonda nasogástrica, acompañado de estado de choque, hipotensión ortostática, alteración del estado de conciencia o disminución de los valores de hematocrito y hemoglobina que requieran de transfusión de al menos dos paquetes (2). Todo paciente con una hemorragia gastrointestinal grave deberá de ser atendido en un servicio de urgencias.

El manejo de pacientes con HTDANV es universal, se debe de iniciar con un protocolo de manejo, aplicando el ABC de las urgencias. (A, vía aérea; B, respiración o *breathing*, y C, circulación).

Una evaluación inicial con una historia clínica completa que incluya los antecedentes médicos y quirúrgicos, consumo de fármacos, aun de medicamentos no prescritos o de venta libre, hábitos higiénicos dietéticos, consumo de alcohol, tabaco y drogas. El examen físico debe ser completo e incluir signos vitales, examen rectal y en algunos casos lavado con sonda nasogástrica (SNG), cuando existe la duda de un sangrado activo.

Los signos vitales se registran al ingreso y, dependiendo del caso, se monitorean cada 20-30 minutos. Debe incluir la frecuencia cardiaca, presión arterial, saturación de oxígeno, en casos graves se debe colocar una sonda de Foley para cuantificación urinaria horaria, y colocación de catéter central para medición de la presión venosa central.

Todo paciente inestable requiere de un manejo agresivo. Deberá ser canalizado con una vía en cada brazo, con catéteres gruesos (como mínimo de 12 a

14 G) para poder administrar soluciones a chorro. Al momento de canalizar al paciente, es indispensable tomar muestras de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea parcial, pruebas de función hepática parcial, TP, TPT, INR, grupo sanguíneo y factor RH y solicitar de inicio 2 unidades de paquetes globulares) (3). En los enfermos con alteración del estado neurológico y con hematemesis, se debe proceder a realizar intubación endotraqueal para evitar una broncoaspiración y proteger la vía aérea.

La reanimación se inicia con solución salina normal a chorro hasta lograr una presión arterial mayor a 100mmHg y una frecuencia cardiaca menor a 100 por minuto, administración de oxígeno complementario con puntas nasales o mascarilla a 3 L por minuto. Se recomienda hacer transfusión de paquete globular cuando el nivel de hemoglobina esté por debajo de 8 g/dl (4).

A través de múltiples estudios se ha demostrado el beneficio de administrar, desde el inicio en el servicio de urgencias, un inhibidor de la bomba de protones (IBP) a razón de 80 mg IV en bolo seguidos de 8 mg IV cada hora. Agregar un procinético como metoclopramida 10mg IV o eritromicina 250mg IV favorece el vaciamiento gástrico, lo que permite una mejor visualización de las lesiones en la endoscopia (5).

El manejo de la HTDANV es un manejo multidisciplinario que involucra a varios especialistas, desde urgenciólogos, anestesiólogos, gastroenterólogos, endoscopistas, médicos intensivistas, bancos de sangre, radiólogos intervencionista y cirujanos, así como enfermeras capacitadas tanto en el servicio de urgencias como en las unidades de endoscopia (6).

PAPEL DE LA ENDOSCOPIA

Una vez estabilizado el paciente y entre las primeras 12-24 h de haber ingresado al hospital, se recomienda realizar un estudio de endoscopia de tubo digestivo alto. La endoscopia es diagnóstica, pronóstica y terapéutica. Ésta debe realizarse en unidades equipadas, de preferencia con endoscopios gruesos con doble canal de trabajo. Si durante el estudio se aprecian abundantes restos hemáticos, alimentos o sangrado activo, es necesario realizar un lavado exhaustivo por vía orogástrica con una sonda de diámetro 34 Fr, para evacuar coágulos o resto de alimentos y poder tener una adecuada visualización. También se debe contar con una bomba de irrigación de agua y una buena succión (7).

La HTDANV es auto limitada en 80% de los casos, y el restante 20% requiere de un tratamiento específico para cohibir el sangrado. Este tipo de tratamien-

to puede ser endoscópico, radiológico o quirúrgico. A pesar de todos los avances en estas áreas, la mortalidad persiste en 5-7% de los casos (8).

En la mayoría de los casos, la endoscopia puede identificar la lesión, el sitio de la hemorragia y permitir una adecuada hemostasia. La causa más frecuente de HTDANV son las úlceras pépticas gástricas y duodenales, existe una clasificación que ha sido validada a través de múltiples estudios, como la de Forrest, que predice el riesgo que tienen estas lesiones de presentar una hemorragia recurrente y también estimar el riesgo de muerte (9) (tabla 1). Las lesiones con grado IA, IB, IIA y IIB son las lesiones que requieren de una intervención endoscópica terapéutica para cohibir el sangrado y evitar el resangrado, para lo cual existen varios métodos: a) tratamiento con inyección endoscópica (TIE), b) métodos térmicos, c) métodos mecánicos, y d) hemostasia tópica (polvo en spray).

Tratamiento con inyección endoscópica (TIE).

La aplicación de adrenalina es el método de hemostasia más utilizado a nivel mundial, es de fácil aplicación, está disponible en todos los centros y es económica. Se utiliza diluida a razón de 1:10,000 o 1:20,000, aplicándose en la periferia de la lesión, en los cuatro cuadrantes y posteriormente en el centro de la lesión, con una cantidad de 12-20 ml. Cabe recordar que la adrenalina puede tener efectos secundarios cardiovasculares como la taquicardia. Hoy en día, la tendencia es que posterior a la aplicación de cualquier sustancia, se utilice otro método complementario, ya sea térmico o mecánico, lo que incrementa el éxito del tratamiento.

Existen otras sustancias que también pueden ser inyectadas, como el polidocanol, el alcohol absoluto, la etanolamina y los adhesivos tisulares (cianoacrilato combinado con lipiodol). Éstos tienen mayores efectos secundarios, por lo que se utilizan a dosis bajas, con el fin de evitar ulceración, isquemia, perforación o estenosis (10).

Métodos térmicos. En los métodos térmicos existen dos modalidades: los de contacto y no contacto. Éstos generan calor de manera directa o indirecta a través del paso de corriente eléctrica hacia el tejido, ocasionando edema local, coagulación, vasoconstricción y activación de la cascada de coagulación (11). Los métodos térmicos de contacto son la sonda térmica o sonda caliente (*Heater Probe*) y la sonda bipolar (*Bicap*, *Gold Probe*) o monopolar. Éstos actúan por compresión directa del vaso sanguíneo combinado con la coagulación del vaso. El *Gold Probe* con inyector permite un tratamiento combinado al permitir aplicar adrenalina y coagulación al mismo tiempo, incrementando su eficacia. Los mé-

todos térmicos de no contacto son el argón plasma y el NYAG-laser. La utilidad principal de estos métodos es la hemostasia de lesiones superficiales como malformaciones arteriovenosas. Estos métodos son costosos, no están disponibles en todos los centros y se asocian a complicaciones como perforación.

Métodos mecánicos. En los métodos mecánicos es donde la tecnología ha avanzado en una forma importante, son altamente eficaces y no se requiere de ningún equipo sofisticado para su aplicación. El efecto, como su nombre lo dice, es mecánico sobre la lesión o vaso sangrante, ocasionando hemostasia inmediata (12). En estos métodos se incluyen: *a)* ligadura con bandas elásticas; *b)* Endo-loop® (asas plásticas); *c)* hemoclips, y *d)* sobre clip (Ovesco®) pre montado sobre el endoscopio. Cada uno de estos métodos tiene indicaciones precisas.

La ligadura con bandas elásticas es el mismo sistema que se utiliza para el tratamiento de las varices esofágicas, que a través de los años han demostrado su gran utilidad y que también se utilizan en lesiones superficiales sin fibrosis, lesiones de Dieulafoy, Mallory-Weis, ectasias vasculares, en sangrados post polipectomía. Este método es efectivo con mínimas complicaciones.

Los Endo-loop® inicialmente se utilizaban en cirugía laparoscópica únicamente por ejemplo, en la apendicectomía, pero hoy en día también se utilizan a través del endoscopio previo a la realización de una polipectomía de una lesión con un tallo grueso o posterior a la polipectomía en caso de hemorragia.

Los hemoclips también han evolucionado y han demostrado su alta efectividad, ahora con dispositivos precargados que permiten una más fácil y rápida aplicación. Se utilizan en úlceras sangrantes Forrest IA, IB y IIA, lesión de Dieulafoy, Mallory-Weis, divertículos, tumores, entre otros; se pueden requerir de uno o varios (13).

El sobre clip conocido como Ovesco® es un dispositivo pre montado en el endoscopio, abierto en su extremo distal, que sirve para lesiones sangrantes mayores a 2 cm. El método de colocarlo al endoscopio y el sistema de liberar el sobre clip es parecido al sistema utilizado con el barril de ligas para varices, en algunos casos se aplica en forma profiláctica antes de realizar una polipectomía (14).

Hemostasia tópica (polvo en spray, agente mineral TC325). Es un polvo inorgánico inerte y no tóxico, cuyo nombre comercial en México es Hemospray®. Posee tres mecanismos de acción: primero, forma una barrera mecánica sobre el sitio de sangrado; segundo, tiene propiedades absorbentes, por lo que separa los componentes sólidos de la sangre aumentando la concentración de los factores de coagulación, y tercero, ejerce una fuerza electrostática debido a su carga negativa (15). Este nuevo agente ya está ampliamente distribuido en todo nuestro país, la técnica de aplicación es fácil de aprender, no tiene prácticamente ninguna contraindicación, se asocia a mínimas complicaciones y su único problema es que es muy costoso.

No existe un método que asegure al 100% poder controlar una hemorragia de tubo digestivo alto, ya que depende de muchos factores, incluyendo el hospital, la disponibilidad de los médicos, la tecnología al alcance del médico, entre otros. Existen lesiones que a pesar de grandes esfuerzos persisten sangrando y no es posible parar la hemorragia. Como mencionamos anteriormente, el manejo de estos casos es multidisciplinario y es necesario tener el criterio adecuado para, ante una hemorragia persistente, determinar el mejor momento para solicitar el apoyo del radiólogo intervencionista, quien puede realizar una angiografía con el fin de colocar gelfoam, o coils en el vaso sangrante, así como contar con un cirujano experimentado que nos ayude a resolver esos casos refractarios.

Tabla 1. Clasificación de Forrest (úlceras pépticas)

IA	Lesión con sangrado activo a chorro (arterial)
IB	Lesión con sangrado activo en capa (escurrimiento)
IIA	Lesión con vaso visible (sin sangrado activo)
IIB	Lesión con coagulo adherido
IIC	Lesión con base plana negra pigmentada (hematina)
III	Lesión con base blanca limpia

REFERENCIAS

1. Savides T, Jensen D. Gastrointestinal bleeding. In: Sleisenger and Fordtran's, editors. Gastrointestinal and liver disease. 10th edition, Elsevier Saunders; 2016, pp. 297-335.
2. Kharmaysi I, Gralnek IM. Acute upper gastrointestinal bleeding. Initial evaluation and management. *Gastroenterology* 2013;27:633-8.
3. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012;107:345-60.
4. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
5. Lau JY, Leung WK, Wu JC et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007;356:1631-40.
6. Lu R, Loffroy J, Barkun A et al. Multidisciplinary management strategies for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Br J Surg* 2014;101:34-50.
7. Arasaradnam RP, Donnelly MT. Acute endoscopic intervention in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Postgrad Med J*. 2005;81:92-98.
8. Beomjoo K. Comparison of scoring systems for the prediction of outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A prospective study. *Dig Dis Sci* 2009;54:2523-9.
9. Barkun A, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-13.
10. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-a46.
11. Machicado GA, Jensen DM. Thermal probes alone or with epinephrine for the endoscopic homeostasis of ulcer haemorrhage. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:443-58.
12. Bustamante-Balen M, Plume G. Role of Hemostatic powders in the endoscopic management of Gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:284-292.
13. Muguruma N, Kitamura S, Kimura T et al. Endoscopic management of nonvariceal Upper gastrointestinal bleeding: State of the Art. *Clin Endosc* 2015;48:96-101.
14. Alcaide N, Peñas-Herrero I, Sancho del Val L et al. Sistema sobreclip Ovesco para el tratamiento de hemorragia postpolipectomía, tras fracaso del tratamiento convencional. *Rev Esp Enf Dig* 2014;106:55-58.
15. Changela K, Apafragkakis H, Ofori E et al. Hemostatic powder spray: A new method for managing gastrointestinal bleeding. *Ther Adv Gastroenterol* 2015;8:125-135.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la etiología más frecuente de hemorragia de tubo digestivo alto no variceal?
 - a. Gastritis erosiva
 - b. Úlcera péptica
 - c. Mallory-Weiss
 - d. Lesiones vasculares (Dieulafoy)
 - e. Neoplasias

Respuesta correcta: Inciso b. Úlcera péptica

Comentario: la úlcera péptica gástrica o duodenal secundaria al uso de antiinflamatorios no esteroideos o asociada a la infección por *Helicobacter pylori* representan aproximadamente 50-60% de las causas.

Referencia: Savides T, Jensen D. Gastrointestinal bleeding. In: Sleisenger and Fordtran's, editors. Gastrointestinal and liver disease. 10th edition, Elsevier Saunders; 2016, pp. 297-335.

2. ¿Cuál es la clasificación más frecuentemente utilizada para establecer el pronóstico de recurrencia de sangrado en lesiones pépticas?
 - a. Clasificación de Los Ángeles
 - b. Clasificación de Praga
 - c. Clasificación de Montreal
 - d. Clasificación de Forrest
 - e. Clasificación de Rockall

Respuesta correcta: Inciso d. Clasificación de Forrest

Comentario: la clasificación de Forrest nos indica la gravedad del sangrado y qué lesiones requieren de tratamiento endoscópico de acuerdo con el pronóstico de re sangrado.

Referencia: Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. Am J Gastroenterol 2012;107:345-60.

3. ¿Cuál es el método endoscópico más utilizado a nivel mundial para el tratamiento de la HTDANV?
 - a. Tratamiento con inyección endoscópica (TIE)
 - b. Métodos térmicos
 - c. Métodos mecánicos
 - d. Hemostasia tópica (polvo)
 - e. Tratamiento combinado TIE más térmico o mecánico

Respuesta correcta: Inciso e. Tratamiento combinado TIE más térmico o mecánico

Comentario: el tratamiento combinado es el que mayor porcentaje de éxito tiene para controlar la HTDANV. Habitualmente, se inicia con un método de inyección endoscópica (adrenalina) y se combina con un método térmico o mecánico (por ejemplo, hemoclips).

Referencias: Beomjim K. Comparison of scoring systems for the prediction of outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A prospective study. Dig Dis Sci 2009;54:2523-9.

Barkun A, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 2010;152:101-13.

4. ¿Qué proporción de las HTDANV paran espontáneamente?
 - a. 10%
 - b. 30%
 - c. 50%
 - d. 80%
 - e. 100%

Respuesta correcta: Inciso d. 80%

Comentario: la HTDANV para en forma espontánea aproximadamente en 80% de los casos y sólo requiere de tratamiento médico complementario, 10-12% continuará con hemorragia y esas lesiones requieren de tratamiento endoscópico. Un porcentaje menor necesitará tratamiento radiológico o quirúrgico.

Referencia: Beomjim K. Comparison of scoring systems for the prediction of outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A prospective study. Dig Dis Sci 2009;54:2523-9.

El papel del cirujano en el manejo del paciente con hemorragia proximal no variceal

Dr. Manuel Vallejo Soto, *FACS, AGAF*

Cirujano General, Hospital Ángeles de Querétaro
Querétaro, Querétaro

PUNTOS CLAVE

- Existe una tendencia a la baja en la hospitalización por hemorragia gastrointestinal proximal no variceal. La úlcera péptica es la causa más frecuente de esta hemorragia.
- La diferente epidemiología reportada depende de la edad poblacional, las comorbilidades, el uso indiscriminado de aspirina y de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.
- La mortalidad por hemorragia gastrointestinal proximal es de aproximadamente 5% y está relacionada con la falla orgánica múltiple, las condiciones cardiopulmonares y del estadio del cáncer terminal (cuando éste ocurre).
- La endoscopia es el procedimiento de elección en el manejo del sangrado de tubo digestivo alto, permitiendo un correcto diagnóstico, una posible estratificación y el tratamiento de la lesión sangrante.
- A menos de que haya una contraindicación, se deberá realizar la endoscopia superior dentro de las primeras 24 horas de ingreso del paciente para asegurar sus beneficios y disminuir los costos.

ANTECEDENTES

La hemorragia gastrointestinal se puede manifestar clínicamente como sangrado del tubo digestivo alto (esófago, estómago y duodeno), del tubo digestivo bajo (colon) o una localización oscura (generalmente intestino delgado) (1).

La incidencia de hemorragia gastrointestinal alta tiene una variación geográfica muy importante, que va desde los 48 a los 160 casos por cada 100,000 habitantes por año, con mayor incidencia en los hombres y en los ancianos. Los índices de mortalidad por

esta causa son altos y van de 3.5 a 7% en Estados Unidos de América.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sangrado de tubo digestivo alto o la hemorragia digestiva alta o proximal se localiza por arriba del ligamento de Treitz. Los pacientes con hemorragia digestiva proximal usualmente presentan hematemesis (vómito de sangre fresca o en pozos de café) o melena (heces negras). En las series grandes, cerca de 50% de los pacientes tiene hematemesis y melena, cerca de 30% tiene hematemesis sola y cerca de 20% tiene sólo melena (2).

Ocasionalmente, la hematoquecia (paso de sangre fresca o coágulos por el recto) puede ser la única manifestación de una úlcera sangrante y en cerca de 15% de todos los pacientes que presentan hematoquecia, ésta tiene su origen en el tracto digestivo alto (2).

La enfermedad ulcerosa péptica es la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta no variceal, con cerca de 40% (31 a 67%) de todos los casos (3), seguida de una enfermedad erosiva, esofagitis, carcinoma y síndrome de Mallory-Weiss. En 2-8% de los casos se puede presentar una lesión de Dieulafoy, hemobilia, angiodisplasia, fístulas vasculares-entéricas y ectasia vascular antral gástrica (tabla 1). Los factores de riesgo para el sangrado de úlcera péptica son: uso de AINE, uso de bajas dosis de aspirina y otros medicamentos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (3).

OTRAS CAUSAS DE SANGRADO GÁSTRICO NO PÉPTICO

Síndrome de Mallory-Weiss. Un desgarro de la mucosa de la unión esofagogástrica puede llevar a un

Tabla 1

Causas de sangrado de tubo digestivo alto	
Úlcera péptica	31-67
Enfermedad erosiva	7-31
Sangrado variceal	4-20
Esofagitis	3-12
Síndrome de Mallory-Weiss	4-8
Cáncer	2-8
Lesiones vasculares	2-8
Ninguna (Lesión no identificada)	3-19

Modificada de referencia 2

sangrado de tipo arterial. La causa es generalmente mecánica y precipitada por arqueos y vómitos. El diagnóstico se realiza por endoscopia y el sangrado puede ser controlado por medio de coagulación por endoscopia. Si esta última falla, el control se puede llevar a cabo por cirugía (abierto o laparoscópica) realizando una gastrotomía con movilización de la unión gastroesofágica y colocando puntos en el sitio de sangrado.

Síndrome de Dieulafoy. Consisten en un sangrado gástrico debido a una angiodisplasia en la submucosa. Generalmente es por un solo vaso y se controla fácilmente mediante la inyección endoscópica de adrenalina en derredor del sitio de sangrado.

Tumores gástricos. Los tumores benignos o malignos del estómago pueden ocasionalmente provocar sangrado de tubo digestivo alto. Éstos incluyen tumores mesenquimatosos (leiomioma y leiomiosarcoma) y tumores epiteliales (adenocarcinoma y carcinoma).

Hemangioma. Los hemangiomas gástricos pueden ser únicos o múltiples y pueden ocurrir como lesiones gástricas aisladas como síndromes hemangiomatosos que afectan otras partes del tracto digestivo.

Várices gástricas. Están comúnmente asociadas a trombosis de la vena esplénica. Aunque algunas técnicas no quirúrgicas pueden controlar el sangrado temporalmente, el tratamiento definitivo es la esplenectomía. Algunas várices sangrantes activas pueden requerir de una gastrotomía y sutura antes de la esplenectomía.

Causas duodenales. Las causas de sangrado no péptico en el duodeno son raras y están asociadas a tumores pancreáticos.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial incluye una buena historia clínica, la toma de signos vitales, una cuidadosa exploración física (incluyendo el tacto rectal) y la colocación de una sonda nasogástrica (SNG) para realizar lavado gástrico con la finalidad de tratar de localizar la fuente de la hematoquecia o de la melena en el tracto digestivo proximal.

Se debe realizar un interrogatorio dirigido, por ejemplo: se sospechará una úlcera péptica en los pacientes que ingieran aspirina o AINE. En los pacientes que ingieren mucho alcohol y que presentan emesis importante, se sospechará de un síndrome de Mallory-Weiss. La permanencia prolongada de una SNG o de un tubo de alimentación orogástrico con historia de reflujo gastroesofágico nos orientará hacia una esofagitis erosiva sangrante.

El médico o cirujano deberá checar los signos vitales en busca de hipovolemia con hipotensión, taquicardia, palidez de tegumentos. Dejando a un lado todos los estigmas y signos de una hipertensión portal por cirrosis y que puede provocar hemorragia gastrointestinal proximal variceal, que no es objeto de este capítulo, se deberá palpar el abdomen en busca de una tumoración abdominal. El cirujano colocará

una SNG con la finalidad de aspirar el contenido gástrico siendo de utilidad para corroborar que el sangrado es del tracto digestivo superior y determinar la cantidad de sangre roja, la presencia de pozos de café o la ausencia de material hemático.

Se enviarán muestras al laboratorio para biometría hemática, química sanguínea y pruebas de coagulación, así como reacciones cruzadas para tipificar sangre. La concentración de hemoglobina y hematocrito pueden no reflejar con seguridad la pérdida de sangre debido a que lograr su equilibrio con los líquidos extravasculares requiere de 24 a 72 h. Una disminución de plaquetas sugiere una enfermedad hepática crónica, dilución, una reacción farmacológica o una enfermedad hematológica.

TRATAMIENTO

Se colocarán catéteres intravenosos 14 o 16 Fr y se ministrará solución salina tan rápido como sea necesario para mantener estabilidad hemodinámica. Se transfundirá al paciente cuando la hemoglobina esté por debajo de 7 g/dL. Se intentará mantener la cuenta de plaquetas por arriba de 50,000/ μ L. Con la finalidad de prevenir una broncoaspiración, que provoca una considerable morbi-mortalidad, se podrá intubar endotraqueal a los pacientes que presenten una hematemesis activa o un estado mental alterado.

EVALUACIÓN ENDOSCÓPICA Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

La endoscopia puede identificar el sitio de sangrado y ofrecer una hemostasia terapéutica (4). A todos los pacientes con evidencia de sangrado activo se les debe realizar una endoscopia de urgencia tan pronto como sea posible y se hayan estabilizado cardiovascularmente, lo que ocurre por lo general dentro de las primeras 24 horas de su ingreso. Se puede administrar un procinético como la eritromicina (250 mg) o la metoclopramida (10 mg) 30 a 60 min antes de la endoscopia para intentar vaciar la sangre del estómago y tener una mejor visualización.

Además de localizar el sitio de sangrado, la endoscopia puede dar información sobre el pronóstico de un nuevo sangrado con base en los datos de la hemorragia reciente como son: visualización del vaso arterial sangrante, el vaso visible no sangrante, el coágulo adherido o una úlcera con base limpia.

El objetivo de la endoscopia terapéutica es detener la hemorragia activa y reducir el riesgo de un resangrado. La mayor parte de las terapias endoscópicas se diseñaron para el sangrado por úlcera péptica, pero

pueden usarse en las otras causas de sangrado gastrointestinal proximal no variceal en donde un vaso arterial subyacente es la causa de la hemorragia. Los tratamientos actuales incluyen inyecciones (epinefrina o esclerosantes), coagulación térmica (mono o bipolar o electrodo caliente) y compresión mecánica (clips hemostáticos). Las inyecciones son efectivas, seguras y no costosas, pero algunas veces inadecuadas para hemostasia definitiva si se usan solas. Cuando la inyección de epinefrina se combina con la coagulación térmica o con hemo-clips, la detención del sangrado se alcanza en casi 95% de los pacientes con sangrado activo y la posibilidad de resangrado desciende a más de 50% (5).

Algunas causas de hemorragia proximal no variceal, como las erosiones gástricas o duodenales o las neoplasias, no son susceptibles de manejo endoscópico y deberán ser manejadas por el cirujano de acuerdo con su etiología: inicialmente realizando el diagnóstico exacto con toma de biopsia, etapificación por tomografía computarizada o por ultrasonido abdominal o endoscópico y ofrecerle el mejor procedimiento quirúrgico a cada paciente.

TRATAMIENTO MÉDICO

La causa más frecuente de sangrado de tubo digestivo alto es la enfermedad ulcerosa péptica y la etiología más frecuente de ésta es el uso de AINE. La aspirina y otros AINE deben ser retirados en los pacientes con sangrado por úlceras pépticas, a menos de que haya una contraindicación para no hacerlo (como la profilaxis para un accidente cerebral vascular). Los pacientes con infección comprobada por *Helicobacter pylori* deberán recibir tratamiento adecuado. Aquellos pacientes que deban tomar AINE o anticoagulantes por su enfermedad de base deberán mantenerse bajo tratamiento antisecretor con inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Los IBP constituyen el tratamiento de elección para detener el sangrado y sanar las lesiones pépticas. La supresión ácida promueve la agregación plaquetaria y la formación de coágulo, así como reduce también el riesgo de resangrado. Dosis intravenosas altas de IBP (bolo seguido de infusión continua [por ej: pantoprazol 80 mg, seguido de 8 mg por hora por 72 hrs]) después de una endoscopia de hemostasia exitosa, reduce el resangrado y la mortalidad (6).

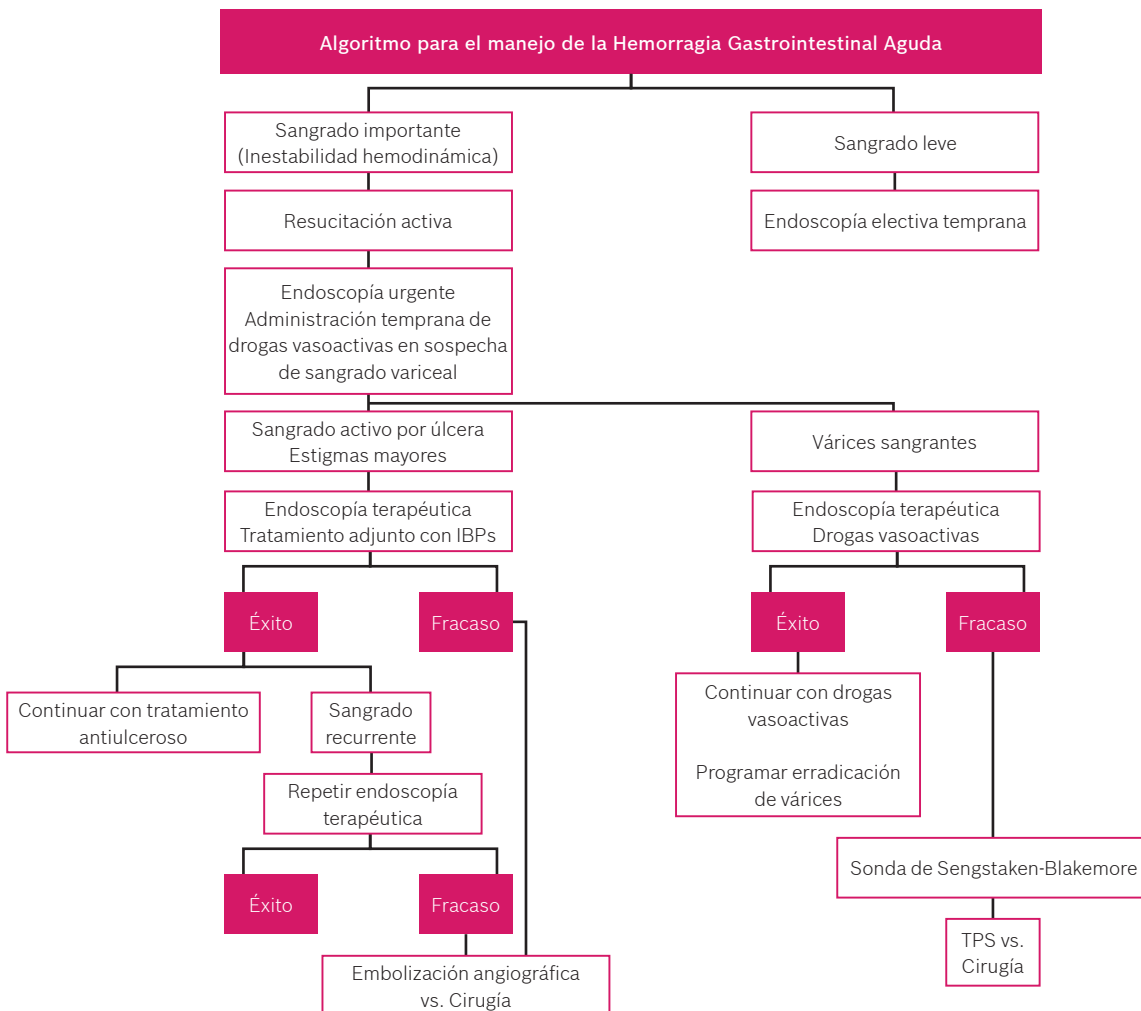
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En la última década, numerosos estudios han corroborado la eficacia de la terapia endoscópica en el con-

trol de la hemorragia por úlcera. En dos metanálisis, la endoscopia terapéutica ha demostrado reducir la frecuencia de sangrado recurrente, la necesidad de cirugía, y lo más importante: las muertes intrahospitalarias (7). Actualmente, la necesidad de cirugía se lleva a cabo cuando ha habido una falla en todos los intentos de endoscopia terapéutica. En la mayoría de los hospitales la cirugía se reserva para los pacientes en quien ha fallado la endoscopia terapéutica.

El objetivo de la cirugía no es sólo detener la hemorragia, sino tratar de prevenir el resangrado de la úlcera. Rockall y colaboradores desarrollaron un índice predictivo de mortalidad por hemorragia aguda gastrointestinal alta, basado en un estudio de 4,185 pacientes multicéntricos. Toma en cuenta la edad, el estado de choque, las comorbilidades, el diagnóstico endoscópico y la presencia de estigmas mayores de hemorragia reciente. A mayor el índice, mayor la mortalidad (8) (figura 1).

Figura 1



PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS DEFINITIVOS

Los principales son: vagotomía y gastrectomía. La vagotomía puede tener como variantes: la vagotomía troncular (VT), la vagotomía selectiva y la vagotomía supraselectiva (VSS), cuya finalidad es disminuir la secreción de ácido, pero conlleva la pérdida de la

coordinación antro-pilórica. La gastrectomía incluye la antrectomía, con reconstrucción tipo Polya o Billroth II, la gastrectomía parcial y la gastrectomía total que producen pérdida de las células parietales productoras de ácido (9).

REFERENCIAS

1. Laine L, Yang H, Chang SC et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1190-1195.
2. Kim BS, Li BT, Engel A et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:467-478.
3. Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:681-696.
4. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1132-1138.
5. Vergara M, Bennett C, Calvet X et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD005584.
6. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs. continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1755-1762.
7. Chiu P, Lau J. What If endoscopic hemostasis fails? Alternative treatment strategies: Surgery. *Gastroenterol Clin N Am* 2014;43:753-763.
8. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
9. Soybel D, Zinner M. Stomach and duodenum: Operative procedures. In: Zinner M, Ashley S, editors. *Maingot's abdominal operations*. 12th Edition. New York: MacGraw Hill; 2013, pp. 509-544.

AUTOEVALUACIÓN

1. Se define como hemorragia de tubo digestivo alto o proximal a la que se presenta:
 - a. En esófago y estómago
 - b. En esófago, estómago y primera porción de duodeno
 - c. Sólo en estómago y hasta el ligamento de Treitz
 - d. En todo el tubo digestivo alto proximal al ligamento de Treitz
 - e. En várices esofágicas
2. ¿Cuál de las siguientes es correcta en relación con la hemorragia digestiva alta?
 - a. Siempre presenta hematemesis y melena
 - b. La melena siempre corroborará que se trata de hemorragia digestiva alta
 - c. Hasta 50% presenta hematemesis y melena
 - d. Hasta 50% presenta hematoquecia y melena
 - e. Sólo 10% presenta melena

Respuesta correcta: Inciso d. En todo el tubo digestivo alto proximal al ligamento de Treitz

Comentario: el ligamento de Treitz o ligamento suspensorio del duodeno tiene como característica el que su situación es sumamente constante dentro de la anatomía del tubo digestivo, lo que hace factible y permite diferenciar muy bien el tubo digestivo proximal del distal.

Referencia: Lain L. Gastrointestinal bleeding. In: Kasper D, Hauser S, Fauci A, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: Mac Graw Hill; 2015, pp. 276-279.

Respuesta correcta: Inciso c. Hasta 50% presenta hematemesis y melena

Comentario: no todos los pacientes con hemorragia del tubo digestivo alto presentan siempre hematemesis y melena, pero la presencia de sangre en el vómito, sea roja, fresca o en pozos de café, orienta en forma definitiva a que el sangrado es en el tubo digestivo proximal.

Referencia: Kim BS, Li BT, Engel A et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5: 467-478.

3. La causa más frecuente de hemorragia digestiva alta no variceal es...
- Síndrome de Mallory-Weiss y angiodisplasias
 - Infección por *Helicobacter pylori*
 - Várices esofágicas
 - Esofagitis erosiva por enfermedad por reflujo gastroesofágico
 - Enfermedad ulcerosa péptica
5. En la hemorragia digestiva proximal, la cirugía...
- Tiene un valor preponderante al ofrecer terapéutica inmediata
 - Se efectuará si la endoscopia terapéutica ha fallado
 - Deberá consistir siempre en gastrectomía total
 - Se reserva para los pacientes en choque hipovolémico
 - Su finalidad única es disminuir el resangrado

Respuesta correcta: Inciso e. Enfermedad ulcerosa péptica

Comentario: desde 30 hasta 60% de las hemorragias del tubo digestivo alto se deben a enfermedad ulcerosa péptica, ya sea gástrica o duodenal, ya que se encuentran ambas por arriba o proximal al Ligamento de Treitz.

Referencia: Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21:681-696.

4. En el paciente con hemorragia digestiva alta, la endoscopia terapéutica...
- Se deberá realizar lo antes posible, una vez estabilizado hemodinámicamente el paciente
 - Sólo se realizará si el paciente tiene menos de 7 g/dL de hemoglobina
 - Se realizará posterior a una endoscopia diagnóstica
 - No es conveniente realizarla en ancianos
 - Su éxito con otros tratamientos coadyuvantes es de menos de 50%

Respuesta correcta: Inciso a. Se deberá realizar lo antes posible, una vez estabilizado hemodinámicamente el paciente

Comentario: la hemorragia del tubo digestivo alto es el prototipo de enfermedad en donde la endoscopia tiene un papel preponderante en sus dos facetas: tanto diagnóstica como terapéutica y el endoscopista deberá estar debidamente preparado para diagnosticar y tratar simultáneamente al paciente a la brevedad posible, una vez hospitalizado el paciente.

Referencia: Vergara M, Bennett C, Calvet X et al. Epinephrine injection *versus* epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD005584.

Respuesta correcta: Inciso b. Se efectuará si la endoscopia terapéutica ha fallado

Comentario: el papel del cirujano en la fase inicial del tratamiento de una hemorragia de tubo digestivo alto es sólo de observación (si él no es el endoscopista). Posteriormente, y en caso de falla en la endoscopia terapéutica, adoptará el papel primordial y ofrecerá el tratamiento quirúrgico que mejor solucione la etiología del sangrado.

Referencia: Chiu P, Lau J. What If Endoscopic Hemostasis Fails? Alternative Treatment Strategies: Surgery. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43:753-763.

La hemorragia digestiva proximal

¿Cómo ha cambiado en el último siglo?

Dr. Mario Arturo Ballesteros Amozurrutia

Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La hemorragia digestiva no variceal es menos frecuente a consecuencia del mejor empleo y prevención del daño por antiinflamatorios no esteroideos.
- La mortalidad continúa siendo semejante debido a la mayor edad, comorbilidad de los pacientes, así como por la frecuente prescripción de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes.
- El empleo de Inhibidores de bomba de protones es necesario, pero no suficiente en 15% de los pacientes.
- La identificación de los datos clínicos y endoscópicos de la gravedad de la hemorragia es fundamental para un adecuado tratamiento.
- La restricción en las transfusiones sustitutivas ha disminuido recurrencia de hemorragia y mortalidad.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva esofagogastroduodenal no variceal (HDANV) es una complicación común con morbilidad frecuente, costosa y aún con mortalidad atribuible al sangrado (1). Su incidencia anual en Estados Unidos se calcula entre 50 y 150 casos por 100,000 adultos, con costos superiores a los 100,000 millones de dólares. La endoscopia es habitualmente empleada tanto para su diagnóstico como en algunas ocasiones para su tratamiento. El banco de datos sobre endoscopia superior de Estados Unidos ha sido pilar en la alimentación de información del banco llamado CORI (*Clinical Outcomes Research Initiative*, iniciativa sobre investigación de impacto clínico), cuyo análisis entre 2004 y 2008 sobre la prevalencia de la HDANV de aquellos pacientes estudiados por hematemesis melena o sospecha

de hemorragia digestiva alta arrojó que de un total de 243,427 endoscopías realizadas durante ese periodo, 12,392 (4% del total) fue por HDANV. Comparados con el resto de los pacientes a quienes se les realizó una endoscopia, estos eran mayores en edad, hombres y de las minorías no blancas, incluyendo la población latinoamericana. El hallazgo endoscópico más común fue la presencia de úlcera péptica (33%), seguido de erosiones (18%), Mallory-Weiss y 17% tuvo una endoscopia normal.

Las úlceras gástricas fueron más frecuentes (54% vs. 37%) y 52% de sus lechos no tuvo estigmas de riesgo de recurrencia (Forrest 3). La prevalencia de úlcera fue mayor en pacientes internados que en los ambulatorios. Asimismo, la frecuencia de lesiones pronósticas de hemorragia reciente o inminente, presentes en 15.6% de las endoscopías realizadas, fue también más común en pacientes hospitalizados (18% vs. 10% $p < 0.001$) y 24% de la cohorte requirió de una intervención para detener o prevenir la recurrencia de hemorragia (2). En otro banco de datos norteamericano, RUGBE (Canadian Registry of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy), la edad de presentación fue muy similar: 66 años en promedio. Sin embargo, la frecuencia de úlcera péptica fue mayor (54%) y el porcentaje de endoscopías normales fue menor (3.2%). Asimismo, las frecuencias de estigmas de inminencia de hemorragia fueron mucho más frecuentes en endoscopías de pacientes internados que en externos (37% vs. 15%) (3). Estas diferencias probablemente sean consecuencia de los criterios de inclusión, pues en el registro canadiense se requiere la documentación clínica avalada por un médico o enfermera de hemorragia activa o reciente (hematemesis, melenas, hematoquecia o restos hemáticos en aspirado nasogástrico), lo que

aumenta el número de lesiones documentadas en endoscopía. La frecuencia de desgarros esofago-gástricos fue de 4 en la serie americana y 5% en la canadiense, y la de angiomas o malformaciones vasculares 2.7 vs. 5%, respectivamente.

Cuando se analizó el número de pacientes que requirieron una endoscopía de revisión en las primeras dos semanas, esto sucedió en 4% de los pacientes y de nuevo fue más frecuente en aquellos que estuvieron hospitalizados (6.5 vs. 1%); 42% de ellos tuvo una úlcera péptica en el estudio inicial y 24% requirió de una intervención endoscópica terapéutica.

La mortalidad asociada a la HDANV continúa siendo alta, alrededor de 10% (4), cifra que no ha cambiado sustancialmente desde la década de los cincuenta, en buena medida por el aumento en la expectativa de vida que ha incrementado la edad de aparición de esta complicación. En un reporte reciente de Gran Bretaña, 1 de cada 4 pacientes con HDANV tiene más de 80 años (4). Dado este aumento importante de la HDANV con la edad, la HUP continuará siendo un desafío terapéutico.

MANEJO MÉDICO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA NO VARICEAL

El manejo médico debe incluir el apoyo hemodinámico y conservación de la vía aérea como prioridades durante las primeras horas. En aquellos pacientes con estado de choque o incluso en quienes no resulta evidente, pero presentan hipotensión ortostática, la infusión de cristaloides o incluso coloides debe ser inmediata a razón de 3 ml/kg/hora después de una carga inicial de 250 a 500 ml de solución Hartmann cuando no existe insuficiencia cardíaca asociada.

Debe administrarse una dosis parenteral de omeprazol o esomeprazol 80 mg en bolo seguido de infusión de 160 mg/día de estos medicamentos cuando se ha documentado la presencia de úlcera péptica como causa de la HDANV.

En aquellos pacientes que reciben antiagregantes plaquetarios, aspirina, AINE o anticoagulantes, deben suspenderse de inmediato. El empleo de plasma fresco es muy controversial.

Debe procurarse una pronta identificación de aquellos pacientes con riesgo de presentar una hemorragia grave, que desde el punto de vista clínico y en el servicio de urgencias debe determinarse en función de la presencia de los siguientes factores de riesgo: estado de choque hemodinámico, hipotensión ortostática, edad mayor de 65 años, ingesta de antiagregantes plaquetarios, aspirina, AINE, an-

ticoagulantes, comorbilidades cardiorespiratorias, hematemesis rutilante, anemia de menos de 10 gm/dL al ingreso, insuficiencia renal y especialmente datos de insuficiencia hepática crónica. Otros factores de riesgo son el alcoholismo crónico, puntaje alto (mayor de 11) del índice de APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) (5, 6).

Los índices más comúnmente empleados son Blatchford y Rockall (7) parcial, pues el completo requiere información endoscópica (8) para predecir recurrencia de hemorragia. El índice de Blatchford requiere datos clínicos de pulso, presión arterial, estigmas de insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, historia de síncope o melenas y sólo Hb y urea como exámenes de laboratorio. Es muy útil para identificar pacientes con riesgo bajo de requerir intervención endoscópica inmediata incluso sin los exámenes de laboratorio (9-11). De esta forma, permite la rápida identificación de los pacientes que pueden ser dados de alta a su domicilio.

Los datos endoscópicos predictivos de una hemorragia grave, alto riesgo de recurrencia y mortalidad, incluyen: hemorragia activa en chorro, arteria visible y coágulo centinela, úlceras localizadas en la pared posterior de la curvatura menor, o bulbar posterior y desde luego la presencia de várices esofágicas (12). Un estudio comparativo de los índices de la Universidad de Baylor, el del Centro Médico Cedars-Sinai y el Rockall, ha demostrado que este último es el mejor para identificar a los pacientes sin riesgo de complicación y que NO requieren intervención (13). Además, tiene una precisión pronóstica de mortalidad mejor aún que para recurrencia de hemorragia (14, 15).

Uno de los aspectos más relevantes en el curso del último lustro ha sido la asombrosa modificación en las estrategias de transfusión sanguínea en pacientes con hemorragia digestiva activa o reciente. La restricción de reposición sanguínea hasta en tanto los pacientes no tengan menos de 7 gm/dl de hemoglobina, ha demostrado disminuir 6% la recurrencia de la hemorragia, pero más importante aún, disminuir la mortalidad de 9 a 5% en el curso de las primeras 6 semanas en 30% en pacientes con HDANV y úlcera péptica, en tanto que en pacientes cirróticos Child A/B con hemorragia variceal, la disminución en la mortalidad fue de 70%. Esto ha sido concluido de un estudio prospectivo de 921 pacientes que fueron aleatorizados por la presencia o no de cirrosis hepática, en el Hospital St Pau de Barcelona, transfundiendo a un grupo cuando la Hb descendía a 9 y a otros hasta en tanto no disminuyera de 7 gm/dl. Un total de 225 de 460 pacientes en el grupo restric-

tivo no fue transfundido, en tanto que sólo 65 (15%) del grupo con tratamiento tradicional no lo fue (16).

Los avances en las técnicas de endoscopia han permitido implementar tratamientos endoscópicos novedosos y efectivos (figuras 1 y 2). La combinación de adrenalina con algún método mecánico (clips) o con métodos de termocoagulación son las modalidades preferidas de tratamiento para lograr la hemostasia (17-19). La monoterapia con adrenalina se ha demostrado insuficiente para el control en la mayoría de los casos que verdaderamente requieren de una intervención para evitar la recurrencia del sangrado y sus complicaciones, con cifras de recurrencia inaceptables (7). Sin embargo, hoy todavía 10 a 20% de los pacientes tiene recurrencia de la hemorragia a pesar de aplicarse un tratamiento endoscópico combinado. De ahí la necesidad de investigar nuevos tratamientos o mejores combinaciones de tratamiento, pero sobre todo, de establecer con precisión quiénes y con qué combinación de método endoscópico deben ser tratados. La diversidad de gravedad de lesiones y pacientes es lo que obliga al médico a ser muy juicioso en cada caso para tratarlo adecuadamente. No es lo mismo tratar un paciente anciano con UP por AINE, anticoagulado y con una lesión tipo Forrest IIB que a un joven con Málory sin estigmas de recurrencia, en el primero la mejor combinación de métodos pudiera resultar insuficiente, en tanto que el segundo no requiere de intervención alguna (20).

Durante los últimos 40 años, los estigmas endoscópicos de riesgo de recurrencia de hemorragia han sido la guía paradigmática para estratificar el riesgo de recurrencia y la necesidad o no de realizar algún tipo de procedimiento terapéutico endoscópico. De éstos, la arteria visible (Forrest IB) se ha documentado en estudios histopatológicos de las piezas de úlceras péptica resecaadas su naturaleza de arteria aneurismática o con disrupción y oclusión temporal por coágulo en el lecho ("coágulo centinela") (21).

A partir de entonces es que han sido emblemáticas y se ha difundido ampliamente su importancia de documentación y método de estratificación de riesgo de recurrencia de hemorragia

El éxito del tratamiento hemostático por endoscopia se ha determinado por la detención de la hemorragia en chorro (Forrest IA), desaparición de la arteria visible o aplanamiento y coagulación completa del coágulo adherido ó la colocación firme de un hemoclip en el vaso visible ó el lecho del coágulo adherido (22).

Un problema importante con el empleo de los estigmas endoscópicos de hemorragia es su repro-

ducibilidad en el momento de hacer la clasificación por diversos endoscopistas. Existe una gran variabilidad inter-observador (23). Peor aún, la clasificación de Forrest adolece de una sobrestimación de riesgo en aquellos pacientes con hemorragia en capa (Forrest IB) siendo agrupados en forma conjunta con aquellos con hemorragia en chorro dentro del grupo I y ensayos de diversos métodos terapéuticos endoscópicos los aleatorizaron originalmente con riesgo semejante (24).

En un estudio provocador del grupo del Dr. Dennis Jensen, se estudió a 163 pacientes (24 de ellos con lecho limpio) con HDANV grave con endoscopia clasificando los hallazgos de los lechos de la UP de acuerdo con la clasificación de Forrest y luego cuantificando antes y después del tratamiento endoscópico la presencia de flujo arterial o venoso en el lecho con un transductor de flujo transendoscópico Doppler desechable (Vascular technology Inc. Nashua, NH). Aquellos pacientes con Forrest IIB fueron más fáciles de tratar. La frecuencia de flujo en lecho de aquellos con Forrest 1A o hemorragia en chorro fue de 100%, aquellos con Forrest IIB (arteria visible) o IIC (coágulo adherido) fue de 87.4%, significativamente mayor que en aquellos con Forrest IB (hemorragia en capa) o Forrest IIC (mancha pigmentada), de los cuales sólo 42.3% mostró flujo en el lecho. Más importante aún fue el encontrar flujo remanente en el lecho posterior al tratamiento endoscópico en 38% de los pacientes que tenían hemorragia en chorro y 0% después del tratamiento en los Forrest IB. El impacto clínico de estos hallazgos se tradujo en una recurrencia de hemorragia en los primeros 30 días post tratamiento de 28% en los Forrest IA y en ninguno de los Forrest IB. Estas diferencias en la recurrencia de la hemorragia se presentaron a pesar de que los pacientes Forrest IA fueron tratados con infusión de IBP, en tanto que aquellos con Forrest IB se trataron con IBP oral, lo que muestra que la recurrencia no es dependiente de la acidez gástrica, sino de la naturaleza y tamaño del vaso causante de la hemorragia. Estos resultados son importantes de considerar en el análisis y planeación de estudios comparativos, pues deberá considerarse el apareamiento apropiado de los grupos de acuerdo con los riesgos de recurrencia de hemorragia aquí determinados, especialmente en los metanálisis de HUP. Agrupar a pacientes con hemorragia en capa (Forrest IB) y hemorragia torrencial (Forrest IA) en forma conjunta dará resultados imprecisos y pudiera subestimar el tamaño de la muestra para los IB y confundir la interpretación de resultados de la hemorragia por úlcera péptica (25). El otro aspecto

interesante y de importancia clínica es el referente a la frecuencia de flujo arterial subyacente en los pacientes con coágulo adherido (67%), e incluso, la persistencia de flujo en 18% de aquellos tratados sin control Doppler, que explica la alta recurrencia de hemorragia en estos pacientes cuando no son tratados (35%), todo lo cual confirma el alto riesgo que conlleva esta imagen estigmática de recurrencia de hemorragia, datos derivados de estudios prospectivos que compararon tratamiento médico vs. endoscópico en este grupo particular de pacientes con coágulo adherido (26, 27).

Existen múltiples estudios prospectivos, ciegos y aleatorizados que han intentado demostrar cómo un método de hemostasia pudiera resultar mejor que otros. Tal es el caso de modalidades como la inyección de solución salina con o sin adrenalina, que suele conferir una hemostasis temporal y que necesariamente debe ser acompañada de un segundo método más perdurable y con frecuencia definitivo una vez lograda la formación de coágulo y cicatriz del vaso, como pudiera ser aquellos métodos con termocoagulación (*Bicap*, *Heat probe*), o bien, mecánicos como los diversos tipos de hemoclips que han mejorado gradualmente sus características (tamaño, grado de apertura, rotación para orientarlos en su colocación), hasta el *OVESCO* y recientemente el empleo de ligas originalmente diseñadas para el control de la hemorragia y erradicación por várices. Finalmente, el empleo de *Hemospray* para hemorragias difusas (28).

A los hemoclips que han sido empleados en el curso de los últimos 25 años se les han atribuido ventajas de ocasionar menor daño tisular que los métodos de termocoagulación e incluso sin prácticamente riesgo alguno de perforación. Sin embargo, su colocación no siempre es posible por factores de ubicación de la lesión que impide su colocación perpendicular como sucede frecuentemente en la pared posterior del bulbo duodenal o en el cardias, aunque es posible lograr una buena colocación en retroflexión con frecuencia, también por la naturaleza fibrosa del lecho que impide una colocación firme del clip y su dislocación temprana, todo lo cual provoca un mayor riesgo de recurrencia de la hemorragia.

En un reciente metanálisis, se evaluó la eficacia relativa de los hemoclips en distintas condiciones de HDANV comparado con otros métodos fundamentalmente de termocoagulación. Evaluando exclusivamente estudios prospectivos ciegos y aleatorizados, se evaluaron 12 estudios que estuvieron compuestos por alrededor de 350 pacientes en cada brazo de

tratamiento: 7 con termocoagulación, 2 de ellos sin inyección previa y 2 sólo con inyección. La detención de la hemorragia se logró en un mayor porcentaje de pacientes con el hemoclip, sin significancia estadística (96 vs. 92%, RM 0.58, IC 0.19-1.75). La recurrencia de hemorragia se redujo también en forma aritmética, pero no significativa: 8.5% vs. 15.5% (RM 0.56, IC 0.3-1.05). No hubo mejoría en la disminución de requerimientos de cirugía de urgencia, como tampoco lo hubo en la mortalidad. En un subanálisis por grupo, los hemoclips no fueron mejores que la sola inyección. En dos de los estudios se logró un mejor control de la hemorragia, su recurrencia y complicaciones en pacientes con lesiones de Dieulafoy y en aquellos pacientes con Mallory Weiss. En síntesis, los estudios prospectivos y aleatorizados no han podido demostrar que el empleo de hemoclips sea superior a otros métodos de control de la hemorragia no variceal (25).

El *Hemospray* (Cook Medical, Winston-Salem, NC) es un agente hemostático relativamente nuevo introducido en el año 2014. Es un polvo inorgánico de fórmula patentada no pública. Éste es propagado a través de un catéter transendoscópico con CO₂ presurizado y esparcido como spray a una distancia de 1 a 2 cm de los sitios de hemorragia activa hasta lograr un recubrimiento completo de la lesión y lograr la obliteración de la sangre fresca. Cuando es aplicado en superficies húmedas, el compuesto se torna cohesivo y adhesivo (29). Sus mecanismos hemostáticos aumentan 200%, pero además promueve la formación de trombos estimulando la agregación plaquetaria y aumentando la concentración de factores de coagulación, lo cual ha demostrado *in vitro* acortar el tiempo de coagulación (30). El efecto del *Hemospray* como tratamiento endoscópico ha sido hasta ahora bastante satisfactorio y prometedor. La hemostasia inicial se logra en 81 a 100%, pero aún con cifras de recurrencia que van de 5 a 39% (31-34). Sin embargo, la mayoría de estos resultados han sido producto del empleo como monoterapia y con poblaciones cuyas lesiones causales de la hemorragia han sido muy heterogéneas. Los datos en relación con su utilidad en combinación con inyección previa o con métodos combinados de clips o termocoagulación son muy limitados, pero puede intuirse que serán más favorables aún. Esta alternativa de tratamiento resulta atractiva en aquellos casos en los que la terapia dual endoscópica no es factible técnicamente debido a una localización incómoda para su aplicación, como también cuando la inyección de adrenalina impide la visualización de la lesión o en lesiones inflamatorias o neoplásicas di-

fusas, e incluso cuando el lecho de úlceras crónicas contiene un componente fibroso considerable donde el mero intento de colocar endoclíps resulta no sólo difícil, sino hasta peligroso de desencadenar una hemorragia. En un estudio retrospectivo del grupo y firmado por el Dr. Sinha, se evaluó el hemospray aplicado en forma complementaria a pacientes con hemorragia grave (Rockall 8, Blatchford 14) por UP (18 de ellos, uno con úlcera gástrica y uno post esfinterotomía), Forrest IA (n=12) o IB (n=8) después de haber sido tratados con inyección de adrenalina en aquellos pacientes en quienes técnicamente fue imposible tratar con clips o termohemostasis (n=8) o con terapia endoscópica dual (clips o térmica, n=12). La edad promedio fue de 75 años. En ambas condiciones se logró una detención primaria en 95% de los pacientes y una cuarta parte tuvo recurrencia en el curso de la primera semana. La mortalidad global fue de 15% y sólo un paciente murió (15%) como consecuencia de la hemorragia gastrointestinal. Este análisis resulta nuevamente alentador en la medida en que los resultados en pacientes con hemorragia grave en quienes resulta insuficiente y, sobre todo, técnicamente imposible la realización de colocación de endoclips o la termocoagulación transendoscópica. Queda aún por determinar si además en aquellos pacientes en quienes por la gravedad de la hemorragia o por la comorbilidad asociada a su hemorragia, la aplicación complementaria de hemospray disminuye las complicaciones o mortalidad en estos eventos (34).

ANTICOAGULANTES Y HEMORRAGIA DIGESTIVA

Es muy alta la frecuencia de pacientes que requieren anticoagulación por fibrilación auricular y riesgo de accidentes embólicos vasculares arteriales (AEVA), así como aquellos con riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y accidentes embólicos pulmonares. El empleo de anticoagulantes coumadínicos ha disminuido considerablemente por las dificultades que implica su control, requiriendo de análisis frecuentes de tiempo de protrombina, así como de restricciones dietéticas. El empleo de los nuevos anticoagulantes orales (NACO), a diferencia de los coumadínicos, tienen un efecto que inhibe la activación de trombina sin requerir de modificaciones dietéticas o controles frecuentes de TP. Los empleados en la actualidad incluyen: dabigatran rivaroxaban y apixaban. Son tan efectivos como los coumadínicos, se administran a dosis fijas y disminuyen a la mitad la frecuencia de hemorragias cerebrales. Sin embargo, tanto el rivaroxaban como el dabigatrán se asocian a

mayor frecuencia de HTD cuando son comparados con los coumadínicos y este último con dispepsia, y aunque difícilmente los prescribirán los gastroenterólogos, sí tienen que lidiar con sus efectos no deseados. De ahí la importancia del conocimiento de su farmacología y farmacocinética.

Varios estudios clínicos han evaluado el riesgo de hemorragia grave (considerada cuando ocurre en forma intracraneal, ocular, articular, pericárdica o gastrointestinal con más de 2 L de pérdidas o requerimientos de transfusión) con estos medicamentos. En el estudio RE-LY, Dabigatrán 110 mg tuvo incidencias semejantes a los coumadínicos (3.5% por año), sin embargo, en los ancianos fue más frecuente con dabigatrán que con warfarina. Los riesgos de hemorragia fueron mayores cuando los pacientes tomaban aspirina o tenían insuficiencia renal (35). En el estudio ROCKET-AF, rivaroxaban tuvo tantas hemorragias graves como los coumadínicos, alrededor de 3.5%/año. De igual manera, el empleo concomitante de aspirina y thienopiridina incrementó el riesgo con ambos medicamentos. En el estudio ARISTOTLE, apixaban tuvo menos hemorragias comparado con warfarina (2.1 vs. 3.1/año p 0.001), lo cual evitó 10 hemorragias graves por cada 1,000 pacientes tratados al año, y aunque su excreción renal es de sólo 25%, el riesgo aumentó tanto con apixaban como con warfarina en insuficiencia renal, con el empleo de aspirina. Es muy importante señalar que cualquiera de los NACOs mostró menor incidencia de hemorragia cerebral comparado con warfarina (36, 37).

En relación con el riesgo de HD grave, los pacientes con FA tienden a ser ancianos y por ello presentan mayor riesgo de hemorragia digestiva, aun en ausencia de anticoagulación. El riesgo se ha estimado de 0.3 a 0.5% anual. Algunos metanálisis sugieren que el incremento de la razón de momio para HD por el empleo de coumadínicos es de 3 veces para esta población y que se duplica cuando se suma el empleo concomitante de aspirina. Por ello, los datos del empleo de coumadínicos establecen que entre 8 y 10% de todas las HD ocurren en este grupo de pacientes, siendo la causa más común la UP (18%) y diverticulosis (25%) (36).

Con el empleo de dabigatrán en el estudio RE-LY a dosis de 150 mg BID, la frecuencia de HD fue de 1.85 vs. 1.36% con coumadínicos p 0.002, lo cual provocó 5 eventos más por cada 1,000 pacientes al año. Estos eventos habitualmente fueron más comunes al inicio del tratamiento y de mayor gravedad con dabigatrán, siendo la mitad de ellos diverticular. De nuevo, estas hemorragias fueron más

frecuentes cuando se empleó aspirina (4.1%) o clopidogrel (2.9%), particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Al comparar el estudio ROCKET-AF con los estudios RE-LY y ARISTOTLE, se puede observar que los pacientes incluidos fueron significativamente mayores de edad y con mayor comorbilidad y, por tanto, con mayor riesgo de hemorragia. En éste, la frecuencia de HD también fue mayor que con coumadínicos 2 vs. 1.25% por año, lo que provocó 8 episodios adicionales por cada 1,000 tratamientos anuales. Sin embargo, la incidencia de las hemorragias digestivas graves fue semejante en ambos grupos y con menos eventos fatales con rivaroxaban. De nuevo, sucedió más en aquellos que tomaban antiagregantes plaquetarios y también en quienes tenían menor depuración de creatinina, como en quienes habían ya tenido una hemorragia digestiva.

En el estudio ARISTOTLE, apixaban presentó ligeramente menores índices comparados con warfarina (0.75 vs. 0.86%) y en el estudio AVERROES en pacientes que no eran candidatos a recibir coumadínicos, apixaban tuvo HD semejantes a lo reportado para coumadínicos en general, independientemente de que tomaran o no aspirina (0.35%). Los reportes de hemorragia con NACO posterior a su lanzamiento y empleo general no son mayores que para warfarina y, por alguna razón no determinada, son más frecuentes en tubo digestivo que con warfarina y menos intracraneales. En los reportes iniciales de estas complicaciones, muchos pacientes habían sido tratados con dosis mayores a las recomendadas, lo cual

enfatisa la importancia de una prescripción juiciosa y precisa para su prevención, así como evaluar los factores de riesgo adicionales como son el empleo concomitante de antiagregantes plaquetarios que aumenta la HD 30 a 50%, especialmente en aquellos pacientes con historia de hemorragia digestiva.

El empleo de aspirina debe ser reservado para la prevención secundaria temprana del IAM. El empleo de IBP sólo está justificado en aquellos pacientes que por AINE deben tomarlos, su uso no previene las complicaciones de los NACOs. Debe recomendarse evitar la ingesta de bebidas alcohólicas excesivas. No se conoce la interacción de *Helicobacter pylori* con NACOs.

La indicación de suspender los NACOs previa a la realización de un procedimiento endoscópico debe ser individualizada en función de los riesgos relativos de trombosis y HD. Desde luego, deberá realizarse de inmediato una evaluación endoscópica ante la presencia de HD y actuar en consecuencia bajo juicio clínico, toda vez que la evidencia científica es muy escasa para dar recomendaciones generales (38).

El manejo médico endoscópico, más allá de suspender el NACOs, no varía, toda vez que no existen disponibles en nuestro país los medicamentos que pudieran revertir su efecto rápidamente. En general, en aquellos pacientes que no tengan insuficiencia renal, su actividad cesa en el curso de 24 horas y de hecho sólo el dabigatrán requiere una depuración renal adecuada, pues el metabolismo hepático de resverotran y apixaban es suficiente.

Figura 1

CRITERIOS ENDOSCÓPICOS DE HEMORRAGIA GRAVE

- 1A** Hemorragia en chorro de bulbo duodenal (Forrest 1A)
- 1B** Coágulo adherido en bulbo duodenal (Forrest 2B)
- 1C** Arteria visible en pared posterior de bulbo duodenal (Forrest 2A)
- 1D** Arteria visible post inyección de adrenalina al 1:10,000 y previo a la electrocoagulación con BICAP

Figura 2

- 2A** Arteria visible pre pilorica
- 2B** Arteria visible post inyección y previa a electrocoagulación
- 2C** Mancha pigmentada (Forrest 2C)
- 2D** Úlcera crónica con lecho limpio
- 2E** Desgarro esofago gástrico múltiple en paciente con hipertensión portal sin varices esofágicas
- 2F** Endoclips para detención de hemorragia en desgarro esofago gástrico con hipertensión portal.

REFERENCIAS

1. Barkun A, Bardou M, Kuipers EJ, et al. For the International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ICON-UGIB). *Ann Intern Med* 2010;152:101-13.
2. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, et al. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium *Gastrointest Endosc* 2008;67:422-9.
3. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1238-46.
4. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: Patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011;60:1327-35.
5. Almela P, Benages A, Peiro S, et al. A risk score system for identification of patients with upper-GI bleeding suitable for outpatient management. *Gastrointest Endosc* 2004;59:772-81.
6. Imperiale TF, Dominitz JA, Provenzale DT, et al. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2007;167:1291-6.
7. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000;356:1318-21.
8. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
9. Masaoka T, Suzuki H, Hori S, Aikawa N, Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1404-8.
10. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009;373:42-7.
11. Romagnuolo J, Barkun AN, Enns R et al Simple clinical predictors may obviate urgent endoscopy in selected patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2007;167:265-70.
12. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012;107:345-60.
13. Camellini L, Merighi A, Pagnini C, Azzolini F, Guazzetti S, Scarcelli A, et al. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis.* 2004;36:271-7.
14. Soncini M, Triossi O, Leo P, et al. Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage before and after the adoption of the Rockall score, in the Italian Gastroenterology Units. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:543-7.
15. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008;359:928-37.
16. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
17. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:279-89.
18. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, et al. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007;56:1364-73.
19. Vergara M, Bennett C, Calvet X, et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in highrisk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD005584.
20. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline.

- Endoscopy 2015;47:a1-46.
21. Storey DW, Bown SG, Swain CP, et al. Endoscopic prediction of recurrent bleeding in peptic ulcers. *N Engl J Med* 1981;305:915-6.
 22. Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011;60:1170-7.
 23. Lau JY, Sung JJ, Chan AC, et al. Stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: an interobserver agreement study among international experts. *Gastrointest Endosc* 1997;46:33-6.
 24. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, et al. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Gut* 2007;56:1364-73.
 25. Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TOG, et al. Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive hemostasis of peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2016;83:129-36.
 26. Savides TS, Jensen DM. GI bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/diagnosis/management*, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 285-322.
 27. Jensen DM, Machicado GA. Endoscopic hemostasis of ulcer hemorrhage with injection, thermal, or combination methods. *Gastrointest Endosc* 2005;7:124-31.
 28. Giday SA, Kim Y, Krishnamurthy DM, et al. Long-term randomized controlled trial of a novel nanopowder hemostatic agent (TC-325) for control of severe arterial upper gastrointestinal bleeding in a porcine model. *Endoscopy* 2011;43:296-9.
 29. Barkun AN, 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.
 30. Holster IL, van Beusekom HM, Kuipers EJ, et al. Effects of a hemostatic powder Hemospray on coagulation and clot formation. *Endoscopy* 2015;47:638-45.
 31. Sung JJ, Luo D, Wu JC, et al. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011;43:291-5.
 32. Masci E, Arena M, Morandi E, et al. Upper gastrointestinal active bleeding ulcers: review of literature on the results of endoscopic techniques and our experience with Hemospray. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1290-5.
 33. Holster IL, Kuipers EJ, Tjwa ET. Hemospray in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage in patients on antithrombotic therapy. *Endoscopy* 2013;45:63-6.
 34. Sinha RS, Lockman KA, Church MI et al. The use of hemostatic spray as an adjunct to conventional hemostatic measures in high-risk nonvariceal upper GI bleeding (with video). *Gastrointest Endosc* 2016;84:900-6.
 35. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.
 36. Desai J, Granger CB, Witz JI et al. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013;78:227-39.
 37. Strate LL. Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin N Am* 2005;34:643-64.
 38. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-70.

AUTOEVALUACIÓN

1. La identificación de hemorragia grave de tubo digestivo alto no variceal requiere de:
 - a. Endoscopia de urgencia una vez estabilizado el paciente
 - b. Puede ser clínica mediante la escala de Blatchford
 - c. Debe ser mediante la determinación del índice de Rockall
 - d. La escala de Baylor es la más simple y de rápida realización
 - e. La clasificación de Forrest es la única que da la certeza de no recurrencia de hemorragia

Respuesta correcta: Inciso b. Puede ser clínica mediante la escala de Blatchford.

Comentario: la identificación de hemorragia grave es muy importante hacerla desde el punto de vista clínico, pues ello permite identificar a los pacientes que requieren de una endoscopia de urgencia. La escala de Blatchford es meramente clínica y no requiere de los datos endoscópicos. Incluso, la escala de Forrest tiene enorme variabilidad inter observador y por ello no resulta certera, amén de ser una escala endoscópica *per se*.

Referencia: Masaoka T, Suzuki H, Hori S, Aikawa N, Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1404-8.

2. El tratamiento endoscópico de la HDANV debe realizarse habitualmente con:
 - a. Inyección de adrenalina al 1:10,000
 - b. Sonda caliente (*heater probe*)
 - c. Electrocoagulación bipolar (*BICAP*)
 - d. Endoclip
 - e. Dos de estas modalidades

Respuesta correcta: Inciso e. Dos de estas modalidades.

Comentario: la inyección con adrenalina *per se* debe ser proscrita, pues no es más que un tamponamiento temporal con alta recurrencia de hemorragia. Habitualmente, resulta útil para detener la hemorragia activa y permite una aplicación segura de un método

de coagulación más duradero (*heater probe* o *bicap* o *hemoclip*). Sólo en forma excepcional pudiera realizarse el “clipaje” sin inyección.

Referencias: Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:279-89.

Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, et al. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007;56:1364-73.

Vergara M, Bennett C, Calvet X, et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in highrisk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD005584.

Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-46.

3. La hemotransfusión sustitutiva en pacientes sin insuficiencia cardiaca, coronaria o cerebrovascular, debe iniciarse...
 - a. Tan pronto se tenga disponible
 - b. A partir de niveles de Hb de 7 g/dl
 - c. A partir de niveles de Hb < a 10 gm/dl
 - d. En caso de estado de choque
 - e. Todas las anteriores

Respuesta correcta: Inciso b. A partir de niveles de Hb de 7 g/dl.

Comentario: el estudio catalán del Hospital St Pau ha demostrado cómo el retardar la transfusión sanguínea hasta en tanto los niveles de Hb no disminuyan a 7 gm/dl disminuye la recurrencia de hemorragia y la mortalidad, particularmente en los pacientes con hemorragia variceal Child A y B, pero también, aunque con menor magnitud, en pacientes con HDANV.

Referencia: Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.

4. Los nuevos anticoagulantes orales (NACO), ¿en qué se diferencian de los coumadínicos?
- Su actividad antitrombínica directa los hace muy potentes
 - Tienen una vida media más prolongada
 - NO existen antídotos accesibles en México
 - Deben suspenderse de inmediato y hasta en tanto no se asegure un control de la hemorragia
 - Todas las anteriores

Respuesta correcta: Inciso e. Todas las anteriores.

Comentario: si bien existen bloqueadores del efecto anti trombínico de los NACOs, su disponibilidad aún en EUA es muy difícil y costosa. A diferencia de los antiagregantes plaquetarios, no existen estudios que demuestren que puedan mantenerse o reiniciarse de inmediato en pacientes con HDANV.

Referencia: Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-70.

Tratamiento endoscópico de los trastornos espásticos del esófago

Dr. Louis Francois De Giau Triulzi, Dra. Luz María Castro Reyes

Hospital Español de México
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- De acuerdo con la clasificación de Chicago, los trastornos espásticos del esófago se catalogan como: acalasia espástica (tipo III), espasmo esofágico difuso y esófago hipercontráctil (esófago en “Jackhammer”).
- El tratamiento farmacológico de estos trastornos se encuentra limitado debido a su baja eficacia y los potenciales efectos adversos.
- El tratamiento endoscópico de los trastornos espásticos del esófago se puede hacer con la inyección de toxina botulínica, dilataciones neumáticas y miotomía endoscópica per-oral (POEM).
- La selección del mejor procedimiento para cada paciente depende del trastorno subyacente, las características de cada enfermo, la disponibilidad del procedimiento y el entrenamiento, experiencia y destreza en endoscopista para aplicar cada uno de ellos.
- La POEM ha demostrado ser una terapia eficaz para la acalasia y los desórdenes esofágicos espásticos, pero requiere de un entrenamiento especial y su aplicación se restringe a centros de referencia.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones espásticas del esófago se consideran como cambios de hiperactividad debido a contracciones anormales, ya sea por una propagación anormal o prematura, o contracciones extremadamente vigorosas. De acuerdo con la clasificación de Chicago, se catalogan como: acalasia espástica o acalasia tipo III, espasmo esofágico difuso y esófago hipercontráctil, también conocido como esófago en “Jackhammer”. Aunque todas tienen una fisiopatología diferente, comparten algunas similitudes como

su presentación clínica, la cual incluye disfagia, dolor torácico, regurgitación o pirosis.

La identificación de estos trastornos espásticos se basa en el uso de manometría de alta resolución con topografía por presión esofágica.

El abordaje diagnóstico de estas alteraciones se realiza en un inicio con endoscopía cuando el síntoma cardinal es la disfagia, el objetivo es el de descartar obstrucción mecánica (neoplasia, anillos); esofagitis péptica, estenosis esofágica péptica, esofagitis eosinofílica para lo que se deben de tomar biopsias de la mucosa.

El punto cardinal de diagnóstico y diferenciación de los diferentes trastornos espásticos del esófago es la manometría de alta resolución, que permite una perfecta definición de la anatomía del esfínter esofágico inferior, para definir la localización, longitud y presión de éste, para diferenciar adecuadamente esta patología y definir la mejor estrategia terapéutica para el paciente (1).

El tratamiento farmacológico se encuentra limitado. Se ha propuesto el uso de nitratos y otros fármacos donadores de óxido nítrico como los bloqueadores de los canales de calcio, con resultados mixtos. Agentes sedantes o tranquilizantes pueden tener un papel en el dolor torácico. Sin embargo, los agentes farmacológicos se encuentran limitados debido a su baja eficacia y los potenciales efectos adversos (2).

TERAPÉUTICA ENDOSCÓPICA

La terapia endoscópica de estos trastornos inició con la dilatación esofágica. Posteriormente, se incluyeron la terapia por inyección de agentes, sobre todo la toxina botulínica, y por último, con la aparición de la miotomía endoscópica per-oral (POEM)

que ha revolucionado el tratamiento de estas patologías. A continuación, desglosamos estas alternativas terapéuticas.

Dilatación neumática. La opción de tratamiento no quirúrgico más efectiva para la acalasia es la dilatación neumática. Para ello, se utiliza un balón de polietileno que se despliega endoscópicamente y se llena con aire para aplicar de 7 a 15 psi a través del esfínter esofágico inferior (EEI) durante 15 a 60 segundos. La fuerza radial provoca una ruptura de la *muscularis propria* del esfínter, disminuyendo la hipertonicidad. Los pacientes se benefician más de un enfoque graduado con diámetros crecientes (3.0-4.0 cm), que puede proporcionar una tasa de respuesta de 90% a los 6 meses y de 44% a los 6 años.

Los predictores de respuesta clínica favorable incluyen edad avanzada (pacientes mayores de 45 años), sexo femenino, esófago estrecho y patrón de acalasia tipo II. Usando este enfoque, muchos pacientes pueden permanecer en remisión de 5 a 10 años.

Toxina botulínica. La toxina botulínica (BTX) puede ser una opción terapéutica alternativa (3). Esta sustancia interfiere con la transmisión neural bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, causando parálisis muscular. Se aplica inyectándola en el esfínter esofágico inferior (EEI) y se ha utilizado durante años para tratar la acalasia.

En un metanálisis publicado por Cochrane, se concluyó que la inyección de BTX es más segura que la dilatación con balón neumático en la acalasia. Sin embargo, esta modalidad de tratamiento generalmente se limita a pacientes de mayor edad o con un alto riesgo quirúrgico debido a la eficacia a corto plazo (2).

El tratamiento con BTX puede ayudar a aliviar los síntomas en pacientes con trastornos de motilidad esofágica espástica e hipercontráctil. A pesar de que se sabe que BTX tiene un efecto temporal, nuestros resultados indican que este efecto puede durar más de 6 meses en aproximadamente 60% de los casos, ya que el efecto de BTX puede ser más prolongado en el músculo liso que en el esquelético.

El riesgo de perforación es mayor tanto en la dilatación neumática como en la miotomía, 2-5.2% y 0.37%, respectivamente. Aunque la terapia con BTX no está libre de efectos secundarios, sigue siendo la opción más segura para los pacientes con acalasia de alto riesgo, y los beneficios superan los riesgos. La aplicación de BTX muestra una alta tasa de remisión (75-90%) de los pacientes después de 6 meses.

Sin embargo, más de 50% de los pacientes requiere tratamiento repetido en 6-24 meses (2).

Miotomía endoscópica *per-oral* (POEM). Es el avance más reciente en el tratamiento de la acalasia. Este método se describió por primera vez en la década de 1980, pero fue sometido a una extensa revisión y desarrollo. Finalmente, en la década de 2000, fue estandarizada y se concibió como una terapéutica eficaz y segura para los pacientes con acalasia. En la actualidad, más de 5,000 pacientes se han sometido al procedimiento (4).

La POEM ha demostrado ser una terapia eficaz para la acalasia y los desórdenes esofágicos espásticos. Sus indicaciones se han ampliado para incluir la falla de terapias previas, tales como inyección de toxina botulínica, dilatación neumática, miotomía de Heller, e incluso el fracaso de POEM previo (5).

Desde una perspectiva de procedimiento, el POEM ofrece la capacidad de adaptar la longitud y la posición de la miotomía de acuerdo con las características específicas de los pacientes. Ésta se realiza creando un túnel submucoso en el esófago de aproximadamente 10 cm, proximal a la unión gastroesofágica, y una miotomía de capas musculares circulares que se extiende distalmente a 2 cm hacia el cardias.

En el estudio reciente, un total de 1,826 pacientes se sometieron a POEM en 12 centros de referencia durante un periodo de 6 años: 137 pacientes experimentaron un total de 156 efectos adversos con una prevalencia general de 7.5%. Los efectos adversos leves, moderados y severos tuvieron una frecuencia de 6.4% (n=116), 1.7% (n=31) y 0.5% (n=9), respectivamente. El evento adverso más común fue una mucosotomía inadvertida. La conclusión de este gran estudio multicéntrico que evaluó exhaustivamente la seguridad del POEM lo sugiere como un procedimiento relativamente seguro cuando lo realizan expertos en centros terciarios con una prevalencia global de efectos adversos de 7.5%. Los efectos adversos severos son raros, con una prevalencia de 0.5%. Un esófago de tipo sigmoide, la experiencia del endoscopista, el uso de una cuchilla de punta triangular y el uso de una corriente electroquirúrgica diferente de la coagulación por aspersión pueden considerarse factores predictivos asociados con la aparición de eventos adversos (5).

Las complicaciones mayores de POEM son raras, pero incluyen sangrado, neumotórax, derrame pleural y perforación transmural. Se relacionan principalmente a las características del paciente y, como se comentó anteriormente, con la experiencia del endoscopista (6).

La discusión actual es conocer cuál es el mejor paciente para tratamiento endoscópico y a quién recomendar el tratamiento quirúrgico, ya que la miotomía de Heller continúa siendo el “estándar de oro” para el tratamiento de la acalasia en pacientes jóvenes. La POEM se encuentra limitada a muy pocos centros en nuestro país, y aunque es una terapéutica que llegó para quedarse, se deberá ampliar la cobertura de este tipo de tratamientos a nivel nacional.

CONCLUSIONES

Los trastornos espásticos del esófago son entidades bien definidas y para establecer su diagnóstico preciso se requiere de la evaluación en centros especializados donde se cuente con endoscopia y manometría de alta definición. El tratamiento debe ser consensado y referido a centros de concentración. Se debe recordar que la POEM se encuentra limitada a acalasia tipo III.

REFERENCIAS

1. Roman S, Kahrilas PJ. Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:27-43.
2. Marjoux S, Brochard C, Roman S. Botulinum toxin injection for hypercontractile or spastic esophageal motility disorders: may high-resolution manometry help to select cases? *Dis Esophagus* 2015;28:735-41.
3. Leal-Valdivieso C, Serra J. Espasmo esofagico. *GH Continuada* 2010;9:281-284
4. Patel DA, Lappas BM, Vaezi MF. An Overview of achalasia and Its subtypes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017;13:411-421.
5. 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.
6. von Rahden BHA, Filser J, Al-Nasser M, Germer CT. Operative therapie bei achalasia – endoskopisch oder laparoskopisch? *Der Chirurg* 2017;88:204–210.

AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cómo se inicia el abordaje diagnóstico de los trastornos espásticos esofágicos, con presencia de disfagia?
 - Manometría esofágica de estado sólido
 - Manometría esofágica de alta definición
 - Esofagograma
 - Endoscopia superior
 - Prueba terapéutica con IBP
- ¿Cuándo se describió el POEM y cuál es su indicación principal?
 - 1999, tratamiento de estenosis pilórica
 - 2005, tratamiento de espasmo esofágico difuso
 - 2009, tratamiento de la acalasia tipo I
 - 2010, tratamiento de la acalasia tipo III
 - 2015, tratamiento de esófago hipersensible

Respuesta Correcta: Inciso d. Endoscopia superior.

Comentario: para el abordaje diagnóstico de estos pacientes se requiere un examen endoscópico cuando se sospecha de los trastornos espásticos esofágicos, que permita descartar obstrucción mecánica. Las biopsias de esófago también deben realizarse debido a la posible asociación con la esofagitis eosinofílica.

Referencia: Roman S, Kahrilas PJ. Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:27-43.

- En un paciente femenino de 46 años, que acude a consulta por presentar acalasia tipo II, con esofagograma sin dilatación esofágica, ¿qué tratamiento endoscópico recomienda?
 - Dilatación neumática
 - Inyección de toxina botulínica.
 - POEM
 - Miotomía de Heller
 - Dilatación con sondas Savary

Respuesta Correcta: Inciso a. Dilatación neumática.

Comentario: la opción de tratamiento no quirúrgico más efectiva para la acalasia es la dilatación neumática, Los predictores de respuesta clínica favorable incluyen edad avanzada (mayores de 45 años), sexo femenino, esófago estrecho y patrón de acalasia tipo II. Usando este enfoque, muchos pacientes pueden permanecer en remisión de 5 a 10 años.

Referencia: Patel DA, Lappas BM, Vaezi MF. An Overview of achalasia and Its subtypes. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017;13:411-421.

Respuesta Correcta: Inciso d. 2010, tratamiento de la acalasia tipo III.

Comentario: la POEM es el avance más reciente en el tratamiento endoscópico de la acalasia. Este método se describió por primera vez en la década de 1980, pero se sometió a una extensa revisión y desarrollo en 2009. En principio, fue pensada para los pacientes que tenían falla al tratamiento quirúrgico. Recomendamos en acalasia tipo III (forma espástica)

Referencia: Patel DA, Lappas BM, Vaezi MF. An Overview of achalasia and Its subtypes. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017;13:411-421.

- ¿Cuál es el principal efecto adverso a largo plazo de la POEM?
 - Disfagia
 - Hemorragia
 - Dolor torácico
 - Adenocarcinoma
 - Reflujo gastroesofágico

Respuesta Correcta: Inciso e. Reflujo gastroesofágico.

Comentario: la complicación más común después de la POEM es el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico, que ocurre en hasta 44% de los pacientes. Sin embargo, un estudio prospectivo mostró que la mayoría de estos pacientes responde al tratamiento con IBP.

Referencia: Haito-Chavez Y, Inoue H, Beard KW, et al. Comprehensive analysis of adverse events associated with oral endoscopic myotomy in 1826 patients: An international multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1267-1276.

Tratamiento quirúrgico de los trastornos espásticos del esófago

Dr. Armando Melero Vela

Servicio de Cirugía del Hospital General 450
Secretaría de Salud de Durango
Durango, Durango

PUNTOS CLAVE

- Los desórdenes espásticos del esófago son una condición hiperactiva del esófago que se caracterizan por contracciones de propagación anormal o de extremado vigor.
- En el esófago hipercontráctil o de Jackhammer, el espasmo difuso y la acalasia son los más frecuentes y pueden ser tratados mediante cirugía en casos seleccionados.
- La miotomía de Heller puede ser utilizada en el tratamiento del esófago hipercontráctil, en cuyo caso debe ser prolongada y abarcando el esfínter esofágico inferior.
- La miotomía de Heller por vía laparoscópica adicionando un procedimiento antirreflujo es el “gold standard” en el tratamiento de la acalasia.
- La miotomía endoscópica per-oral es un procedimiento promisorio para el tratamiento de la acalasia, pero aún es joven y no ha pasado la prueba del tiempo.

INTRODUCCIÓN

Los desórdenes espásticos del esófago podrían ser considerados como una condición hiperactiva del esófago debido a la presencia de contracciones de propagación anormal (prematuras) o de extremado vigor (1). Desde el advenimiento de la manometría de alta resolución (HRM, por sus siglas en inglés), el diagnóstico de los trastornos espásticos del esófago ha cambiado, eliminando algunas entidades para dar paso a otras nuevas. Tal es el caso del esófago en cascanueces (*Nutcracker*) por el de esófago hipercontráctil o “martillo neumático” (*Jackhammer* [JH]) o el espasmo esofágico difuso que cambió por espasmo esofágico distal. Sin embargo, hay que tener en consideración que dicho

método diagnóstico no está disponible en todos los hospitales, lo que limita su uso (2).

ESÓFAGO DE JACKHAMMER

El esófago de Jackhammer es una patología rara que se presenta en aproximadamente 4% de los casos referidos a los centros de atención terciaria (3). El esófago de Jackhammer, también llamado esófago hipercontráctil, es un trastorno de la motilidad esofágica cuyo diagnóstico recae en la HRM al presentarse contracciones con una contracción distal integral (DCI) >8000 mmHg/seg/cm en más de 20% de las degluciones (4). La sintomatología que se presenta en esta patología es la misma que en otros trastornos espásticos de la motilidad esofágica: regurgitación, pirosis, dolor torácico y disfagia (1, 3).

En pacientes con esófago hipercontráctil, quienes refieren dolor torácico y disfagia, los resultados de la miotomía varían logrando alivio de la disfagia en 80%, pero en caso de dolor torácico solo hubo alivio en 50%. Sin embargo, la recurrencia de los síntomas se reporta en 75%, lo que se sugiere que la miotomía está indicada cuando el síntoma principal es la disfagia (7).

En lo que se refiere al tratamiento quirúrgico del esófago de Jackhammer, Robert Bechara y cols. refieren que la miotomía de Heller no es ampliamente practicada debido a la necesidad de una miotomía más amplia, lo que amerita un abordaje torácico y abdominal. De igual forma, Prieto Ortiz y cols. refieren que la miotomía de Heller no se considera un manejo estándar en los pacientes con hipercontractilidad del esófago (3, 5). En caso de realizarse una miotomía como tratamiento del esófago de Jackhammer, ésta debe ser amplia, de aproximadamente 12 cm,

incluyendo la sección del esfínter esofágico inferior, ya que se ha demostrado la progresión del esófago de JH a acalasia tipo II, lo que da lugar a la recurrencia de los síntomas. Se menciona que una miotomía más larga (20 cm) da lugar a una motilidad esofágica inefectiva y presencia de reflujo gastro esofágico en 50% de los casos después de miotomía esofágica per-oral (POEM) (6).

ESPASMO ESOFÁGICO DISTAL

El espasmo esofágico distal (DES, por sus siglas en inglés) es una patología rara, con una incidencia de menos de 5% en centros de referencia y una prevalencia combinada de 2% cuando se toman en cuenta la acalasia espástica y el esófago de Jackhammer (1, 8).

El DES es secundario a la presencia de contracciones prematuras en el esófago distal que se presentan poco después de la relajación del esfínter esofágico superior. La sintomatología del DES es semejante a la que se presenta en los trastornos espásticos del esófago: disfagia, dolor torácico, regurgitaciones y dificultad para la deglución (8).

Para llegar al diagnóstico de DES, el paciente debe ser sometido a un protocolo de estudio que comprende endoscopia y esofagograma encaminados a descartar patología orgánica. El diagnóstico definitivo se realiza por manometría (HRM), la cual confirma la presencia de contracciones prematuras en el esófago distal (7, 8).

Salvador y cols. (9) realizaron una revisión sobre el abordaje quirúrgico para el tratamiento del DES diagnosticado por manometría, la cual mostró la presencia de contracciones simultáneas en el esófago distal alternando con peristalsis normal. El tratamiento quirúrgico fue superior al tratamiento farmacológico (inhibidores de bomba de protones, nitratos, sildenafil, nifedipine) y endoscópico (toxina botulínica).

En la mayoría de las series que se revisaron se prefirió el abordaje toracoscópico o laparoscópico y la miotomía ampliada con resultados satisfactorios, adicionando (en los casos laparoscópicos) una funduplicatura de preferencia tipo Dor (9).

Ferrero San Román y cols. informaron un caso de espasmo esofágico distal diagnosticado por manometría de alta resolución, el cual fue tratado por medios farmacológicos sin mejoría e igualmente falló a la aplicación de toxina botulínica. Al considerarse un caso refractario, fue sometido a miotomía laparoscópica con funduplicatura de tipo Toupet sin resultados favorables. Posterior a una nueva manometría,

se decidió ampliar la miotomía hasta el cayado de la vena ácigos por vía toracoscópica, logrando al fin una evolución satisfactoria en el postoperatorio (10). Este caso destaca la necesidad de una miotomía larga, de aproximadamente 8 cm, que abarcó hasta el cayado de la vena ácigos, lo cual se dificulta por vía laparoscópica. Este efecto no puede obtenerse en forma adecuada por medio de dilatación neumática.

Hay muy pocas series que informan los resultados de la miotomía de Heller laparoscópica (LHM) en el tratamiento del DES. Una de ellas informó alivio de la disfagia en 16 de 20 pacientes y dolor torácico en 100% de los casos, resultados que no han podido ser reproducidos por otros grupos (11).

ACALASIA

La acalasia tiene una incidencia reportada de 1/100,000 por año y, debido a su cronicidad, su incidencia es de aproximadamente 9-10/100,000 en todo el mundo. La tasa de hospitalización en Estados Unidos de Norteamérica depende de la edad, variando de 0.25/100,000 en menores de 18 años a 37/100,000 en mayores de 85 años.

La sintomatología sigue siendo la misma que se presenta en los trastornos espásticos del esófago: disfagia, regurgitación, dolor torácico, pirosis y pérdida de peso. Debido a que la sintomatología es inespecífica, el protocolo de estudio debe ir encaminado a descartar patología orgánica (por ejemplo: enfermedad por reflujo, neoplasia, estenosis, etc.), antes de pensar en alteración de la motilidad. El tiempo hasta el diagnóstico definitivo tarda años, lo cual es frustrante para el paciente y es una causa de aumento en los costos al sistema de salud (12, 13).

Niebisch y cols. llevaron a cabo un estudio en 527 pacientes con acalasia confirmada, dando por resultado que el diagnóstico se realizó en un promedio de 25 meses. En 94% de los pacientes se realizó al menos una endoscopia superior, en 89% una evaluación radiológica y solamente en 70.4% se practicó manometría. Es decir, que solo en 1 de cada 4 pacientes se realizó estudio manométrico, el cual se considera el "gold standard" para el diagnóstico de acalasia (13).

Es importante que los pacientes en quienes se sospecha una alteración de la motilidad esofágica sean sometidos a un protocolo de estudio que consista en: a) esofagograma; b) endoscopia, y c) manometría. El esofagograma nos muestra la imagen típica que ha acompañado a la acalasia: la "imagen en pico de pájaro" a nivel de la unión esófago gástrica. Además, puede mostrar dilatación del cuerpo esofágico en los casos de acalasia tipo I o espasmo

esofágico en caso de acalasia tipo III. La endoscopia superior puede mostrar las alteraciones de la mucosa esofágica por la presencia de alimentos de larga estadía y falla para impulsar su paso al estómago, pero además permite descartar otras patologías orgánicas. Finalmente, la manometría, la cual se considera el "gold standard" para el diagnóstico de acalasia y definir el tipo de ésta, preconizándose en la actualidad el empleo de la HRM mencionada anteriormente (12).

Al considerarse a la acalasia como una enfermedad autoinmune, no existe un tratamiento curativo y todos van encaminados a disminuir la presión del esfínter esofágico inferior que permitan el paso del alimento al estómago, ya que se han detectado alteraciones estructurales en biopsias del músculo del esófago. En acalasia tipo I y II se ha encontrado disminución de las células intersticiales de Cajal comparadas con los controles, a diferencia del tipo III, en el cual no se encontró dicha alteración. En lo que respecta a la fibrosis, ésta se presentó en los tres tipos de acalasia, pero con mayor frecuencia en la acalasia tipo III (14).

El objetivo del tratamiento de la acalasia es el alivio de los síntomas, tomando en cuenta que no existe un tratamiento específico curativo y que todas las alternativas terapéuticas pueden asociarse a recurrencias sintomáticas.

Los tratamientos que se utilizan en acalasia son: farmacológico (nitratos, bloqueadores de canal de calcio y sildenafil), endoscópico (inyección de toxina botulínica, dilatación neumática y POEM) y quirúrgico (miotomía de Heller por laparoscopia, LHM). En el presente escrito nos referiremos al tratamiento quirúrgico en comparación con otros métodos.

La miotomía del esófago inferior fue introducida por Heller en 1913 como una alternativa a la cardioplastia. En los últimos 100 años la técnica ha evolucionado desde la técnica de Heller que consistía en una doble miotomía (anterior y posterior) a una miotomía anterior única con abordaje por toracotomía inicialmente, después por laparotomía y desde inicios de la década de los noventa por laparoscopia. La presencia de reflujo gastroesofágico postoperatorio obligó a adicionar un procedimiento antirreflujo consistente en una funduplicatura parcial (Dor, Toupet) que se considera el procedimiento estándar por consenso entre los cirujanos (15, 16).

Las ventajas de la LHM con funduplicatura de Dor es que se trata de un procedimiento seguro con una tasa de complicaciones menor de 5%, una mortalidad menor de 0.1% y, aunque la estancia hospitalaria habitual es de 1 a 2 días, hay cirujanos que la realizan en forma ambulatoria. La desventaja es el reflujo que

se presenta aun con la adición de la funduplicatura entre 3 y 42% de los casos, situación que debe ser revisada para excluir el pseudo-reflujo (15).

Existe debate acerca de la mejor técnica antirreflujo que se debe adicionar a la LHM. La técnica de Toupet parece ser la más efectiva, pero la mayoría de los cirujanos muestra preferencia por el Dor, ya que proporciona una protección a la miotomía en caso de reparación de una perforación de la mucosa durante el procedimiento (16).

Ming-Tian Wei y cols. llevaron a cabo un metaanálisis comparando la funduplicatura Dor con otro tipo después de LHM. En 528 pacientes con acalasia se comparó la funduplicatura de Dor vs. otra funduplicatura observando una diferencia significativa a favor de otras técnicas en lo que respecta al reflujo clínico ($p=0.03$) y al reflujo ácido patológico ($p=0.02$). Los autores concluyeron que la funduplicatura de Dor no es el procedimiento óptimo después de LHM por acalasia (17).

Dhyanesh A. Patel y cols., en su revisión, aducen que la LHM provee excelente alivio de los síntomas con una tasa de eficacia que varía de 88 a 95% con seguimiento de 8 a 10 años. En lo que respecta al reflujo postoperatorio, la funduplicatura Dor o Toupet son igual de efectivas para reducir la incidencia de reflujo (de 42.5% a 14.5%) (18).

Uno de los procedimientos con el que se debe comparar la LHM es la dilatación neumática, la cual ha reportado buenos resultados en pacientes seleccionados. Yaghoobi y cols. presentaron un metaanálisis comparando la LHM con la dilatación neumática (ND) en 346 pacientes con acalasia confirmada por manometría, con seguimiento a un año. Sus resultados mostraron una tasa de respuesta acumulativa significativamente más alta con LHM (86% vs. 76%, $p=.02$). Sin embargo, la tasa de reflujo gastroesofágico, la presión del esfínter esofágico inferior y los puntajes de calidad de vida, no presentaron diferencia significativa entre ambos procedimientos. Con los resultados de este estudio, los autores concluyeron que la LHM provee una mayor tasa de respuesta en comparación con la ND luego de un año de seguimiento (19).

Illés y cols. compararon la ND vs. LHM en 749 pacientes (360 en ND y 389 en LHM) tomando como meta primaria la remisión de los síntomas luego de un año de seguimiento y encontraron que la LHM presentó una tasa de éxito significativamente mejor que la DN ($p=0.003$). A todos los pacientes en el brazo de LHM se les adicionó una funduplicatura parcial (Dor o Toupet), sin embargo, la prevalencia de reflujo en ambos brazos no presentó diferencia

estadística. Los autores concluyeron que la LHM es superior a la dilatación neumática en el tratamiento de acalasia (20).

En vista del debate que existe sobre la mejor técnica antirreflujo que se debe adicionar a la miotomía de Heller, Renato Salvador y cols. llevaron a cabo un estudio para evaluar la verdadera incidencia del reflujo después de Heller-Dor en el tratamiento de acalasia: 463 pacientes fueron evaluados en el postoperatorio a los 2, 6 y 12 meses y luego cada 2 años, mediante endoscopia, manometría y pH-metría. Sus resultados fueron positivos en 88.9% de los casos luego de un seguimiento promedio de 49 meses (rango 19-97 meses). La pH-metría fue normal en 423 pacientes (91.4%) y solamente en 40 enfermos (8.6%) hubo una exposición patológica al ácido. Los autores concluyeron que después de la miotomía de Heller con funduplicatura de Dor realizada por cirujanos experimentados, la incidencia de reflujo fue muy baja (21).

Un dato interesante fue presentado por Fumiaki Yano y cols., quienes afirmaron que poco se sabe acerca de la curva de aprendizaje para realizar la técnica de LHM con funduplicatura de Dor. Se considera que para completar la curva de aprendizaje de este procedimiento es necesario reunir tres condiciones: a) el tiempo quirúrgico debe ser menor a 165 minutos; b) no haber pérdida de sangre, y c) no haber complicaciones intraoperatorias. Finalmente, identificaron el valor de corte en 16 procedimientos (22).

En adición al puntaje de síntomas, la percepción sobre la calidad de vida de los pacientes sometidos a cirugía por acalasia ha sido poco estudiada, lo que ha dado paso a la controversia sobre el mejor tratamiento para esta patología. Emanuele Asti y cols., en una revisión retrospectiva de 118 pacientes tratados con LHM-Dor, con una media de seguimiento de 40 meses, encontraron que la proporción de pacientes con puntaje de Eckardt II-III disminuyó de 94.9% a 13% ($p < .001$). El promedio de puntaje de Eckardt disminuyó de 6.9 a 1.7 ($p < .001$). La media del reflujo gastro esofágico relacionado con la salud y calidad de vida disminuyó de 13.9 a 5.5 de acuerdo con la forma corta 36 puntos. En conclusión, la calidad de vida evaluada con instrumentos validados apunta hacia una mejoría después de LHM-Dor (23).

La estrategia para el manejo óptimo del paciente de edad avanzada permanece indefinida, ya que es probable que estos pacientes sean enviados con mayor frecuencia a tratamiento endoscópico (ND) debido a la percepción de un aumento en el riesgo quirúrgico. Las ventajas de la miotomía quirúrgica en el anciano sobre la ND son: i) el riesgo de perforación de la mucosa durante la cirugía es mejor controlada

que después de ND, y ii) la mayor eficacia del abordaje quirúrgico donde sólo un procedimiento es requerido, mientras que en la ND a menudo se requiere tratamiento repetido para el alivio prolongado de los síntomas (24).

Marco G. Patti y Piero M. Fisichela, en su estudio sobre controversias en el manejo de la acalasia, refieren que la LHM es el "gold standard" para el tratamiento de este trastorno, ya que se asocia a mínimo dolor postoperatorio, corta estancia y rápido retorno a las actividades normales, los síntomas mejoran en 90%-95% de los casos luego de 5 años y 80 a 90% luego de 10 años. Los incrementos en la edad y en el diámetro del esófago no se asocian a mal pronóstico. Hay evidencia de que los resultados de la LHM son menos efectivos en pacientes que han sido sometidos previamente a dilataciones neumáticas, debido a la fibrosis que se presenta a nivel de la unión esófago gástrica (25).

Hay pacientes que se refieren insatisfechos luego de haber sido sometidos a LHM y se ha observado que dichos pacientes presentan ciertos rasgos que son importantes tener en consideración al intentar someterlos al procedimiento. Alexander Rosemurgy y cols. estudiaron 647 pacientes intervenidos quirúrgicamente de LHM y encontraron 50 que se reportaron insatisfechos. Al llevar a cabo una comparación entre los pacientes satisfechos con los insatisfechos, encontraron que estos últimos tenían antecedentes de haber sido sometidos a operaciones abdominales con mayor frecuencia (46% vs. 27%, $p = 0.01$) y tuvieron miotomías previas (14% vs. 5%, $p = 0.02$). A más pacientes insatisfechos se les realizó diverticulectomías (14% vs. 5%, $p = 0.03$) y, comparado con los pacientes satisfechos, los insatisfechos presentaron mayor frecuencia y severidad de los síntomas después de la miotomía (26).

La miotomía asistida por robot (RAHM) ha ganado popularidad en la última década siendo igual de eficaz que la LHM, pero con menor tasa de perforación de mucosa esofágica. Por tanto, es posible que más número de miotomías sean asistidas por robot en un futuro, aunque por lo pronto, este implemento no está disponible en muchos centros. A la fecha no hay estudios comparando RAHM con el POEM. La comparación de dos técnicas diferentes en seguridad, eficacia, durabilidad de respuesta y costo-efectividad es definitiva para decidir aplicar una técnica sobre otra. Si la seguridad y eficacia son comparables, el costo-eficiencia desempeña un papel importante en la decisión. Al parecer, el POEM pudiera ser más conveniente en el tema costo-efectivo que el RAHM, ya que requiere menos estancia hospitalaria y no requiere el uso de quirófano.

Otro hecho importante a considerar es que la acalasia es un padecimiento crónico y una proporción de casos recurre después del tratamiento inicial. Por tanto, hay que considerar el costo asociado con el tratamiento de la recurrencia de síntomas, así como el manejo de los síntomas de reflujo. Así, la LHM continúa siendo el “*gold standard*” para el tratamiento de la Acalasia (27).

En 2008 hizo su aparición una nueva técnica denominada miotomía esofágica per-oral (POEM, por sus siglas en inglés) que se ha realizado con éxito en varios centros, compitiendo con la LHM en el tratamiento de la acalasia. De tal manera que ya empiezan a aparecer trabajos comparando las dos técnicas. La decisión se centra en dos puntos importantes: 1. La curva del tiempo, ya que, por ser el POEM una técnica joven, aun no logra rebasar a la LHM considerando que la mayoría de los trabajos sobre POEM son a corto y mediano plazos; 2. La incidencia de reflujo gastro-esofágico secundario, ya que en la técnica POEM no se realiza ningún procedimiento antirreflujo y la incidencia de éste es reportada hasta en 50 por ciento.

Sin embargo, se debe considerar que cada una de las técnicas debe tomar su lugar de acuerdo con la patología de que se trate. Por ejemplo, el POEM se puede considerar superior a la LHM en el trata-

miento de la acalasia tipo III por la necesidad de una miotomía más larga, lo cual es más difícil por laparoscopia (28). Schlottmann y cols. realizaron una revisión sistemática y metanálisis comparando la LHM (5,834 pacientes) con el POEM (1,958 pacientes). El promedio de seguimiento fue mayor para LHM (41.5 vs. 16.2 meses $p < 0.0001$), el mejoramiento de la disfagia a los 12 meses fue de 93.5% para POEM y 90% para LHM ($p = 0.01$) y a 24 meses fue de 92.7% para POEM y 90% para LHM ($p = 0.01$). Los síntomas de reflujo se presentaron con mayor probabilidad en los pacientes sometidos a POEM (OR 1.69, 95% IC 1.33-2.14, $p < 0.0001$), así como el reflujo evidenciado por esofagitis erosiva (OR 9.31, 95% IC 4.71-18.85 $p < 0.0001$) y reflujo evidenciado por pH-metría (OR 4.30, 95% IC 2.96-6.27, $p < 0.0001$). Los autores concluyeron que los resultados a corto plazo muestran que el POEM es más efectivo para aliviar la disfagia, pero se asocia con muy alta incidencia de reflujo patológico (29). Con la evidencia mostrada en el presente trabajo, no se puede afirmar que la LHM haya sido desplazada por el POEM como el “*gold standard*” para el tratamiento de los desórdenes espásticos del esófago y que deberá valorarse con el tiempo la necesidad de tratamiento quirúrgico para el reflujo patológico después de miotomía esofágica per-oral.

REFERENCIAS

1. Roman S, Kahrilas PJ. Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:27-43.
2. Schlottmann F, Patti MG. Primary esophageal motility disorders: Beyond achalasia. *Int J Mol Sci* 2017;18:E1399.
3. Bechara R, Ikeda H, Inoue H. Peroral endoscopic myotomy for Jackhammer esophagus: To cut or not to cut the lower esophageal sphincter. *Endoscopy International Open* 2016;4:E585-E588.
4. Martín-Domínguez V, Perez-Fernandez MT, Marinero A et al. Hypercontractile esophagus: Clinical context and motor findings in high resolution manometry. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:274-279.
5. Prieto-Ortiz RG, Gómez-Venegas AA, Hani de Ardila AC. Esófago en martillo neumático (Jackhammer), serie de casos y revisión del tema. *Rev. Col. Gastroenterol.* 2016;31:253-261.
6. Abdallah J, Fass R. Progression of Jackhammer esophagus to type II achalasia. *J. Neurogastroenterol. Motil* 2016;22:153-156.
7. Schlottmann F, Shaheen NJ, Madanick RD et al. The role of Heller myotomy and POEM for nonachalasia motility disorders. *Dis Esophagus* 2017;30:1-5.
8. Pérez-Lasala J, Mañas-Gallardo N. Espasmo esofágico. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:425.
9. Salvador R, Constantini M, Rizzetto C et al. Diffuse esophageal spasm: The surgical approach. *Dis Esophagus* 2012;25:311-318.
10. Ferrero-San Román C, Posada González M, Gerogiev-Hristov T et al. Espasmo esofágico distal: Miotomía con abordaje laparoscópico y toracoscópico. *Cir Esp* 2014;92:1059.
11. Estremera-Arévalo F, Albénis E, Rullán M et al. Efficacy of peroral endoscopic myotomy compared with other invasive treatment option for the different esophageal motor disorders. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109:578-586.

12. Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia. A systematic Review. JAMA. 2015;313:1841-1852.
13. Niebisch S, Hadzijusufovic E, Mehdorn M et al. Achalasia-an unnecessary long way to diagnosis. Dis Esophagus 2017;30:1-6.
14. Nakajima N, Sato H, Takahashi K et al. Muscle layer histopathology and manometry pattern of primary esophageal motility disorders including achalasia. Neurogastroenterol Motil 2017;29. doi: 10.1111/nmo.12968.
15. Herbella FA, Moura EG, Patti MG. Achalasia 2016: Treatment alternatives. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2017;27:6-11.
16. Tsuboi K, Omura N, Yano F et al. Data analyses and perspectives on laparoscopic surgery for esophageal achalasia. World J Gastroenterol. 2015;21:10830-10839.
17. Wei MT, He YZ, Deng XB et al. Is Dor Fundoplication optimum after laparoscopic Heller myotomy for achalasia? A meta-analysis. World J Gastroenterol 2013;19:7804-7812.
18. Patel DA, Lappas BM, Vaezi MF. An overview of achalasia and its subtypes. Gastroenterol Hepatol (NY) 2017;13:411-421.
19. Yaghoobi M, Mayrand S, Martel M, Roshan-Afshar I, Bijarchi R, Barkun A. Laparoscopic Heller's myotomy versus pneumatic dilation in the treatment of idiopathic achalasia: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Gastrointest Endosc 2013;78:468-75.
20. Illés A, Farkas N, Hegyi P et al. Is Heller myotomy better than balloon dilation? A meta-analysis. J Gastrointestin Liver Dis 2017;26:121-127.
21. Salvador R, Pesenti E, Gobbi L et al. Postoperative gastroesophageal reflux after laparoscopic Heller-Dor for achalasia: True incidence with an objective evaluation. J Gastrointest Surg 2017;21:17-22.
22. Yano F, Omura N, Tsuboi K et al. Learning curve for laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for achalasia. PLoS One 2017;12:e0180515.
23. Asti E, Sironi A, Lovece A et al. Health-related quality of life after laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for achalasia. Surgery 2017;161:977-983.
24. Markar SR, Zaninotto G. Laparoscopic Heller myotomy for achalasia: Does age of the patient affect the outcome? World J Surg 2015;39:1608-1613.
25. Patti MG, Fsisichella PM. Controversies in management of achalasia. J Gastrointest Surg 2014;18:1705-1709.
26. Rosemurgy A, Downs D, Jadick G et al. Dissatisfaction after laparoscopic Heller myotomy: The truth is easy to swallow. Am J Surg 2017;213:1091-1097.
27. Nabi Z, Ramchandani M, Reddy DN. The choice of myotomy in achalasia cardia: Heller's or per-oral endoscopic myotomy. Saudi J Gastroenterol 2017;23:73-74
28. Patti MG, Andolfi C, Bowers SP, Soper NJ. POEM vs. Laparoscopic Heller myotomy and fundoplication: Which Is now the *gold standard* for treatment of achalasia? J Gastrointest Surg 2017;21:207-214.
29. Schlottmann F, Luckett DJ, Fine J, Shaheen NJ, Patti MG. Laparoscopic Heller myotomy versus per-oral, yotomy (POEM) for achalasia: A systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2017 May 25. doi: 10.1097/SLA.0000000000002311.

AUTOEVALUACIÓN

1. La miotomía en caso de esófago hipercontráctil o de Jackhammer debe ser...
 - a. 8 cm de longitud incluyendo el EEI
 - b. 8 cm sin incluir el EEI
 - c. 12 cm incluyendo el EEI
 - d. 12 cm sin incluir el EEI
 - e. 20 cm incluyendo el EEI

Respuesta correcta: Inciso c. 12 cm incluyendo el EEI

Comentario: la miotomía en caso de esófago de JH debe ser de mayor longitud, ya que la recurrencia es de hasta 75% en caso de realizar una miotomía de Heller tradicional, además debe de incluir el EEI, ya que se ha observado la progresión de esófago hipercontráctil a Acalasia tipo II.

Referencias: Abdallah J, Fass R. Progression of Jackhammer esophagus to type II achalasia. *J. Neurogastroenterol. Motil* 2016;22:153-156.

Schlottmann F, Shaheen NJ, Madanick RD et al. The role of Heller myotomy and POEM for nonachalasia motility disorders. Dis Esophagus 2017;30:1-5.

2. ¿Cuál es la incidencia anual de acalasia?
 - a. 9-10/100,000
 - b. 1/100,000
 - c. 0.25/100,000
 - d. 5/100,000
 - e. 37/100,000

Respuesta correcta: Inciso b. 1/100,000

Comentario: la incidencia anual reportada de acalasia es de 1/100,000 y debido a su cronicidad la prevalencia es de 9-10/100,000.

Referencias: Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia. A systematic Review. *JAMA*. 2015;313:1841-1852.

Niebisch S, Hadzijušufovic E, Mehdorn M et al. Achalasia-an unnecessary long way to diagnosis. *Dis Esophagus* 2017;30:1-6.

3. ¿Cuál es la mejor técnica antirreflujo para adicionar a la miotomía de Heller?
 - a. Toupet
 - b. Dor

- c. Nissen
- d. Hill
- e. a y b

Respuesta correcta: Inciso e. a y b

Comentario: aunque existe controversia sobre la mejor técnica a adicionar a la miotomía de Heller, la mayoría de los cirujanos prefiere la técnica de Dor, ya que cubre la zona de la miotomía y tiene efecto protector en caso de reparación de una perforación, sin embargo, hay estudios que refieren una efectividad comparable de las técnicas Dor y Toupet. La técnica de Nissen se considera no indicada en acalasia por la ausencia de peristalsis esofágica, lo que aumenta la recurrencia de disfagia.

Referencia: Patel DA, Lappas BM, Vaezi MF. An overview of achalasia and its subtypes. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017;13:411-421.

4. En la actualidad, ¿cuál es el “gold standard” para el tratamiento de acalasia?
 - a. Miotomía de Heller/Dor laparoscópica
 - b. POEM
 - c. Tratamiento farmacológico
 - d. Dilatación neumática

Respuesta correcta: Inciso a. Miotomía de Heller/Dor laparoscópica

Comentario: en la actualidad, el LHD continúa siendo el “gold standard”, ya que ha demostrado buenos resultados a largo plazo con efectividad mayor a 85% a 10 años y con una frecuencia de reflujo que varía entre 8 a 14% de acuerdo con varias series. La dilatación neumática se reserva para aquellos pacientes con alto riesgo para cirugía, teniendo el inconveniente de la recurrencia y la necesidad de repetir el procedimiento, con los riesgos inherentes a éste, como es la perforación. En cuanto al POEM, al tratarse de una técnica joven, aún no ha pasado la curva del tiempo y la frecuencia de reflujo es reportada mayor a 50% ya que no es posible adicionar un procedimiento antirreflujo.

Referencias: Nabi Z, Ramchandani M, Reddy DN. The choice of myotomy in achalasia cardia: Heller’s or per-oral endoscopic myotomy. *Saudi J Gastroenterol* 2017;23:73-74.

Patti MG, Andolfi C, Bowers SP, Soper NJ. POEM vs. Laparoscopic Heller myotomy and fundoplication: Which Is now the *gold standard* for treatment of achalasia? J Gastrointest Surg 2017;21:207-214.

Tratamiento de los Trastornos Espásticos Esofágicos (TEE) ¿Endoscópico o quirúrgico?: el balance

Dr. Octavio Gómez Escudero

Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Gastrointestinal
Hospital Ángeles Puebla
Puebla, Puebla

PUNTOS CLAVE

- Existen tres TEE: acalasia espástica o tipo III, esófago hipercontráctil tipo “jackhammer”, y espasmo esofágico distal.
- El tratamiento farmacológico es limitado, las opciones endoscópicas son escleroterapia, inyección de toxina botulínica, dilatación neumática, y POEM, y el tratamiento quirúrgico es miotomía de Heller o longitudinal dependiendo del padecimiento.
- En acalasia tipo III, la tasa de respuesta con cualquier tratamiento es de 66%, la respuesta con POEM es mayor a 90%, con miotomía entre 70-86%, y con dilatación entre 0-40 por ciento.
- El esófago hipercontráctil tiene la menor tasa de respuesta de los TEE, siendo superior el tratamiento endoscópico (botox 50-71%, dilatación 50-80%, POEM 70-72%), ya que no hay estudios con MLE de acuerdo con la clasificación actual.
- La mejor opción de tratamiento en EED es POEM (mejoría 87-100%), *versus* MLE (80%).

INTRODUCCIÓN

La manometría de alta resolución (MAR) ha permitido redefinir a los trastornos motores del esófago (TME) en general, y a los trastornos espásticos del esófago (TEE) en particular. Históricamente, los TME se definían mediante manometría convencional como anomalías en la coordinación peristáltica esofágica, y de la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI), que podían estar asociados a dolor retroesternal o disfagia (1), y las opciones terapéuticas, a excepción de acalasia, eran pocas y la evidencia escasa. El desarrollo del equipo de manometría multisensor y de la topografía de presiones esofágicas (TPE) (2), con la introducción de nuevas

variables ha permitido entender mejor la fisiopatología de estos trastornos, y eliminar anomalías manométricas que pueden observarse en población asintomática. La clasificación de Chicago para TME, actualmente en su tercera versión (Chicago v.3.0), categoriza estos trastornos de manera jerárquica, y sirve como base para ofrecer la mejor opción terapéutica para cada entidad (3-5). En el presente capítulo se presenta la evidencia de las principales opciones terapéuticas para los trastornos espásticos esofágicos.

¿CUÁLES SON Y CÓMO SE DIAGNOSTICAN LOS TRASTORNOS ESPÁSTICOS DEL ESÓFAGO?

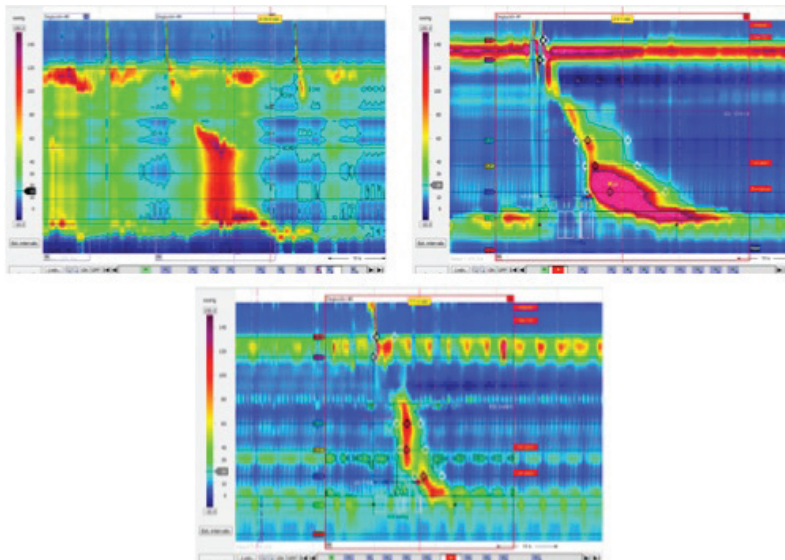
La Clasificación de Chicago v.3.0 divide a los TME en tres grupos: a) desórdenes con obstrucción al tracto de salida esófago gástrica (*v. gr.*, acalasia en sus tres variedades y obstrucción funcional); b) los trastornos mayores de la peristalsis (espasmo esofágico distal (EED), esófago hipercontráctil “tipo Jackhammer” (EHJ) y contractilidad ausente), y; c) los trastornos menores (motilidad inefectiva, y peristalsis fragmentada) (3). Los TEE se definen como un grupo de condiciones hiperactivas del esófago debido a contracciones con propagación anormal (contracciones prematuras), o vigor extremo (5), y son: a) acalasia tipo III, b) EED, y c) EHJ (4).

Esta clasificación se basa en anomalías en el patrón de contracción detectadas mediante MAR y TPE, la cual, a diferencia de la manometría convencional, toma en cuenta combinaciones de variables aisladas como amplitud, velocidad y duración de la contracción peristáltica, para integrar nuevas variables manométricas que permitan evaluar la fisiopatología de estos trastornos. Las de mayor relevancia

en TEE son: IRP (*integrated relaxation pressure*, o presión de relajación integral), la cual es un subrogado de relajación de la unión esófago gástrica (UEG), DCI (distal contractil integral o integral de la contracción distal), que mide la fuerza o vigor

de la contracción esofágica distal, DL (*distal latency* o latencia distal), que evidencia la presencia de contracciones prematuras, y CVF (*contractil front velocity* o velocidad de frente contráctil), que define la ocurrencia de ondas rápidas (3).

Figura 1. Ejemplo de los tres trastornos esofágicos espásticos: Acalasia espástica tipo III (arriba izquierda), esófago hipercontractil tipo "Jackhammer" (arriba izquierda) y Espasmo esofágico distal (abajo en medio)



Espasmo esofágico distal. El EED es un trastorno poco común caracterizado por alteración de la inhibición ganglionar en el esófago distal, lo cual se asocia a contracciones prematuras y regiones de propagación rápida, asociados a una DL reducida (<4.5 s), pero con una relajación normal de la UEG (IRP<15 mmHg).

Acalasia espástica (Tipo III). La acalasia espástica es un trastorno similar al EED, pero con relajación anormal de la UEG (IRP \geq 15 mmHg). En ambas condiciones existe una pérdida de la función neuronal ganglionar inhibitoria, que disminuye el llamado "periodo de quiescencia contráctil" en el músculo liso del esófago inferior.

Esófago hipercontractil tipo Jackhammer (EHJ). El EHJ es una entidad recientemente descrita, antes conocida como "esófago en cascanueces" (EC), que de acuerdo con manometría convencional se definía por la presencia de ondas con una amplitud >180 mmHg, y mediante MAR como una DCI >5000 mmHg.cm.s en las versiones anteriores de la clasificación de Chicago (6). Sin embargo, evidencia reciente demostró que este umbral de vigor peristáltico podía observarse en sujetos sanos, por lo que

se redefinió como "Jackhammer" o "esófago hipercontractil" al observar al menos una contracción con DCI >8000 mmHg.cm.s (7), y renombrando "peristalsis hipertensiva" al esófago en cascanueces.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS TEE

El EHJ es causado por exceso de innervación colinérgica, lo cual ocasiona una asincronía temporal entre las contracciones de las capas circular y longitudinal del esófago. Un hallazgo frecuentemente observado en los TEE es aumento en el grosor de la capa muscular esofágica, medida por ultrasonido endoscópico. Dado que se ha descrito una asociación importante entre EED y EHJ con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en cerca de 40% de los casos (8), y con esofagitis eosinofílica (9), algunos autores han sugerido que el TME es un evento secundario (10), sin embargo, también se ha descrito progresión tanto de EED (14%) como de EHJ (reportes de casos) hacia acalasia (11, 12). El mecanismo principal en acalasia espástica, como se ha mencionado previamente, es una pérdida ganglionar inhibitoria que afecta tanto el cuerpo esofágico como la UEG.

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA TRASTORNOS ESPÁSTICOS DEL ESÓFAGO

La primera estrategia de tratamiento en TEE depende de la presencia o ausencia de obstrucción al tracto de salida de la UEG. Si ésta se encuentra alterada, el tratamiento inicial debe ser resolverla. Si no existe obstrucción, el tratamiento debe estar encaminado a reducir el vigor de la peristalsis esofágica (5).

Tratamiento farmacológico

Los relajantes de músculo liso, como los nitratos, los bloqueadores del calcio (BC) como nifedipina, diltiazem, aceite de menta, y los inhibidores de 5-fosfodiesterasa (I-5F) han sido ensayados en acalasia y otros TME. Los nitratos aumentan la concentración de óxido nítrico en las células musculares, aumentando los niveles de GMP cíclico, lo cual resulta en relajación. Los BC reducen el calcio intracelular que se requiere para la contracción, y los I-5F (v. gr., sildenafil, tadalafil) bloquean la degradación de óxido nítrico (NO), lo cual resulta en una relajación muscular prolongada (4, 5, 13-16).

Tratamiento endoscópico

Existen tres opciones de tratamiento endoscópico: 1. Inyección de sustancias esclerosantes o de toxina botulínica en la UEG, 2. Dilatación neumática endoscópica (DNE), y 3. POEM (abreviatura en inglés para "Peroral endoscopic myotomy" o "miotomía endoscópica por vía oral").

Inyección endoscópica de botox. La toxina botulínica (BoTox) es un potente inhibidor de la liberación neuronal de acetilcolina, que actúa inhibiendo la contracción del EEI mediada por las terminaciones colinérgicas, lo cual resulta en disminución de la presión de éste. Durante una sesión se inyectan en general entre 80-100 UI (unidades internacionales) de botox a nivel del EEI usando una aguja de escleroterapia, con posibilidad de repetir otra sesión un mes después. En TEE la inyección puede realizarse además en el esófago distal o medio (17).

Inyección endoscópica de sustancias esclerosantes. Aunque la mayor evidencia proviene de estudios usando BoTox, se han publicado trabajos con sustancias esclerosantes que provocan necrosis con bajo grado de fibrosis. La evidencia preliminar proviene de estudios en pacientes con várices esofágicas a los cuales se les realizó escleroterapia con polidocanol (PD) o la etanolamina (EO), y en los cuales se evaluó el grado de fibrosis y necrosis, así como el grado de disfagia y riesgo de desarrollar ERGE (18). En esos estudios, el PD se asoció a mayor riesgo

de fibrosis, y la EO a mayor grado de necrosis y por ende menor actividad muscular, así como menor riesgo de recurrencia (18).

Dilatación endoscópica. El objeto de la DNE consiste en romper las fibras musculares del EEI mediante un balón lleno con aire. A través de los años se han utilizado diferentes balones (19, 20). El más utilizado es el Rigiflex® que está disponible en 3 diámetros (3.0, 3.5 y 4.0 cm), y se inserta sobre un endoscópico colocado sobre una guía que atraviesa el EEI, asegurando la posición vía fluoroscopia, posterior a lo cual se infla el balón hasta que la impresión fluoroscópica de la UEG desaparece, lo cual ocurre con 7-15 psi de aire por 15-60 segundos. Actualmente, no existe un consenso real del protocolo de distensión, algunos investigadores sugieren una sola sesión con un dilatador, mientras otros proponen un protocolo gradual durante sesiones subsecuentes (21). La tasa de perforación en centros especializados es de 1.9% (22).

POEM. El concepto de NOTES (*natural orifice transluminal endoscopic surgery*), introducido hace un poco más de una década (23), sentó la pauta para que Inoue y cols. introdujeran el POEM en humanos para tratamiento de acalasia en 2010 (24). Esta técnica consiste en una serie de pasos: 1. Inyección de solución salina con índigo carmín en el espacio submucoso anterior o posterior, 2. Incisión longitudinal de 2 cm y tunelización mediante disección submucosa en modo de coagulación con spray y coagulación de vasos grandes, 3. Disección de la capa muscular circular desde 2-3 cm distal a la entrada hasta 2-3 cm en el cardias, reconociendo la UEG (segmento estrecho de luz esofágica y cambio de patrón vascular), y 4. Cierre de la mucosa con clips hemostáticos después de aplicar con spray antibióticos dentro del túnel (25). El riesgo de desarrollar ERGE es mayor a 30%, alcanzando en algunas series hasta 50% (5, 14, 16, 26).

Tratamiento quirúrgico

Por muchos años, el tratamiento estándar de acalasia ha sido la miotomía tipo Heller por vía laparoscópica (MHL), durante la cual se cortan las fibras musculares circulares del EEI sin interrupción de la mucosa, 4-5 cm proximal a 2-3 cm distal a éste. Para evitar reflujo gastroesofágico, se realiza una funduplicatura parcial, la cual disminuye este riesgo de 30% a 10% (22, 27, 28).

EVIDENCIA ACTUAL DE ÉXITO DE CADA TIPO DE TRATAMIENTO

Realizar una comparación de efectividad del tratamiento endoscópico *versus* quirúrgico en acalasia y TEE es difícil debido a varios factores: *a*) en primer lugar, la evidencia actual sugiere que la efectividad de uno u otro tratamiento depende del subtipo de acalasia clasificado mediante MAR, la cual no estaba disponible en muchos estudios no recientes (29); *b*) los criterios diagnósticos de los TEE han cambiado con esta nueva metodología, haciéndolos más rígidos, por lo que al diagnosticarlos mediante manometría convencional podía tratarse únicamente de manifestaciones manométricas sin consecuencias clínicas, y no de un TEE como tal; *c*) los desenlaces analizados por los diferentes grupos de investigadores difieren de acuerdo con el estudio (cuestionarios de síntomas, escala de Eckardt, hallazgos radiológicos, hallazgos manométricos por manometría con-

convencional o por MAR); *d*) recientemente, ha surgido evidencia preliminar de la utilidad de una nueva técnica, llamada planimetría de impedancia (Endo-FLIP o *functional lumen imaging probe*), un estudio que ayuda a medir la capacidad de distensibilidad esofágica y de la UEG, y cuyos resultados pueden predecir respuesta a tratamiento (30); *e*) las técnicas de tratamiento endoscópico tradicionales (escleroterapia, BoTox o DN) no están estandarizadas, y las emergentes (POEM) no se encuentran disponibles de manera global, o bien, se encuentran aún en curva de aprendizaje, y *f*) Algunas series incluyen pacientes que han sido tratados con diferentes terapias secuenciales, considerándose “falla a tratamiento” sesiones repetidas de tratamiento endoscópico (31). El resumen de la evidencia de cada tratamiento en cada TEE se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de evidencia de mejoría con cada tratamiento en cada EED

TEE	Primera línea	Segunda línea	Tercera línea	Cuarta línea
Acalasia tipo III	POEM	MHL	DNE	BoTox
EHJ "Jackhammer"	POEM	DNE	BoTox	MHL
EED	POEM	MLE	DNE	BoTox

ACALASIA TIPO III: ¿TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO O QUIRÚRGICO?

De forma general, la tasa de éxito de cualquier tratamiento en acalasia es de 88%, y al dividirse de acuerdo con el subtipo manométrico, es de 81% en tipo I, 96% en tipo II, y 66% en tipo III (29), es decir, el tipo III, también llamada “acalasia espástica”, o antes llamada “vigorosa”, es la forma más difícil de tratar, particularmente cuando el síntoma predominante es dolor torácico. La evidencia de eficacia de los tratamientos endoscópicos en acalasia tipo III con inyección de sustancias esclerosantes como PD o EO es escasa, o no incluye evaluación de subtipos por MAR, y por ende, no se puede evaluar su efecto en acalasia tipo III (18). La inyección de BoTox ha sido evaluada en pacientes con acalasia que no son candidatos a otro tratamiento debido a alto riesgo quirúrgico, con tasas de respuesta de 80-90% a 1 mes, 53-54% a 1 año, y <5% a 2 años (32). Al compararse

contra DE y MHL, BoTox es inferior a ambas terapias (16), y no existen estudios que evalúen BoTox de acuerdo con subtipos manométricos. En un estudio reciente que comparó diferentes TEE, el grupo con acalasia tipo III tuvo el peor desenlace comparada con EED y EHJ (33).

La DNE se ha asociado a remisión clínica en 75-90% de los pacientes, con cerca de 30% de recurrencias durante los siguientes 2-3 años, con tasas de éxito después de dilataciones seriadas de 70-80%, y con tasas de perforación de 2%, siendo los factores predictores de éxito: género femenino, edad >40 años, y una presión del EEI post-dilatación <10 mmHg (5, 16, 19, 22, 32, 34-36). Pandolfino y cols. reportaron como predictor de buena respuesta la presencia de panpresurización esofágica (acalasia tipo II), y de mala respuesta acalasia espástica (tipo

III). En ese estudio, la respuesta clínica fue de 73% en tipo II, 38% en tipo I, y de 0% en tipo III (37). Un estudio posterior reportó tasas de éxito de 63%, 90% y 33% en subtipos I, II y III, respectivamente (38). Por último, un análisis *post hoc* europeo comparativo entre MHL y DNE reportó tasas de éxito de DNE en 85% (tipo I), 100% (tipo II), y 40% (tipo III) (39), es decir, la respuesta en tipo III es consistentemente menor con DNE al compararse con los tipos I y II.

La tercera y más reciente opción de terapia endoscópica es la técnica de POEM, que ha demostrado su eficacia inmediata y a largo plazo en acalasia, con tasas de éxito >90% (22, 24, 25). Dos trabajos han evaluado su utilidad de acuerdo con el subtipo manométrico mediante MAR y la clasificación de Chicago (26, 40). El grupo de Kim y cols. evaluaron 83 casos (11 con tipo III), y encontraron mejoría similar sintomática, y en reducción de presión del EEI y de la IRP (40). El segundo estudio, siguió exclusivamente a 32 pacientes con acalasia tipo III por 24 meses, y encontraron una tasa de éxito de 90.6%, tomando en cuenta las mismas medidas de éxito que el estudio de Kim (26). Un tercer trabajo evaluó POEM en TEE, pero sólo incluyó 2 pacientes con acalasia tipo III, por lo que estos resultados no pueden ser evaluables (41). Finalmente, un metanálisis con 8 estudios observacionales y 179 pacientes con TEE, estableció una tasa ponderada de éxito de 92% para acalasia tipo III (42). La mayoría de expertos sugiere extender la miotomía en acalasia tipo III al menos 16 cm proximales a la UEG, o de acuerdo con los hallazgos manométricos (43).

La MHL se ha asociado a tasas de éxito en general de 90% en acalasia, y de acuerdo con el subtipo manométrico en estudios retrospectivos es de 67-85% en tipo I, 95-100% en tipo II, y de 70-85% en tipo III (16). Un estudio europeo prospectivo reciente aleatorizó 201 pacientes a DNE o MHL, con posibilidad de nueva dilatación a 3 meses, y las tasas de éxito fueron comparables (86% DN, 90% MHL), pero al analizar de acuerdo con el subtipo, la tasa de éxito en acalasia tipo III fue de 86% con MHL, y de sólo 40% en DNE (44). Un análisis *post hoc* de este estudio incluyó 176 pacientes con seguimiento de al menos 2 años, y reportó tasas de éxito globales de 81%, 96% y 66% para acalasia tipo I, II y III, respectivamente, con tasas de éxito superiores para DNE en tipo II (100% vs. 93%, $p < 0.05$), similar para tipo II (81% vs. 85%, $p = ns$), y mayores para MHL en tipo III (86% vs. 40%), aunque la diferencia no fue significativa, probablemente porque la proporción de pacientes con tipo III fue pequeña (10%) (39).

Recientemente, ha surgido evidencia proveniente de varios estudios que comparan los desenlaces terapéuticos en acalasia comparando MHL vs. POEM (39, 40, 45-47). Hoy en día, se cree que POEM es comparable con MHL en términos de efectividad y seguridad, difiriendo sólo en la duración del procedimiento (menor en POEM), y riesgo de ERGE (menor en MHL cuando se realiza una funduplicatura durante el mismo procedimiento) (47). Un estudio reciente comparó ambas técnicas en 74 pacientes con acalasia, encontrando menor tiempo, miotomías más largas, y menos complicaciones en el grupo de POEM (48).

ESÓFAGO HIPERCONTRÁCTIL (EHJ): ¿TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO O QUIRÚRGICO?

Hasta antes de la introducción de la M.A.R., la mayoría de estudios con esófago hipercontráctil incluía al EC como única entidad, la cual se caracteriza por ser una anomalía manométrica que puede observarse en sujetos sanos (1). El EHJ es una entidad sintomática y con diagnósticos manométricos bien definidos, que al ser descrita recientemente, carece de la evidencia que tienen otros TEE como acalasia o EED (3, 4, 6, 49). Algunos investigadores han descrito incluso que existe un subgrupo de pacientes con EHJ que tienen datos manométricos que sugieren obstrucción al flujo de salida esófago gástrico, y que pueden representar el grupo que se beneficie de tratamiento (50).

Se han publicado al menos dos estudios de BoTox para EHJ (33, 51). En el primero de ellos incluyó en su mayoría otros TEE, con sólo 7 casos de EHJ. Seis de los 7 pacientes (86%) tuvieron respuesta sintomática mayor a 2 meses, y 5 (71%) a más de 6 meses. Los autores no encontraron diferencias terapéuticas entre los TEE, a excepción de menor respuesta en acalasia tipo III (33). El segundo estudio incluyó 22 pacientes con disfagia y diagnóstico manométrico de EED o EC, a los cuales se les inyectó BoTox o solución salina en forma cruzada a 2 y 7 cm proximal a la UEG: 50% mejoraron con BoTox a 1 mes vs. 10% con salina. Los autores no reportaron análisis por subgrupo y el diagnóstico se hizo mediante manometría convencional (51). Existe información muy escasa respecto del tratamiento con DNE en EHJ. Se ha reportado en dos trabajos mejoría de dolor torácico en 50% y disfagia en 75-80%, pero con los criterios manométricos anteriores (52, 53). No hay estudios que evalúen MHL en EHJ.

La terapia mejor ensayada en EHJ es POEM. En un principio se publicaron reportes o series de casos con tasas de éxito mayores tanto en dolor como disfagia

cuando el POEM se extendía a través del EEI (54, 55). Un estudio internacional multicéntrico retrospectivo incluyó 10 pacientes con EHJ con una respuesta clínica de 70% (43). En el metanálisis de Khan sobre POEM en diferentes TEE, la tasa ponderada de éxito en EHJ fue 72%, la menor entre los tres TEE (42). En una revisión reciente, se reportó que el alivio global en TEE con POEM es de 97% para disfagia, y 91.5% para dolor torácico, pero al excluir acalasia, la mejoría sintomática para disfagia cae a 70%, y 75% para dolor (41). Los diferentes autores sugieren que EHJ es el TEE más difícil de tratar debido a la hipercontractilidad tan severa, por lo que sugieren realizar estudios posteriores con POEM anterior y posterior.

ESPASMO ESOFÁGICO DISTAL: ¿TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO O QUIRÚRGICO?

Los estudios publicados en la literatura antes de la introducción de los nuevos criterios diagnósticos de EED mostraban resultados conflictivos respecto de la efectividad de tratamiento médico, endoscópico o quirúrgico para esta entidad. Por muchos años se han propuesto medidas dietéticas como abstención de bebidas carbonatadas, frías o calientes, uso de IBP debido a la asociación entre exposición esofágica ácida y desarrollo de espasmos causantes de dolor en pacientes con ERGE (14, 15, 56), así como relajantes de músculo liso y analgésicos viscerales.

En EED, los nitratos mejoran tanto dolor como hallazgos manométricos (prolongación de DL y disminución de la amplitud de contracción), incluso a largo plazo (4 años), aunque la mayor parte son estudios no controlados, y están limitados por efectos secundarios, como náusea, cefalea e hipotensión (57). Existe evidencia de beneficio con BC, tanto con nifedipina como diltiazem, aunque sólo un estudio con nifedipina fue controlado y cruzado (58), y la mayoría de los estudios son de hace muchos años y con los criterios manométricos previos. El aceite de menta probó en un estudio reducir las contracciones simultáneas en EED, pero estos hallazgos no han sido reproducidos. La evidencia preliminar con I-5F ha demostrado mejorar los hallazgos manométricos en reportes de casos o series pequeñas de pacientes con EED, con beneficio sintomático a corto plazo, y al igual que los BC, asociado a efectos secundarios como cefalea y mareo (59). Finalmente, la evidencia con analgésicos viscerales proviene sobre todo de estudios con trazodona, la cual en un estudio controlado obtuvo mejoría sintomática sin cambios manométricos (60).

Dentro de las opciones terapéuticas endoscópicas para EED, la inyección de BoTox representa una opción poco invasiva, aunque la mayor evidencia proviene de estudios no controlados, con técnicas de inyecciones desde el EEI con extensión proximal a intervalos de 1-1.5 cm (61). En el estudio de Marjoux, 6 de 6 pacientes con EED respondieron clínicamente por más de 2 meses, y 4 (60%) a más de 6 meses (33). Miller y cols. reportaron reducción de al menos 50% en el puntaje de dolor de pecho con un seguimiento a 7.3 meses (62). No existe consenso respecto de los sitios de inyección de botox en EHJ o EED, algunos endoscopistas inyectan en varios sitios a lo largo del esófago, lo cual teóricamente puede inducir mejor respuesta, pero también se han descrito complicaciones, incluyendo mediastinitis aguda fatal, por lo que no se debe considerar un procedimiento completamente seguro (63). La DNE es otra opción terapéutica potencial en EED, pero la información es limitada y proviene de series de casos antiguas (64, 65). Irving y cols. reportaron una serie de 20 pacientes con mejoría en 14 después de dilatación con balón, incluyendo una perforación. En la segunda serie, Ebert y cols. reportaron DNE exitosa en 8 de 9 casos tras 1 dilatación (65). Los dilatadores no neumáticos o rígidos tipo Savary no tienen valor en el tratamiento de espasmo esofágico distal.

La tercera y más reciente opción de tratamiento endoscópico es POEM (66), la cual, a diferencia de la practicada en acalasia, debe tener una extensión mayor (16 cm o de acuerdo con la longitud de las ondas anormales medidas mediante MAR), particularmente en los casos de dolor torácico como síntoma principal (5, 25, 43, 66). La mayoría de los estudios han reportado una menor tasa de éxito en EED o EHJ comparado con acalasia tipo III (92 vs 75%) (66). Un trabajo que incluyó 100 pacientes consecutivos entre 2010 y 2013 reportó mejoría de disfagia y dolor torácico en 97% y 91.5%, respectivamente, en TEE, tasa menor que en acalasia (41). Un estudio internacional multicéntrico que incluyó 10 pacientes con EED (10 EHJ y 54 acalasia tipo III), reportó una tasa de éxito de 100% en EED (43). Un metanálisis previamente citado que incluyó 8 estudios observacionales y un total de 179 pacientes con los tres principales TEE, reportó una tasa acumulada de éxito clínico de 87% (78-93%) para POEM en general. Al hacer el sub-análisis de acuerdo con cada TEE, la tasa de éxito fue 92, 88 y 72% para acalasia tipo III, EED y EHJ, respectivamente, con tasa de efectos secundarios específicamente en EED de 14% (42). La tasa de ERGE no es diferente a la observada en POEM para cualquier subtipo de acalasia, pero es

mayor al tratamiento quirúrgico, debido al inconveniente de no poder realizar funduplicatura en el mismo tiempo quirúrgico. Además, al ser un procedimiento relativamente nuevo, no se encuentra disponible en todos los centros, y requiere de una curva de aprendizaje. En nuestro país, algunos centros ya practican este tipo de terapia.

Finalmente, la opción quirúrgica mejor evaluada en EED es la miotomía longitudinal extendida (MLE) a través de toracotomía o toracoscopia (27, 46, 67, 68). Por muchos años, la MHL ha sido una terapia bien establecida para acalasia. Con el mejor entendimiento de los subtipos y la asociación con otros TEE, la MLE tiene el potencial de abarcar toda la zona afectada y resolver los síntomas. Sin embargo, la experiencia en EHJ y EED es menor. Un estudio publicado hace varios años, y con los criterios manométricos anteriores, reportó mejoría de disfagia y dolor torácico en 20 pacientes con EED tratados mediante miotomía extendida y funduplicatura ante-

rior (68). Patti y cols. reportaron mejoría de disfagia y dolor en 86% y 80% de los pacientes con EED tratados mediante MLH (52). Leconte y cols. realizaron MLE y funduplicatura anterior en 20 pacientes, con mejoría significativa en puntajes de dolor y disfagia, sin embargo, la manometría fue convencional con perfusión, y con criterios anteriores, que pudieron haber incluido acalasia tipo III de acuerdo con criterios actuales (68). En la actualidad, no existe un consenso acerca de la técnica estándar de MLE, si debe hacerse por vía torácica o abdominal, la posición y longitud exacta de la miotomía, y la necesidad y tipo de procedimiento antirreflujo a realizar, sin embargo, en forma global, la tasa de éxito es cercana a 80%, superior a la observada en EHJ, pero menor a la reportada en acalasia tipo III (16). No existen estudios que comparen tratamiento endoscópico *versus* quirúrgico en EED. Las recomendaciones de tratamiento en cada TEE se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento para cada TEE

Acalasia tipo III	EHJ tipo "Jackhammer"	EED
Mejoría global 66% (cualquier tratamiento)	Menor tasa de mejoría entre los TEE	BoTox: mejoría 50-60%
Escleroterapia: no evaluación por subtipo M.A.R	BoTox: 50-71%	NDE: 70% (criterios manometría convencional)
BoTox inferior a DNE y MHL	DNE: mejoría dolor (50%), disfagia (75-80%)	POEM: mejoría global (87-100%)
DNE: mejoría 0-40%	POEM: 70-72% (mejoría global)	POEM: mejoría disfagia 77%), dolor (91.5%)
POEM: mejoría 90.6-92%	POEM: mejoría disfagia (70%), dolor (75%)	MLE: mejoría global (80%)
MHL: mejoría 70-86%	MHL: no estudios con nuevos criterios manométricos	MLE: mejoría disfagia (86%), dolor (80%)

REFERENCIAS

1. Richter JE, Castell DO. Diffuse esophageal spasm: a reappraisal. *Ann Intern Med* 1984;100:242-5.
2. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A et al. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2720-30.
3. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:160-74.
4. Roman S, Tutuian R. Esophageal hypertensive peristaltic disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24 (Suppl 1):32-9.
5. Roman S, Kahrilas PJ. Management of Spastic Disorders of the Esophagus. *Gastroenterol Clin N Am* 2013;42:27-43.
6. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ et al. Chicago Classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography (EPT). *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(Suppl 1):57-65.
7. Roman S, Pandolfino JE, Chen J et al. Phenotypes and clinical context of hypercontractility in high resolution pressure topography (EPT): *Am J Gastroenterol* 2012;107:37-45.
8. Borjesson M, Pilhall M, Rolny P et al. Gastroesophageal acid reflux in patients with nutcracker esophagus. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:916-20.
9. Cools-Lartigue J, Chang SY, Mckendy K et al. Pattern of esophageal eosinophilic infiltration in patients with achalasia and response to Heller myotomy and Dor funduplication. *Dis Esophagus* 2012;8:766-75.
10. Crespin OM, Tatum P, Yates B et al. Esophageal hypermotility: cause or effect? *Dis Esophagus* 2016;29:497-502.
11. Huang L, Pimentel M, Rezaie A. Do Jackhammer contractions lead to achalasia? A longitudinal study. *Neurogastroenterol Motil* 2017; e12953.
12. Fontes LH, Herbella FA, Rodriguez TN et al. Progression of diffuse esophageal spasm to achalasia: incidence and predictive factors. *Dis Esophagus* 2013;5:470-4.
13. Roman S, Kahrilas PJ. Distal esophageal spasm. *Dysphagia* 2012;27:115-23.
14. Tutuian R, Castell DO. Review article: oesophageal spasm – diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1393-1402.
15. Grübel C, Borovicka J, Schwizer W et al. Diffuse esophageal spasm. *Am J Gastroenterol* 2008;103:450-7.
16. Zerbib F, Roman S. Current therapeutic options for esophageal motor disorders as defined by the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:451-60.
17. Annese V, Bassotti G, Coccia G et al. A multicenter randomized study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group. Gut* 2000;46:597-600.
18. Moretó M, Ojembarrena E, Barturen A, Casado I. Treatment of Achalasia by injection of sclerosant substances: a long-term report. *Dig Dis Sci* 2013;58:788-96.
19. Frimberger E, Kühner W, Kunert H, Ottenjann R. Results of treatment with the endoscopic dilator in 11 patients with achalasia of the esophagus. *Endoscopy* 1981;13:173-5.
20. Eckardt VF, Aingherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 1992;103:1732-8.
21. Katzka DA, Castell DO. Review article: An analysis of the efficacy, perforation rates and methods used in pneumatic dilation for achalasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:832-9.
22. Moonen AJ, Boeckstaens GE. Management of Achalasia. *Gastroenterol Clin N Am* 2013;42:45-55.
23. Giday SA, Kantaevoy SV, Kalloo AN. Principle and history of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2006;15:373-7.
24. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010;42:265-71.
25. Youn YH, Minami H, Chiu PWY, Park H. Peroral endoscopic myotomy for treating achalasia and esophageal motility disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:14-24.
26. Zhang W, Linghu EQ. Peroral endoscopic myotomy for type III achalasia of Chicago classification: outcomes with a minimum follow-up of 24 months. *J Gastrointest Surg.* 2017;21:785-791.
27. Almansa C, Hinder RA, Smith CD, Achem SR. A comprehensive appraisal of the surgical treatment of diffuse esophageal spasm. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1133-45.

28. Stefanidis D, Richardson W, Farrell TM, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of esophageal achalasia. *Surg Endosc* 2012;26:296-311.
29. Castell DO. Achalasia subtyping directs therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10: 202-3.
30. Ahuja NK, Agnihotri A, Lynch KL et al. Esophageal distensibility measurement: impact on clinical management and procedure length. *Dis Esophagus* 2017;30:1-8.
31. Lopushinsky SR, Urbach DR. Pneumatic dilation and surgical myotomy for achalasia. *JAMA* 2006;296:2227-33.
32. Boeckxstaens GE. Achalasia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:595-608.
33. Marjoux S, Brochard C, Roman S et al. Botulinum toxin injection for hypercontractile or spastic esophageal motility disorders: may high-resolution manometry help to select cases? *Dis Esophagus* 2015;28:735-41.
34. Eckardt VF, Gockel J, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut* 2004;53:629-33.
35. Spiliopoulos S, Sabharwal T, Inchigolo R et al. Fluoroscopically guided balloon dilatation for the treatment of achalasia: long-term outcomes. *Dis Esophagus* 2013;26:2013-18.
36. 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;112:1267-76.
37. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T et al. Achalasia: A new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2008;135:1526-33.
38. Pratap N, Kalapala R, Darisety S, et al. Achalasia cardia subtyping by high-resolution manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:48-53.
39. Rohof WO, Salvador R, Annese V et al. Outcomes of treatment of achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013;144:718-25.
40. Kim WH, Cho JY, Ko WK et al. Comparison of the outcomes of Peroral endoscopic myotomy for achalasia according to manometric subtype. *Gut And Liver* 2017;11:642-7.
41. 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* 2015;19:161-70.
42. Khan MA, Khumbari V, Ngamruengphong 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.
43. Khashab MA, Messallam AA, Omnimaru M et al. International multicenter experience with peroral endoscopic myotomy for the treatment of spastic esophageal disorders refractory with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1170-7.
44. Boeckstaens G, Annese V, des Varannes SB et al. Pneumatic dilation *versus* laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *New Engl J Med* 2011;364:1807-16.
45. Kumbhari V, Tieu A, Onimaru M et al. Peroral endoscopy myotomy vs. laparoscopic Heller myotomy for the treatment of achalasia type III in 75 patients: A multicenter comparative study. *Endosc Int Open* 2015;E195-E201.
46. Schlottmann F, Shaheen NJ, Madanick RD, Patti MG. The role of Heller myotomy and POEM for nonachalasia motility disorders. *Dis Esophagus* 2017;30:1-5.
47. Ihara E, Muta K, Fukaura K, Nakamura K. Diagnosis and treatment strategy for achalasia subtypes and esophagogastric junction outflow obstruction based on high-resolution manometry. *Digestion* 2017;95:29-35.
48. dePascale S, Repici A, Puccetti F et al. Peroral endoscopic myotomy *versus* surgical myotomy for primary achalasia: single center, retrospective analysis of 74 patients. *Dis Esophagus* 2017;30:1-7.
49. Hong YS, Min YW, Rhee PL. Two distinct types of hypercontractile esophagus: classic and spastic jackhammer. *Gut And Liver* 2016;10:859-63.
50. Schupack D, Katzka DA, Geno DM, Ravi K. The clinical significance of esophagogastric junction outflow obstruction and hypercontractile esophagus in high resolution esophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2017;e13105.
51. Vanuytsel T, Bisschops R, Farré R et al. Botulinum toxin reduces dysphagia in patients with nonachalasia primary esophageal motility disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1115-21.

52. Patti MG, Gorodner MV, Galvant C et al. Spectrum of esophageal motility disorders: implications for diagnosis and treatment. *Arch Surg* 2005;140:442-8.
53. Champion JK, Delisle N, Hunt T. Laparoscopic esophagomyotomy with posterior partial fundoplication for primary esophageal motility disorders. *Surg Endosc* 2000;14:764-9.
54. Kandulski A, Fuchs KH, Weigt J, Malfertheiner P. Jackhammer esophagus: high-resolution manometry and therapeutic approach using peroral endoscopic myotomy (POEM). *Dis Esophagus* 2016;29:695-6.
55. Bechara R, Ikeda H, Inoue H. Peroral endoscopic myotomy for Jackhammer esophagus: to cut or not to cut the lower esophageal sphincter. *Endosc Int Open* 2016;4:E585-8.
56. Crozier RE, Glick MB, Gibb SP et al. Acid provoked esophageal spasm as a cause of noncardiac chest pain. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1576-80.
57. Swamy N. Esophageal spasm: clinical and manometric response to nitroglycerine and long acting nitrates. *Gastroenterology* 1977;72:23-7.
58. Nasrallah SM, Tommaso CL, Singleton RT, Backhaus BA. Primary esophageal motor disorders: clinical response to nifedipine. *South Med J* 1985;78:312-5.
59. Fox M, Sweis R, Wong T et al. Sildenafil relieves symptoms and normalizes motility in patients with oesophageal spasms. A report of two cases. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:798-803.
60. Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC et al. Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities. A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1987;92:1027-36.
61. Storr M, Allescher HD, Rosch T et al. Treatment of symptomatic diffuse esophageal spasm by endoscopic injection of botulinum toxin: a prospective study with long-term follow up. *Gastrointest Endosc* 2001;54:754-9.
62. Miller LS, Pallela SV, Parkman HP et al. Treatment of chest pain in patients with noncardiac, nonreflux, nonachalasia spastic esophageal motor disorders using botulinum toxin injection into the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1640-6.
63. van Hoeij, Tack JF, Pandolfino JE et al. Complications of botulinum toxin injections for treatment of esophageal motility disorders. *Dis Esophagus* 2017;30:1-5.
64. Irving JD, Owen WJ, Linsell J, et al. Management of diffuse esophageal spasm with balloon dilatation. *Gastrointest Radiol* 1992;17:189-92.
65. Ebert EC, Ouyang A, Wright SH et al. Pneumatic dilatation in patients with symptomatic diffuse esophageal spasm and lower esophageal dysfunction. *Dig Dis Sci* 1983;28:481-5.
66. Hoppo T, Thakkar SJ, Schumacher LY, et al. A utility of peroral endoscopic myotomy (POEM) across the spectrum of esophageal motility disorders. *Surg Endosc* 2016;30:233-44.
67. Salvador R, Constantini M, Rizetto C, Zaninotto. Diffuse esophageal spasm: the surgical approach. *Dis Esophagus* 2012;25:511-8.
68. Leconte M, Douard R, Gaudric M et al. Functional results after extended myotomy for diffuse oesophageal spasm. *Br J Surg* 2007;94:1113-18.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál trastorno espástico esofágico es el considerado más difícil de tratar?
 - a. Acalasia tipo I
 - b. Acalasia tipo II
 - c. Acalasia tipo III
 - d. Esófago hipercontráctil
 - e. Espasmo esofágico difuso

severa, por los índices de respuesta de cada tratamiento comparado con acalasia espástica y EED, por lo que los expertos sugieren realizar POEM anterior y posterior.

Referencia: 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* 2015;19:161-70.

Respuesta correcta: Inciso d. Esófago hipercontráctil

Comentario: se considera al EHJ como el TEE más difícil de tratar debido a la hipercontractilidad tan

2. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas es la mejor para tratar acalasia espástica?

- a. Inyección de BoTox en todo el esófago cada 10 cm
- b. Miotomía de Heller
- c. Miotomía longitudinal esofágica
- d. Dilatación neumática
- e. POEM

Respuesta correcta: Inciso e. POEM

Comentario: las tasas de respuesta de acalasia tipo III con POEM son superiores a 90%, comparado con 70-86% con miotomía

Referencias: Zerbib F, Roman S. Current therapeutic options for esophageal motor disorders as defined by the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:451-60.

Ihara E, Muta K, Fukaura K, Nakamura K. Diagnosis and treatment strategy for achalasia subtypes and esophagogastric junction outflow obstruction based on high-resolution manometry. *Digestion* 2017;95:29-35.

dePascale S, Repici A, Puccetti F et al. Peroral endoscopic myotomy *versus* surgical myotomy for primary achalasia: single center, retrospective analysis of 74 pacientes. *Dis Esophagus* 2017;30:1-7.

3. ¿Cuáles son las tasas de mejoría en EED con POEM?
- a. 87-100%
 - b. 65-72%
 - c. 50-68%
 - d. 20-46%
 - e. 10-15%

Respuesta correcta: Inciso a. 87-100%

Comentario: POEM es la mejor terapia para EED, con tasas superiores a 85% y alcanzando 100% en una de ellas, que provienen tanto de estudios controlados, metanálisis y análisis *post hoc*.

Referencias: 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* 2015;19:161-70.

Khan MA, Khumbari V, Ngamruengphong 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.

Khashab MA, Messallam AA, Omnimar M et al. International multicenter experience with peroral endoscopic myotomy for the treatment of spastic esophageal disorders refractory with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1170-7.

4. ¿En cuál trastorno espástico la MLE tiene los peores resultados?
- a. Acalasia tipo III
 - b. EED
 - c. Esófago hipercontráctil
 - d. Esófago en cascanueces
 - e. Obstrucción funcional

Respuesta correcta: Inciso c. Esófago hipercontráctil

Comentario: las tasas de mejoría en acalasia tipo III y EED son de 70-86% y 89%, respectivamente, en EHJ no hay estudios con los nuevos criterios manométricos.

Referencias: Zerbib F, Roman S. Current therapeutic options for esophageal motor disorders as defined by the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:451-60.

Boeckstaens G, Annese V, des Varannes SB et al. Pneumatic dilation *versus* laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *New Engl J Med* 2011;364:1807-16.

Patti MG, Gorodner MV, Galvant C et al. Spectrum of esophageal motility disorders: implications for diagnosis and treatment. *Arch Surg* 2005;140:442.
Leconte M, Douard R, Gaudric M et al. Functional results after extended myotomy for diffuse oesophageal spasm. *Br J Surg* 2007;94:1113-18.

La microbiota en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: actualidades en la fisiopatogenia y en el tratamiento

Dra. Rosa María Miranda Cordero¹, Dr. Noé Ayala Haro²

¹Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

^{1,2}Departamento de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMyM
Metepéc, Estado de México

PUNTOS CLAVE

- La colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) forman parte del espectro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Son entidades crónicas, caracterizadas por una respuesta inmune aberrante en sujetos genéticamente susceptibles.
- El sistema inmune intestinal protege al huésped de los patógenos entéricos, pero permanece tolerante a la microbiota generando un estado simbiótico que, cuando se pierde, se denomina disbiosis y puede desencadenar enfermedades inflamatorias.
- Se desconoce la etiología en la EII. Sin embargo, la disbiosis puede incidir en el desarrollo de la enfermedad.
- En los últimos años se han evaluado las terapias de restitución microbiana, a través del uso de probióticos, manipulación dietética o trasplante fecal.
- Un mejor entendimiento de la interacción huésped-microbiota permitirá mejorar el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LA FISIOPATOGENIA DE LA EII

El tracto gastrointestinal es posiblemente el órgano inmune más complejo del cuerpo humano. La mucosa intestinal está continuamente expuesta a una variedad de microbiota comensal y antígenos alimentarios. El intestino debe suprimir la respuesta inmune excesiva a la estimulación de antígenos y utilizar así los sistemas inmunes innatos y adquiridos para mantener la homeostasis intestinal (1).

Las células T reguladoras (Treg) promueven la tolerancia inmune, mientras que la diferenciación de

las células T (Th17 y Th1), provocan la liberación de mediadores de la inflamación y correlaciona con la presencia de *Cytophaga* - *Flavobacter* - *Bacteroidetes* en ratones. La disfunción en la barrera intestinal en EC es consecuencia de la sobre-expresión de claudina 2 (formadora de poros) y disminución de claudina 5 y 8 (las cuales sellan la barrera), provocando uniones interrumpidas y favoreciendo la translocación bacteriana. Las células dendríticas tienen un papel fundamental en la respuesta del huésped, a través de la regulación endocrina, biosíntesis de neurotransmisores y generación de energía. El descubrimiento de los receptores tipo "peaje" (*toll like*) en el sistema inmune innato proporcionó una visión de la teoría de la infección bacteriana en la EII, observando una mayor expresión de los receptores TLR2 y TLR4, en los macrófagos intestinales y células dendríticas (2-4).

En los últimos años, se ha descrito el eje microbiota-cerebro-intestino, a través del cual diferentes microorganismos producen neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico, serotonina, norepinefrina, dopamina, acetilcolina e histamina; estableciendo comunicación a través del nervio vago de manera bidireccional (5).

Se define como microbioma a los genomas de los microorganismos, mientras que la microbiota representa a los microorganismos que habitan un determinado ecosistema.

La microbiota es diversa y dinámica, compuesta por más de 100 trillones de microorganismos y por más de 1,000 especies bacterianas diferentes, principalmente 7 familias: *firmicutes*, *bacteroidetes*, *proteobacteria*, *fusobacteria*, *verrucomicrobia*, *cyanobacteria* y *actinobacteria*, así como otras bacterias productoras de butirato, como el *Faecalibacterium prausnitzii*,

Roseburia intestinalis y *Bacteroides uniformis*, que son miembros clave de la microbiota del adulto. Más de 90% de la microbiota entérica humana está constituida por *firmicutes* y *bacteroidetes* (1, 6).

La microbiota recibe un hábitat rico en nutrientes proveniente del huésped, mientras que confiere una enorme diversidad de genes y funciones metabólicas. En los países en desarrollo, con mayor exposición a helmintos, se ha observado un menor número de enfermedades mediadas por complejos inmunes (2), lo cual sugiere un factor protector. Sin embargo, cuando se presenta un desequilibrio en este estado simbiótico, denominado disbiosis, puede desencadenar ciertas enfermedades inflamatorias (1).

La microbiota se modifica a través del tiempo. Desde el momento del nacimiento, ciertos factores como el parto, cesárea, lactancia materna o uso de fórmulas inciden en la composición de la microbiota y el desarrollo de EII. Un estudio danés demostró que los niños nacidos entre 1973 y 2008 por cesárea, tenían un mayor riesgo de presentar EII. En relación con la dieta, los niños que reciben lactancia materna presentan un mayor número de *actinobacteria* (un factor protector) mientras que los alimentados con fórmulas tienen más *proteobacteria*, incrementando el riesgo de EII. En relación con la edad, es más moldeable y diversa durante la infancia; y disminuye a medida que avanza la edad (7).

Se desconoce si la disbiosis contribuye al desarrollo de la CU o EC, o representa una consecuencia de ésta, lo que es consistente es una disminución en la biodiversidad. La primera observación del papel de la microbiota en la EII proviene de estudios clínicos que demuestran que la derivación fecal mejora los síntomas en la EC y previene la recurrencia post quirúrgica (7, 8).

Los pacientes con EC expresan anticuerpos contra antígenos microbianos como los anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA); los de la proteína C de la membrana de *Escherichia coli* (OmpC) y contra *Pseudomonas fluorescens*. Se han identificado polimorfismos en los genes de oligomerización de nucleótidos 2 (NOD2), los relacionados con la autofagia (ATG16L1) y con la proteína de unión 1X-box (XBP1), que interfieren con la secreción de péptidos antimicrobianos por las células de Paneth, iniciando una respuesta inmune contra lipopolisacáridos bacterianos y disminuyendo la eliminación de enteropatógenos. Imhann y colaboradores identificaron diferencias entre la microbiota de individuos sanos con riesgo genético para EII, presentando una disminución en bacterias productoras de butirato (*Roseburia spp.*).

En la EII, se han identificado defectos en la barrera epitelial, capa de moco, translocación bacteriana, alteraciones en la composición de fosfolípidos y diferencias en la colonización por bacterias como el *Ruminococcus gnavus*, *proteobacteria*, *Actinobacteria*, *bifidobacteria* y *Feacalibacterium prausnitzii*. Asimismo, la secreción de IgA es diferente entre bacterias Gram-negativas como los *Bacteroides* y los Gram positivos como *Lactobacilli* (2, 3).

Otras especies como *Mycobacterium avium* y las subespecies paratuberculosis, ocasionan enterocolitis granulomatosa en modelos experimentales. Por otro lado, la *Escherichia coli* adherente e invasiva se ha aislado en especímenes de íleon en EC (9).

PAPEL DE LA MICROBIOTA EN EL TRATAMIENTO DE LA EII

Antibióticos. Se emplean para tratar complicaciones relacionadas con la EII como fístulas, abscesos y reservoritis. Sin embargo, el tratamiento con antibióticos resulta en cambios marcados en la microbiota que persisten durante periodos prolongados. La diversidad de especies se reduce y puede generar un mayor riesgo de pérdida de barrera e infecciones graves (10).

Probióticos y simbióticos. En modelos animales y estudios *in vitro*, se ha demostrado que varias especies bacterianas protegen al huésped de la inflamación intestinal mediante la regulación de citocinas proinflamatorias o la estimulación de factores antiinflamatorios, sin embargo, el mecanismo de acción de estas bacterias aún no se comprende completamente (10). Los probióticos son microorganismos vivos específicos, mientras que los prebióticos son ingredientes alimenticios no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento bacteriano y/o promueven la actividad de un número limitado de bacterias que benefician al huésped. Cuando ambos, probióticos y prebióticos se combinan, se denominan simbióticos e influyen en la composición de la microbiota intestinal (6). Estudios sobre la composición de la microbiota intestinal han demostrado que los pacientes con EII tienen mayor número de bacterias aeróbicas, como *E. coli* y bacterias anaerobias del género *Bacteroides* y una disminución del número de microorganismos del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que sugiere los posibles beneficios de los probióticos. La mayoría de los ensayos clínicos sobre probióticos utilizan una preparación llamada VSL#3 que contiene 8 cepas (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*,

Bifidobacterium brevis, *Bifidobacterium infantis* y *Streptococcus thermophilus*), determinando que su administración promueve la secreción de IL10, IL1b e inhibe la IL-12, fortalece la integridad de la barrera epitelial al aumentar la expresión de proteínas responsables de la formación de uniones estrechas, y una reducción en la apoptosis. Además, se ha visto un efecto favorable en la inducción y el mantenimiento de la remisión de la CU (11).

Una gran cantidad de cepas probióticas son capaces de producir sustancias antibacterianas, como peróxido de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, ácido láctico y bacteriocinas específicas, así como de desplazar a patógenos de la mucosa compitiendo por sitios de unión en la superficie de la célula epitelial o capa de moco. Pueden mejorar la función de la barrera intestinal y reducir la permeabilidad intestinal para microorganismos intestinales y otros antígenos, a través de la producción y la secreción de diferentes péptidos antimicrobianos por las células epiteliales, tales como defensinas, losozima, lactoferrina o fosfolipasa, maduración de células dendríticas, fortaleciendo la respuesta de las células T reguladoras y secreción de citocinas antiinflamatorias como IL10 (6).

Prebióticos. Estos componentes alimentarios funcionales incluyen oligosacáridos, que se dividen además en fructo-oligosacáridos (oligofruktosa e inulina), galacto-oligosacáridos (lactulosa) y gluco y xiloligosacáridos. Las principales características de los prebióticos son su resistencia a enzimas digestivas, a la vez que son susceptibles a la fermentación de la microbiota del colon. Los oligosacáridos de cadena larga (ej. inulina) y de cadena corta (ej. oligofruktosa) no son digeridos ni absorbidos en el tracto gastrointestinal, sin embargo, experimentan una fermentación a nivel de colon por bacterias anaeróbicas, que metabolizan estos oligosacáridos a ácidos grasos de cadena corta, como acetato, propionato y butirato, y estimulan selectivamente el crecimiento de bifidobacterias, conduciendo a una disminución del pH intraluminal, importante para la prevención de diarrea e inhibición de cepas potencialmente patógenas como el *Clostridium sp.* Asimismo, el aumento en la concentración de ácidos grasos de cadena corta en el intestino, como resultado del consumo de prebióticos, aumenta el crecimiento de bacterias protectoras, mejora la función de la barrera mucosa, aumenta síntesis de moco intestinal, estimula la producción de células T reguladoras y citocinas inmunosupresoras (ej. IL10) y reduce mediadores proinflamatorios (11).

Asimismo, el butirato desempeña un papel trófico como nutriente para los colonocitos y mejora

la reparación del epitelio intestinal lesionado en la EII, además, actúa como agente antiinflamatorio inactivando la vía del factor transcripcional intracelular NfκB (factor de necrosis κβ) atenuando la síntesis de citocinas inflamatorias (6). Los prebióticos también tienen la capacidad de estimular bacterias benéficas como *F. prausnitzii* y la producción de butirato, con propiedades anticarcinogénicas y antiinflamatorias. En un estudio doble ciego, placebo controlado, los fructooligosacáridos no demostraron beneficio clínico en la EC (3). Aún se requieren más ensayos clínicos para apoyar el uso en enfermedad inflamatoria intestinal.

Trasplante de microbiota fecal. El trasplante de microbiota fecal (TMF) se considera un tratamiento potencial para una variedad de enfermedades intestinales y metabólicas. En el trasplante, las heces obtenidas de donantes sanos se introducen como una suspensión en el tracto gastrointestinal de los receptores. En pacientes con *C. difficile*, la administración de heces por sonda nasogástrica o vía rectal es segura y efectiva (12, 13).

Dado que una gran cantidad de hallazgos sugieren un papel fundamental de la microbiota intestinal en la EII, el trasplante fecal ha ganado cada vez más atención en los últimos años (11). En algunos estudios se ha demostrado su seguridad e inclusive la remisión, comparado con placebo (14). Aunque otros estudios no han mostrado diferencias significativas entre los pacientes que recibieron trasplante de donantes sanos o trasplantes de control preparado a partir de sus propias heces (15). En un metaanálisis se revisaron: 41 estudios en CU, 11 en EC, 4 en reservoritis. La remisión clínica se demostró en 36% de los pacientes con CU (201/555), 50.5% (42/83) con EC, y 21.5% (5/23) con reservoritis. Los subanálisis sugieren que la remisión mejora con un mayor número de infusiones de FMT y la administración con enemas. El análisis de la microbiota se realizó en 24 estudios e identificó una mayor diversidad con un cambio al de la microbiota del donador post-TMF.

Las metas en el TMF en la EC son corregir la disbiosis y restaurar la relación entre el huésped y la microbiota. Una revisión sistemática demostró remisión clínica en 60.5%, sin embargo, no hay estudios comparados con placebo. Actualmente, en EC, sólo se recomienda en estudios de investigación (3).

El TMF es usado en la inducción, pero no en el mantenimiento de la EII. Además, aún no se ha establecido el intervalo o dosis, tiempo de recaída, modo de empleo (fresco, congelado, cápsula, por sonda nasoduodenal, enema, infusión por colonoscopia), el riesgo potencial de infecciones y los donadores.

Hasta el momento, la evidencia sugiere que la recaída ocurre de manera invariable. La Asociación Americana de Gastroenterología (American Gastroenterological Association [AGA]), ha creado un registro para recabar los resultados del TMF [<http://www.gastro.org/patient-care/registries-studies/fmt-registry>] (16).

DIETA

El papel de la dieta en la EII está poco estudiado. La dieta FODMAP (bajas en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos, y polioles fermentables) podría disminuir la inflamación intestinal. Sin embargo, también podría disminuir especies benéficas como el

Faecalibacterium prausnitzii. Por otro lado, las dietas veganas alteran la relación entre *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium supp.* y *Enterobacteriaceae*, modificando la microbiota (7).

CONCLUSIONES

La relación simbiótica de los microorganismos comensales con el hospedero es determinante en la regulación del sistema inmune, una interacción inadecuada altera la homeostasis en el intestino, desencadenando enfermedades inflamatorias intestinales y sistémicas.

REFERENCIAS

1. Chen WX, Ren LH, Shi RH. Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:15657-15663.
2. Hold GL, Smith M, Grange C et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014;20:1192-210.
3. Khanna S, Raffals LE. The microbiome in Crohn's disease role in pathogenesis and role of microbiome replacement therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:481-492.
4. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.
5. Eppinga H, Fuhler GM, Peppelenbosch MP et al. Gut microbiota developments with emphasis on inflammatory bowel disease: Report from the gut microbiota for Health World Summit 2016. *Gastroenterology* 2016;151:e1-e4.
6. Orel R, Kamhi T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:11505-11524.
7. Lane ER, Zisman TL, Suskind DL. The microbiota in inflammatory bowel disease: Current and therapeutic insights. *J Inflamm Res* 2017;10:63-73.
8. Raffals LE, Chang EB. Navigating the microbial basis of inflammatory bowel diseases: Seeing the light at the end of the tunnel. *Gut Liver* 2016;10:502-8.
9. Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;140:1720-28.
10. Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The intestinal microbiota in inflammatory bowel disease. *ILAR J* 2015;56:192-204.
11. Wasilewski A, Zielinska M, Storr M et al. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1674-82.
12. Berg D, Clemente JC, Colombel JF. Can inflammatory bowel disease be permanently treated with short-term interventions on the microbiome? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:781-95.
13. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:693-702.
14. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT. Fecal Microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:102-109.
15. Rossen NG, Fuentes S, van del Spek MJ et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110-118.
16. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1180-1199.

AUTOEVALUACIÓN

1. Son antígenos bacterianos expresados en EC:
 - a. p-ANCA
 - b. LKM1
 - c. OmpC
 - d. SPINK 1
 - e. x-ANCA

Respuesta correcta: Inciso c. OmpC

Comentario: los pacientes con EC expresan anticuerpos contra antígenos microbianos como los anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), los de la porina C de la membrana de *Escherichia coli* (OmpC) y contra *Pseudomonas fluorescens*.

Referencia: Khanna S, Raffals LE. The Microbiome in Crohn's Disease Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:481-492.

2. Es indicación para trasplante de microbiota fecal (TFM):
 - a. Reservoritis
 - b. Fístula entero-cutánea
 - c. Colitis microscópica
 - d. Infección recurrente por *Clostridium difficile*
 - e. Mantenimiento en la colitis ulcerativa

Respuesta correcta: Inciso d. Infección recurrente por *Clostridium difficile*

Comentario: la evidencia solo aprueba su uso en pacientes con infección recurrente por *C difficile*. En la CU se indica para inducir la remisión, no en mantenimiento.

Referencia: Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:693-702.

3. Los siguientes factores confieren un menor riesgo para EII:
 - a. Defectos en la barrera de la mucosa y del moco
 - b. Incremento en la translocación bacteriana
 - c. Lactancia materna y parto
 - d. Disminución en Firmicutes y Bacteroidetes
 - e. Disminución en la biodiversidad

Respuesta correcta: Inciso c. Lactancia materna y parto

Comentario: la microbiota se modifica a través del tiempo. La lactancia y el parto son factores protectores para EII.

Referencia: Lane ER, Zisman TL, Suskind DL. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *J Inflamm Res* 2017;10:63-73.

4. ¿Cuál de los siguiente probióticos se asocia a la secreción de IL10, IL1b e inhibe la IL12, fortaleciendo la integridad de la barrera epitelial?
 - a. Bifidobacterium infantis
 - b. Lactobacillus y Bifidobacterium
 - c. VSL#3
 - d. VSL#8
 - e. L. acidophilus

Respuesta correcta: Inciso c. VSL#3

Comentario: VSL#3 es un probiótico que contiene 8 cepas, cuya administración se ha demostrado que promueve la secreción de IL10, IL1b, además de que inhibe a la IL12, asimismo, aumenta la formación de uniones estrechas y reduce la apoptosis.

Referencia: Wasilewski A, Zielinska M, Storr M et al. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1674-82.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el embarazo

Dr. Héctor Manuel Huerta Guerrero

Unidad de Terapia Intensiva de Adultos, Hospital General de Durango
Departamento Enseñanza e Investigación,
Hospital "Dr. Santiago Ramón y Cajal", ISSSTE Durango
Durango, Durango

PUNTOS CLAVE

- El índice de infertilidad en las pacientes con CU y EC en remisión va de 5 a 14%, prácticamente similar al de la población general; en mujeres, la medicación no afecta la fertilidad.
- El principal predictor de la evolución del embarazo es la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción, si existe enfermedad activa en el momento de la concepción, dos terceras partes de las pacientes continúan con actividad y, de éstas, 60 a 70 por ciento puede empeorar.
- En aproximadamente 80% de las mujeres con EII que se embarazan y cuya enfermedad se encuentra en remisión, ésta tiende a permanecer así durante todo el embarazo y en el periodo posparto.
- Muchos de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la EII no están asociados con importantes efectos adversos, con excepción del metrotexate y talidomida, que son teratogénicos y están contraindicados durante el embarazo; el mantenimiento de la remisión de en mujeres embarazadas es una prioridad en estas pacientes.
- La adherencia terapéutica es a menudo pobre, con 30 a 45% de los pacientes que no toman sus medicamentos, debe preverse que una proporción significativa de embarazadas pueden no adherirse a su medicación.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ya sea la enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerativa (CU), es una enfermedad crónica que afecta principalmente a los jóvenes en edad reproductiva y que representa una disyuntiva en la decisión de la vida reproductiva de las pacientes. Las mujeres jóvenes

con EII suelen estar muy preocupadas por su fertilidad, la actividad de su enfermedad durante el embarazo, la transmisión genética de la enfermedad al feto y el efecto de su enfermedad subyacente en el embarazo. Además, las pacientes se sienten intranquilas por el uso de medicamentos para el control de la EII durante el embarazo, temiendo que los medicamentos pueden afectar negativamente al feto. Cuando la enfermedad activa está bajo control, los médicos necesitan informar a las pacientes sobre temas de fertilidad, embarazo, y los aspectos genéticos de la EII. Las pacientes que deseen tener un embarazo necesitan recibir asesoría sobre los resultados de las opciones terapéuticas en el periodo de preconcepción y el embarazo (1-3).

La medida de edad de diagnóstico para la EC es de 29.5 y para CU de 34.9 años. La incidencia es de aproximadamente 10.7 por cada 100,000 personas para la EC y 12.2 por cada 100,000 personas para CU. Aproximadamente, 50% de los pacientes es menor de 35 años de edad en el momento en que se hace el diagnóstico, y 25% se embaraza por primera vez después del diagnóstico de EII (4, 5).

EFFECTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA EN LA FERTILIDAD

El índice de infertilidad en las pacientes con CU y EC en remisión es de 5 a 14%, prácticamente similar a la de la población general. La calidad del esperma en el hombre puede afectarse por la sulfasalazina que provoca oligospermia y alteración de la motilidad de los espermatozoides, generando más de 60% de infertilidad en el hombre, efecto que es reversible al suspender la medicación. En mujeres, la medicación no afecta la fertilidad, mientras que la cirugía en la EC

puede disminuir la fertilidad como consecuencia de adherencias, obstrucciones tubarías y alteraciones en las fimbrias. La cirugía del pouch ileoanal en la CU aumenta 3 veces el riesgo de infertilidad comparado con el tratamiento médico. En los últimos años, se ha reportado que el pouch laparoscópico puede dar como resultado un menor índice de adherencias con respecto de la fertilidad comparado con la cirugía convencional. La fertilización *in vitro* en pacientes con pouch tiene resultados similares en cuanto a la gestación y a los nacidos vivos, comparados con pacientes con CU no operadas y controles (3, 6, 7).

EFECTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL EMBARAZO

La EII puede afectar de forma importante el curso de los embarazos y el resultado de éstos. Suele ser difícil esclarecer qué efectos se derivan de tener la propia enfermedad, qué efectos se derivan de la actividad de ésta y los efectos que están relacionados con la medicación utilizada para el tratamiento de la EII. Ambos, clínicos y pacientes, se enfrentan a muy complicadas decisiones en torno de la toma de medicamentos durante el embarazo y la lactancia materna. Este proceso debe establecer un equilibrio entre los riesgos asociados con una exacerbación de la EII y los asociados con la toma de medicamentos para mantenimiento.

Mientras que las mujeres con enfermedad en control pueden esperar resultados normales del embarazo, esto no puede decirse para aquellas que experimentan enfermedad activa durante éste. Se han reportado resultados adversos incluyendo bajo peso al nacer, parto prematuro e incluso pérdida fetal en mujeres con EII activa y especialmente en EC (8).

El principal predictor de la evolución del embarazo es la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción. Mujeres embarazadas con CU en remisión tienen un índice de recaída enfermedad/año de 34%, similar a pacientes no embarazadas con CU de 32%. Las pacientes con EC tienen índices similares. Si existe enfermedad activa en el momento de la concepción, dos terceras partes de las pacientes continúan con actividad y, de éstas, 60 a 70 por ciento pueden empeorar. Bajo estas circunstancias hay mayor prevalencia de abortos, mortinatos, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas. Se ha documentado en pacientes embarazadas con EC una pequeña, pero significativa disminución en el índice de Harvey-Bradshaw de la actividad de la enfermedad durante el embarazo en comparación con el año anterior y después del embarazo (8).

Es muy importante recomendar que se haga el mejor de los esfuerzos para lograr la remisión clínica antes de la concepción y mantener un estado sin síntomas durante el período prenatal. Con excepción de la enfermedad leve o en control, la mayoría de las mujeres requerirán medicamentos para lograrlo. La EII mal controlada puede tener consecuencias devastadoras en el embarazo. El riesgo de resultados adversos del embarazo parece ser mayor en aquellas mujeres que tienen enfermedad activa en el momento de la concepción. Como tal, el tratamiento para evitar y tratar la enfermedad activa es vital para asegurar el curso de un embarazo seguro y exitoso (3).

EFECTO DEL EMBARAZO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En aproximadamente 80% de las mujeres con EII que se embarazan y cuya enfermedad se encuentra en remisión, ésta tiende a permanecer así durante todo el embarazo y en el periodo posparto. Resulta diferente en las pacientes con EII que se embarazan cuando su enfermedad está activa: en 66% continúa activa o presentan empeoramiento de su enfermedad. En más de 45% de las pacientes que se embarazan mientras tienen CU activa, su enfermedad empeora durante el embarazo, en 24% continúa activa, pero estable, y en el resto de las pacientes, la enfermedad remite. En las pacientes con EC que se embarazan mientras su enfermedad se encuentra activa, la enfermedad remite en un tercio de ellas, otro tercio permanece estable y empeora en el tercio restante (2).

Las tasas de exacerbación en embarazadas con EC son similares en pacientes que se embarazaron mientras su enfermedad se encontraba en remisión y en aquellas que no están embarazadas.

Las tasas de recidiva son mayores en mujeres enfermas que se embarazaron mientras su enfermedad estaba activa que en pacientes no embarazadas con enfermedad de Crohn, con porcentajes de 50 y 33%, respectivamente. En el caso de pacientes con CU que están embarazadas o en el periodo posparto, tienen un riesgo mayor de exacerbación de la enfermedad con un riesgo relativo de 2.19, en comparación con aquellas pacientes no embarazadas, aunque las pacientes se hubieran embarazado mientras su enfermedad estaba en remisión, presentando más frecuentemente estas exacerbaciones durante los primeros seis meses de embarazo y en los tres primeros meses posparto.

El abordaje de las pacientes embarazadas con EII que desarrollan una exacerbación es muy similar a las pacientes no embarazadas. Asimismo, el manejo

de brotes de EII en pacientes embarazadas es similar al de pacientes no embarazadas. La mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la EII son relativamente seguros durante el embarazo con algunas excepciones. En lo que se refiere a la evaluación de las pacientes con EII que presentan síntomas sugestivos de enfermedad activa, se recomienda el uso de estudios de ultrasonido que pueden evaluar el estado del intestino delgado. La resonancia magnética también es una opción. Sin embargo, es mejor evitar el uso de gadolinio durante el primer trimestre del embarazo debido a su posible teratogenicidad, aunque se ha demostrado que, al parecer, es seguro. Si fuera necesaria la evaluación mediante un estudio endoscópico, se recomienda realizar una sigmoidoscopia flexible sin sedación. Como cualquier cirugía que deba realizarse durante el embarazo, si es necesaria, es recomendada durante el segundo o tercer trimestre (9).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y SU EFECTO EN EL RESULTADO DEL EMBARAZO

La presencia de EII tiene un impacto mínimo en el curso del embarazo y en el resultado de éste. Sin embargo, las pacientes que se embarazan durante el curso de la enfermedad activa tienen una tasa elevada de aborto espontáneo y un riesgo significativamente elevado de presentar parto prematuro y bajo peso al nacer. Existe evidencia de que el resultado del embarazo en mujeres ya sea con EC o CU no difiere significativamente de mujeres embarazadas sin EII (10). Sin embargo, cuando se estudian grandes poblaciones, se ha encontrado que las mujeres con EII tienen un mayor riesgo para tener un parto prematuro, ya sea en el caso de EC como CU, asimismo se describe un riesgo elevado de bajo peso al nacer en EC, pero no así en CU, y un aumento significativo de las anomalías congénitas, principalmente en el caso de CU (1).

El riesgo de malformaciones congénitas puede tener un ligero incremento en niños de pacientes con EII, principalmente en pacientes con CU, aunque estos hallazgos son controversiales, pues no todos los estudios presentan una evidencia fidedigna del riesgo de presentar anomalías congénitas y depende mucho de las poblaciones que sean estudiadas, pues igual en poblaciones europeas no se observa un riesgo significativamente elevado, ni aún para presentar paladar hendido o defectos cardiovasculares principalmente en mujeres con CU; estudios en estadounidenses reportan malformaciones congénitas en hijos hasta en 7.9% de madres con CU en

comparación de 3.4% en nacido de madres con EC a diferencia de 1.7% de madres sin EII. Los riesgos reportados de anomalías en la CU son muy bajos y no justifican desalentar a mujeres con CU de intentar un embarazo, con un intenso monitoreo de la atención prenatal garantizado (4).

Los embarazos, ya sea en pacientes con EC o con CU, terminan más a menudo en cesárea en comparación con la población general, como desde hace décadas hasta fechas más recientes se tiene registrado (1). La variedad del parto como forma de terminación del embarazo debe considerarse como una indicación principalmente obstétrica y en esta decisión ya sea el gastroenterólogo, el cirujano colorrectal, o ambos, deberían colaborar a evaluar el impacto de la disfunción posparto del esfínter/piso pélvico en la función intestinal actual y futura. Se recomienda una cesárea para las pacientes con enfermedad activa localizada en el área perineal o que involucra el recto, mientras que aquellas sin antecedentes de enfermedad perianal o enfermedad perianal inactiva no requieren una cesárea (11). De ser posible, debe evitarse la episiotomía, ya que a menudo conduce al desarrollo de la enfermedad en el área perineal. Sin embargo, es preferible a la ruptura incontrolada de tejidos. A diferencia de las pacientes que terminan el embarazo por medio de una cesárea, el riesgo de desarrollar enfermedad en el área perineal después del parto vaginal no aumenta. La presencia de pouch íleoanal sigue siendo una indicación relativa para la cesárea. Si no está contraindicado por otras razones, los pacientes con colostomía o ileostomía pueden tener un parto vaginal (5).

LACTANCIA

El porcentaje de mujeres con enfermedad inflamatoria del intestino que amamantan varía de 44.2 a 83.3%. La lactancia materna no está asociada con un mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad. Por lo contrario, puede proteger contra la recaída en el año siguiente al nacimiento. El riesgo de recaída en el primer año después del nacimiento para las madres que amamantan es de 26%, a diferencia de 29.4% para las madres que no amamantan con EC y de 29.2% a diferencia de 44.4% para los pacientes con CU, respectivamente. Existen algunos datos de que la implementación de la lactancia materna actúa de forma protectora en la descendencia con respecto de la EII de inicio temprano (12).

MANEJO DE LA PACIENTE EMBARAZADA CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Muchos de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la EII no están asociados con importantes efectos adversos y el mantenimiento de la remisión en mujeres embarazadas es una prioridad en estas

pacientes (tabla 1). La Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) recomienda una guía para el uso de los medicamentos durante el embarazo (tabla 2) (6).

Tabla 1. Seguridad de fármacos en el embarazo

Seguro	Probablemente seguro	Contraindicado
Sulfasalazina	Metronidazol	Talidomida
Aminosalicilatos (oral y tópicos)	Ciprofloxacina	Metotrexate
Corticoides	Budesonida	
Azatioprina/mercaptopurina	Ciclosporina Tacrolimus Infliximab Adalimumab Certolizumab	

Tabla 2. FDA. Categorías para el uso de fármacos en el embarazo

A	Estudios controlados que no demostraron riesgo en animales y en mujeres embarazadas
B	No hay evidencia de riesgo en humanos, pero no hay estudios controlados
C	El riesgo en humanos no pudo ser establecido. Estudios en animales mostraron efectos adversos
D	Evidencia de riesgo positivo en humanos. Evaluar riesgo/beneficio
X	Contraindicado. Estudios demostraron anomalías fetales

Aminosalicilatos. Los aminosalicilatos como sulfasalazina, mesalazina y balsalazide son fármacos categoría B y han demostrado su seguridad en el tratamiento oral como tópico durante el embarazo. En animales y en humanos, no han demostrado efectos teratogénicos. Cuando se utiliza sulfasalazina se deben adicionar 2 mg/día de ácido fólico durante todo el embarazo, por su interferencia con el metabolismo de los folatos (2, 6).

Corticoides. Los corticoides son fármacos categoría C. Todos atraviesan la placenta y son convertidos a metabolitos menos activos por la enzima 11-hidroxigenasa, por lo que se genera una baja concentración en la sangre fetal. Los efectos adversos documentados en animales no se han confirmado en humanos. Sin embargo, sí existe evidencia de

que el uso de corticoides durante el primer trimestre de embarazo tiene un riesgo aumentado de paladar hendido y labio leporino. Se han descrito casos de diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas e insuficiencia adrenal en el neonato en madres que requirieron corticoides a lo largo del embarazo. Con respecto de la budesonida, aunque hay pocos estudios realizados y éstos incluyen pocos casos de mujeres embarazadas con EII, no se han observado complicaciones en las madres ni en los neonatos. La prednisolona es el metabolito de la prednisona y se excreta mínimamente en la leche materna. Tanto la prednisona como la budesonida son compatibles con la lactancia (4, 6).

Antibióticos. El metronidazol y las quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina) en la EII son

los antibióticos utilizados habitualmente en cursos cortos para el tratamiento de la EC, en especial con compromiso perianal y en la pouchitis.

El metronidazol es un medicamento de la categoría B que no se asocia a mayor riesgo de abortos espontáneos ni malformaciones congénitas. Las mujeres que son expuestas a metronidazol durante el primer trimestre de gestación tienen mayor índice de labio leporino con o sin paladar hendido en sus productos, por tanto, debe evitarse en el primer trimestre. Se excreta en la leche materna y no se recomienda durante la lactancia como resultado de la toxicidad potencial.

Las quinolonas son fármacos categoría C. Tienen alta afinidad por el tejido óseo y cartilaginoso. No existe evidencia de que mujeres embarazadas medicadas con quinolonas tengan riesgo aumentado de malformaciones congénitas ni abortos espontáneos. Dada la limitada evidencia con estos antibióticos, se recomienda evitar su uso durante el primer trimestre del embarazo (4).

Inmunomoduladores de la tiopurina. La azatioprina/ 6-mercaptopurina son fármacos categoría D según la FDA. Por este motivo, son drogas que generan mayor controversia en el tratamiento de las pacientes embarazadas con EII. En humanos, el hígado fetal carece de la enzima necesaria para convertir la azatioprina a mercaptopurina, por este motivo, el feto está protegido de la toxicidad de la droga durante el crucial periodo de organogénesis. Existe evidencia de mayor índice de prematuridad, abortos espontáneos, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas, aunque algunos autores no han encontrado diferencias en pacientes tratadas y sin tratamiento. En embarazadas en tratamiento con azatioprina comparado con no embarazadas, no se han podido encontrar diferencias en el riesgo de malformaciones entre ambos grupos de pacientes. Existe un riesgo similar de complicaciones en pacientes tratadas con tiopurinas que la población general. De cualquier forma, el uso de inmunomoduladores antes o en el momento de que la paciente se embaraza es seguro y no se recomienda la suspensión del medicamento. Así pues, el efecto de las tiopurinas en el embarazo continúa siendo un tema de debate en la actualidad. Sin embargo, en la mayoría de las unidades especializadas donde se atienden este tipo de pacientes, se aconseja mantener dicha terapia (4, 6).

Ciclosporina. Es una droga categoría C. En pacientes embarazadas que requieren manejo con ciclosporina el índice de malformaciones congénitas es hasta de 4%, lo cual no difiere de la prevalencia de la población general. El tratamiento efectivo con ci-

closporina en la CU severa, cortico refractaria, sería una mejor alternativa que la colectomía debido a los riesgos para la madre y el feto en esta circunstancia.

Tacrolimus. Es un fármaco categoría C. Existe muy poca evidencia de su uso en pacientes embarazadas con EII. En pacientes con CU en tratamiento de mantenimiento no han presentado complicaciones. En cuanto a los neonatos, en un porcentaje muy bajo pueden ser prematuros, pero la mayoría tiene peso adecuado al nacer y no se han observado malformaciones congénitas.

Metrotexate y talidomida. Son drogas categoría X. Ambos fármacos son teratogénicos y están contraindicados durante el embarazo. En el caso de que una paciente en edad fértil esté bajo este esquema terapéutico, debe usar métodos anticonceptivos adecuados. Para evitar la exposición a estas drogas, tanto hombres como mujeres que busquen un embarazo, deben suspender la medicación 3 a 6 meses previos a la concepción (4, 6).

Terapia biológica. El infliximab es una droga categoría B. Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico, cruza la placenta después de las 20 semanas de gestación, la tasa más alta de transferencia a través de la placenta ocurre en el tercer trimestre. Por esta razón, este fármaco no interfiere con la organogénesis, que ocurre durante el primer trimestre del embarazo. No se ha demostrado que el infliximab aumente el riesgo de malformaciones fetales, abortos espontáneos y complicaciones neonatales en pacientes con enfermedad de Crohn (13, 14).

El adalimumab es un fármaco categoría B. Es un anticuerpo anti-TNF IgG1 totalmente humano y, al igual que infliximab, atraviesa la placenta después de 20 semanas de gestación. No se han observado aumentos en las tasas de aborto espontáneo, muerte fetal, malformaciones congénitas o parto prematuro entre las mujeres embarazadas que han estado expuestas al adalimumab. El golimumab es un medicamento similar al adalimumab, ya que es un anticuerpo anti-TNF IgG1, totalmente humano (14, 15).

Certolizumab pegol es un medicamento categoría B. Es un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal anti-TNF humanizado que está unido a polietilenglicol, no contiene la porción Fc del anticuerpo y no atraviesa la placenta.

El riesgo de complicaciones durante el embarazo no es mayor en pacientes con EII que requieren medicamentos anti-TNF en comparación con pacientes que no lo toman. El uso de agentes anti-TNF se asocia con menos complicaciones neonatales, lo que denota la importancia de mantener la remisión de la enfermedad en mujeres embarazadas con EII. Sin

embargo, existe mayor riesgo de infección en hijos de madres tratadas con terapia combinada, es decir, un agente anti-TNF y una tiopurina. Existe la inquietud de que los medicamentos anti-TNF pueden causar un defecto en la maduración del sistema inmunitario del recién nacido, que implicaría un mayor riesgo de infección, aunque no existe una evidencia contundente de que esto suceda.

Es importante asegurarse de que los niños nacidos de madres que han recibido infliximab, adalimumab o golimumab después de la 20ª semana de gestación, no reciban vacunas de organismos vivos atenuados durante los primeros 6 meses de vida debido a que estos recién nacidos están inmunosuprimidos debido a los fármacos anti-TNF que han atravesado la placenta en su sangre. Los recién nacidos tienen un sistema reticuloendotelial inmaduro y no pueden eliminar los anticuerpos, así que se mantendrán en su sangre infliximab, adalimumab o golimumab. Hasta la fecha, no hay pautas claras sobre cuándo tomar medicamentos anti-TNF en mujeres embarazadas, existen recomendaciones que marcan que en la semana 20 de gestación para minimizar la transferencia de estos fármacos a través de la placenta, mientras que otros administran la última dosis entre 6 y 8 semanas antes de la fecha estimada de término del embarazo. El mantenimiento de la remisión de la enfermedad en la madre es clave, y el tiempo de administración de la terapia anti-TNF debe ser individualizado para cada paciente (2, 16, 17).

Anti-integrinas. El natalizumab es una droga categoría C. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor de la α -4-integrina aprobado para el tratamiento de la EC en Estados Unidos, pero no así en Europa. Es un anticuerpo IgG4, transportado activamente a través de la placenta en el segundo y tercer trimestres del embarazo, pero en menor medida que los anticuerpos IgG1. Su uso en la EII es limitado, por la aparición de un efecto adverso consistente en una leucoencefalopatía multifocal progresiva, es ampliamente utilizado en la esclerosis múltiple. No presenta un aumento en defectos al nacimiento en hijos de pacientes que han estado expuestas al medicamento durante el embarazo.

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 α -4-beta-7 anti-integrina que modula el transporte de linfocitos en el tracto gastrointestinal. La información disponible más actual proviene de resultados de ensayos clínicos, mientras que el agente es específico del intestino y debe tener poco efecto sistémico, podría en teoría tener implicaciones para el desarrollo del sistema inmune intestinal fetal. No ha sido aprobado aún para su uso en la EII (3, 18, 19).

Agentes anti-IL-23. El bloqueo de la IL-23 ha mostrado buenos resultados en pacientes con EC y se espera que el agente ustekinumab sea aprobado para esta indicación en breve. El ustekinumab ha sido utilizado en el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica por un buen número de años, pero los datos de seguridad para el embarazo son limitados con experiencia en sólo pocos informes de casos (20).

Tratamiento combinado. Es muy probable que un número importante de pacientes con EII severa, para el control de la enfermedad, tendrá que recurrir a tratamiento combinado con inmunosupresores y terapia biológica. El estudio más significativo que ha evaluado esta situación es el estudio PIANO (*Pregnancy IBD and Neonatal Outcomes*), considerando a las pacientes durante todo el embarazo y continuando la observación hasta la edad de 4 años de todos los niños y evaluando 4 grupos de pacientes: a) pacientes no expuestos a tratamiento inmunosupresor ni a terapia biológica; b) pacientes con tratamiento inmunosupresor; c) pacientes con terapia biológica, y d) pacientes con tratamiento combinado. Se valoraron los abortos espontáneos, actividad de la enfermedad, prematuridad, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas. Se observó un leve aumento del riesgo relativo (RR) para la prematuridad en el grupo de tratamiento combinado (RR = 2.4; IC 95%: 1.3-4.3) que no se presentó en el grupo de terapia biológica sola (RR = 0.8; IC95%: 0.5-1.3). No se evidenció aumento del riesgo de abortos espontáneos, bajo peso al nacer o malformaciones congénitas en pacientes con terapia biológica sola o en el tratamiento combinado. Se reportó mayor índice de infecciones en los neonatos, pero el RR a los 12 meses, cuando se ajustó por partos prematuros y excluido el CZP, fue para el grupo de terapia biológica sola de 0,9 (IC 95%: 0.7-1.2) y 1 (IC95%: 0.7-1.3) para el grupo con tratamiento combinado. Asimismo, la lactancia no se asoció con riesgo de infecciones ni alteración del desarrollo pondero-estatural (16).

ADHERENCIA TERAPÉUTICA

La adherencia terapéutica en la población en general es a menudo pobre, con 30 a 45% de los pacientes que no toman sus medicamentos prescritos. Debido a que las mujeres con EII tienen mucha preocupación sobre la toma de medicamentos durante el embarazo y la divergencia que en ocasiones se presenta entre opiniones personales y las guías médicas, los médicos deben prever que una proporción significativa de embarazadas puede no adherirse a su medi-

cación. Estudios reportan niveles de adherencia por debajo de los esperados en mujeres no embarazadas (43.93%), mientras que una encuesta reciente informó que 47% de las encuestadas suspendió por su propia cuenta el tratamiento establecido para EII al intentar un embarazo (3).

CONCLUSIÓN

Las mujeres con EII se enfrentan a decisiones complejas cuando desean embarazarse y tener hijos, muchas de ellas ni siquiera lo intentan. Es de suma importancia llevar un adecuado control, manteniendo la enfermedad en remisión clínica desde el momento del embarazo para aumentar la probabilidad de cursar el embarazo sin actividad de la EII. Una recaída de la enfermedad debe tratarse con todo el arsenal terapéutico disponible, tal como en las pacientes no embarazadas, con el objetivo de lograr la remisión, porque el factor principal que determina la

evolución de la madre y el feto es la actividad de la EII. Las pacientes con tratamiento inmunosupresor y terapia biológica deben realizarse control de laboratorio cada dos meses.

La terapia biológica deberá suspenderse al final del 2° trimestre. Debe comentarse con la paciente cuál es el mejor momento de reiniciar la terapia durante el puerperio. El equipo obstétrico evaluará la variedad de atención del parto, en especial, las pacientes con EC con compromiso perianal y las pacientes con pouch íleoanal, en quienes idealmente debe planearse una cesárea programada.

En los neonatos cuyas madres recibían terapia biológica durante el embarazo debe evitarse la aplicación de vacunas con virus vivos atenuados. Los pediatras deben poner mayor atención en monitorear el estado inmunológico, y las potenciales infecciones de los infantes. La mayoría de la medicación puede continuarse durante la lactancia (3, 6).

REFERENCIAS

1. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012;6:811-23.
2. Hashash JG, Kane S. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2015;11:96-102.
3. Pinder M, Lummis K, Selinger CP. Managing inflammatory bowel disease in pregnancy: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2016;9:325-35.
4. Mahadevan U, Matro R. Cuidado de la paciente embarazada con enfermedad inflamatoria intestinal. *Obstet Gynecol* 2015;126:401-12.
5. Maliszewska AM, Warska A, Cendrowski K et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Ginekol Pol* 2017;88:398-403.
6. Huernos SP. Revisión de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y la lactancia. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016;46:340-49.
7. Pabby V, Oza SS, Dodge LE et al. *In Vitro* Fertilization Is Successful in Women With Ulcerative Colitis and Ileal Pouch Anal Anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:792-7.
8. Abdul Sultan A, West J, Ban L et al. Adverse pregnancy outcomes among women with inflammatory bowel disease: A population-based study from England. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1621-30.
9. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D et al. European Crohn-Colitis Organisation-ECCO-Study Group of Epidemiology Committee-EpiCom. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:501-12.
10. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:724-34.
11. Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB et al. European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:107-24.
12. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C et al. IBD in Pregnancy Consensus Group, Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150:734-57.

13. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: More than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409-1422.
14. Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I et al. Immunological changes in blood of newborns exposed to anti-TNF- α during pregnancy. *Front Immunol* 2017;8:1123.
15. Jürgens M, Brand S, Filik L et al. Safety of adalimumab in Crohn's disease during pregnancy: Case report and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1634-36.
16. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012;142(5 suppl 1): S-149.
17. Kammerlander H, Nielsen J, Knudsen T et al. Anti-TNF- α use during the third trimester of pregnancy in women with moderate-severe inflammatory bowel disease and the risk of preterm birth and low birth weight. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1916-1923.
18. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF et al. Dutch Delta IBD Group. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:318-32.
19. Mahadevan U. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:161-73.
20. Rocha K, Piccinin MC, Kalache LF et al. Pregnancy during ustekinumab treatment for severe psoriasis. *Dermatology* 2015;231:103-104.

AUTOEVALUACIÓN

1. De acuerdo con la seguridad de fármacos en el embarazo, señala el que está contraindicado en el embarazo:
 - a. Sulfasalazina
 - b. Metronidazol
 - c. Metotrexate
 - d. Budesonida
 - e. Azatioprina

Respuesta correcta: Inciso c. Metotrexate

Comentario: el metotrexate y la talidomida son drogas categoría X. Ambos fármacos son teratogénicos y están contraindicados durante el embarazo. En el caso de que una paciente en edad fértil esté bajo este esquema terapéutico, debe usar métodos anti-conceptivos adecuados.

Referencia: Huernos SP. Revisión de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y la lactancia. Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46: 340-49.

2. De acuerdo con las categorías para el uso de fármacos en el embarazo, señala en la que no hay evidencia de riesgo en humanos, pero no hay estudios controlados:
 - a. A
 - b. B
 - c. C
 - d. D
 - e. X

Respuesta correcta: Inciso b. B

Comentario: la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) recomienda una guía para el uso de los medicamentos durante el embarazo, la categoría B corresponde al grupo donde no hay evidencia de riesgo en humanos, pero no hay estudios controlados.

Referencia: Huernos SP. Revisión de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y la lactancia. Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46: 340-49.

3. Con respecto de la enfermedad inflamatoria intestinal y su efecto en la fertilidad, señale el texto que es incorrecto:
 - a. El índice de infertilidad en las pacientes con CU y EC en remisión es de 5 a 14 por ciento.

- b. La calidad del espermatozoides en el hombre puede afectarse por la sulfasalazina que provoca oligospermia y alteración de la motilidad de los espermatozoides.
- c. La cirugía del pouch ileoanal en la CU aumenta 2 veces el riesgo de infertilidad comparado con el tratamiento médico.
- d. El pouch laparoscópico puede dar como resultado un menor índice de adherencias con respecto de la fertilidad comparado con la cirugía convencional.
- e. La fertilización in vitro en pacientes con pouch tiene resultados similares en cuanto a la gestación y a los nacidos vivos, comparados con pacientes con CU no operadas y controles

Respuesta correcta: Inciso c. La cirugía del pouch ileoanal en la CU aumenta 2 veces el riesgo de infertilidad comparado con el tratamiento médico.

Comentario: la cirugía del pouch ileoanal en la CU aumenta 3 veces el riesgo de infertilidad comparado con el tratamiento médico. En los últimos años, se ha reportado que el pouch laparoscópico puede dar como resultado un menor índice de adherencias con respecto de la fertilidad comparado con la cirugía convencional.

Referencia: Pinder M, Lummis K, Selinger CP. Managing inflammatory bowel disease in pregnancy: current perspectives. Clin Exp Gastroenterol 2016; 9:325-35.

4. Droga categoría B, es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico, cruza la placenta después de las 20 semanas de gestación, la tasa más alta de transferencia a través de la placenta ocurre en el tercer trimestre, señala la correcta:
 - a. Golimumab
 - b. Certolizumab pegol
 - c. Natalizumab
 - d. Infliximab
 - e. Vedolizumab

Respuesta correcta: Inciso d. Infliximab

Comentario: en el grupo de la terapia biológica, el infliximab es una droga categoría B, anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico, cruza la

placenta después de las 20 semanas de gestación, la tasa más alta de transferencia a través de la placenta ocurre en el tercer trimestre. Por esta razón, este fármaco no interfiere con la organogénesis, que ocurre durante el primer trimestre del embarazo.

Referencia: Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I et al. Immunological changes in blood of newborns exposed to anti-TNF- α during pregnancy. *Front Immunol* 2017;8:1123.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el anciano: revisión sistemática

Dr. Josep Oriol Miquel-Cusachs, Dr. Xavier Aldeguer Manté

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Girona "Doctor Josep Trueta"; Girona
Universidad de Girona
Girona, Cataluña

PUNTOS CLAVE

- La población mayor de 60 años representa una proporción creciente de pacientes con EII dado el envejecimiento poblacional (EIIa). Aproximadamente afecta de 10-30% de la población con EII, con una incidencia anual del 10-12.5 por ciento.
- Las características clínicas de la EIIa son similares a las que presentan pacientes jóvenes, con particularidades importantes: los factores genéticos tienen menor influencia, los síntomas de debut son más inespecíficos, existe progresión lenta de la enfermedad y localización típica.
- Los pacientes con EIIa presentan mayor incidencia de linfoma no Hodgkin y cáncer de piel no melanocítico asociado a inmunosupresión; y este riesgo aumenta con la edad. Las infecciones son un factor importante de mortalidad en pacientes con EIIa. La edad avanzada es factor importante de mortalidad.
- El tratamiento en general no difiere de pacientes jóvenes. La polimedicación y las interacciones farmacológicas son factores prioritarios. La adherencia al tratamiento compromete la respuesta a éste. La edad no debería ser criterio de exclusión para nuevos tratamientos, y siempre se debe valorar el riesgo vs. beneficio de cada tratamiento.
- Un enfoque inicial de la EIIa de tratamiento recomendado sería con fármacos menos potentes y agresivos; con una reevaluación frecuente si la respuesta es inadecuada (*step-up approach*). La azatioprina parece segura sin mayor toxicidad, los corticoides se asocian a efectos secundarios y los agentes biológicos presentan menor respuesta y mayor aparición de efectos adversos.

INTRODUCCIÓN

La proporción de la población mundial que es anciana está incrementando y la prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está aumentando globalmente; una proporción significativa de nuevos casos de EII es diagnosticada en edad avanzada (EIIa); además, el envejecimiento poblacional hace aumentar el conjunto de pacientes con EIIa (1). Respecto al manejo de pacientes con EIIa hay escasez de literatura. Muchos de los datos provienen de series cortas de multicéntricas. A este hecho se añade que, en muchos ensayos clínicos, los pacientes ancianos están excluidos. Sigue habiendo controversia en relación al manejo y la evolución de la EIIa, por la complejidad que presentan: comorbilidades severas, interacciones medicamentosas, movilidad reducida y posible déficit cognitivo (2).

La EIIa se pueden clasificar en dos grupos: pacientes con un debut de la enfermedad en mayores de 60 años (EII de debut tardío), y pacientes con un inicio temprano y que progresan (EII larga evolución). No hay consenso sobre a qué edad se considera anciano. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera ancianos a los mayores de 65 años, no obstante, la mayoría de revisiones considera ancianos a pacientes mayores de 60 años (3).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de EIIa en Francia es de 2.5/100,000 hab/año. La incidencia global de enfermedad de Crohn (EdC) y colitis ulcerosa (CU) en Estados Unidos fue de 4/100,000 hab/año y 6-8/100,000 hab/año, respectivamente, para pacientes >60 años (3). Diferentes estudios poblacionales estiman que 10-30% de los pacientes con EII tienen más de 60 años. Un estudio poblacional

francés de cohortes describió una prevalencia de Ella de 5% y 12.5% por enfermedad de Crohn (EdC) y colitis ulcerativa (CU), respectivamente, durante el periodo de estudio (1988-2006). Se espera que el número de casos de Ella aumente exponencialmente los próximos años (4).

Los estudios epidemiológicos clásicos sugirieron que había una curva bimodal de presentación de la EII, con un pico alrededor de los 20 años y un pico a los 50-60 años. Datos recientes de un estudio de cohortes francés (EPIMAD) sugirieron que el segundo pico tiene una distribución por edades mucho más amplio (5).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con Ella, presentan a menudo dificultades diagnósticas respecto de pacientes jóvenes (EIIj), debido que EII se puede confundir con otras entidades y requiere un diagnóstico diferencial (Dd) amplio. Esto implica un retraso diagnóstico respecto de pacientes jóvenes (5 años contra 2) debido a la prevalencia de patologías complejas en mayores de 60 años (6).

Las patologías que plantean el Dd son la patología diverticular, la colitis isquémica, microscópica, infecciosa y asociada a AINE. La patología diverticular puede debutar con sangrado rectal, dolor abdominal y diarrea, con afectación segmentaria y distal en la endoscopia. En caso de diverticulitis complicada (perforación, absceso o formación de fístula), se retrasa el diagnóstico de EII. La colitis isquémica puede debutar con afectación segmentaria endoscópica y curso clínico indolente, con lo que el diagnóstico por imagen y la anatomía patológica son útiles para diferenciar colitis isquémica de EII. La colitis microscópica es una causa frecuente de diarrea acuosa en ancianos con endoscopia con afectación microscópica. La colitis infecciosa con diarrea y dolor abdominal se puede confundir con una CU. La colitis por AINE es frecuente si hay comorbilidades (7).

Los factores genéticos ejercen un papel más determinante en la EII pediátrica que en la Ella, donde se cree que está más influenciada por factores ambientales. Las manifestaciones clínicas del primer brote, tanto en EdC como en CU, son similares en Ella y EIIj. En las manifestaciones extra intestinales no se han observado diferencias entre Ella y EIIj. Asimismo, 17% de los pacientes mayores de 60 años presenta manifestaciones extra intestinales, siendo las más frecuentes artritis, uveítis, espondilitis y eritema nodoso (4, 5).

En EdC, el patrón clínico es similar entre Ella y EIIj. Algunos registros poblacionales han sugerido que los síntomas de debut son más sutiles en la Ella, con menor tendencia a la diarrea crónica, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre o manifestaciones extra intestinales. La localización más frecuente es colónica con afectación extensa, mientras que la afectación de intestino delgado aislada es rara en la Ella. La proporción de pacientes con afectación colónica pura aumenta con la edad (6).

En el registro francés (EPIMAD) (4), 65% de los pacientes presenta afectación colónica pura, con lo que se asocia a mayor clínica de diarrea y sangrado, y menor de dolor abdominal. La proporción de pacientes con patrón inflamatorio aumentaba con la edad, siendo el patrón de EdC estenosante y penetrante/fistulizante menos frecuente comparado con EIIj (18-59 años). Respecto del tratamiento médico, la probabilidad acumulada de recibir PDN, inmunosupresores y fármacos biológicos era, respectivamente, de 47%, 27% y 9% a los 10 años del diagnóstico. Se ha descrito una menor frecuencia de cirugía en la Ella sin diferencias significativas respecto de EIIj (8).

En colitis ulcerosa, el curso clínico de la enfermedad presenta un patrón similar o discretamente más favorable respecto de EIIj, con síntomas más sutiles en el diagnóstico, con menor sangrado rectal, diarrea o dolor abdominal. No obstante, se ha sugerido que los brotes graves de CU son más severos debido a las comorbilidades presentes (8).

La localización más frecuente es la proctitis (42% de los casos) y la colitis izquierda. La incidencia de progresión proximal temporal es menor en la Ella, mientras que la localización tiende a estabilizarse con el tiempo, y sólo 15% de los pacientes muestra progresión temporal (9).

Las tasas de hospitalización de pacientes con Ella tienden a ser más altas respecto de EIIj. El grupo de Ella que recibe cirugía presenta un curso postoperatorio prolongado con mayor tasa de complicaciones. Además, la edad avanzada constituye un factor de riesgo independiente para mortalidad intrahospitalaria entre pacientes con Ella (9). Las tasas de infecciones oportunistas son mayores en pacientes con Ella, en particular, la infección por *C. difficile*, infecciones oportunistas y trombosis venosa profunda (TVP), con un riesgo estimado 20 veces mayor para década de edad (10).

TRATAMIENTO MÉDICO

El manejo médico de la Ella es similar a los otros grupos de edad. Los pacientes con Ella son candidatos

a recibir cualquiera de las opciones terapéuticas disponibles; y generalmente responden de forma similar. El tratamiento con fármacos biológicos (FB) o inmunomoduladores (INM) confiere un riesgo adicional de infecciones y malignidad que se podría ver incrementado en la EII por el efecto de la edad.

Los pacientes geriátricos son tratados de media con 5 fármacos y 25% consume más de 6 fármacos diariamente, con lo que la polimedación y las interacciones medicamentosas pueden ser un factor muy importante a tener en cuenta (9). Además, la polimedación influye de forma negativa en la adherencia al tratamiento, lo que se asocia a una falta de eficacia de éste. Las interacciones medicamentosas son un factor importante para la aparición de efectos secundarios al tratamiento (11).

En el estudio EPIMAD se objetivó que 32% de los pacientes recibía esteroides, frente a 6% que sólo recibía INM y 3% FB4.

- **Antibióticos.** Los antibióticos más utilizados en la EII son el metronidazol (MTZ) y el ciprofloxacino (CPF). El MTZ se asocia frecuentemente a neuropatía periférica como efecto secundario a tener en cuenta en los pacientes ancianos. El CPF aumenta los niveles de warfarina alterando las cifras de INR. Además, la combinación presenta muchas interacciones con otros fármacos (3).
- **Aminosalicilatos (5-ASA).** La eficacia de 5-ASA es comparable en todos los grupos de edad (ficha técnica del medicamento, FT). La eliminación del fármaco es principalmente renal, con lo que se tendrá que tener especial cuidado con los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Además, 5-ASA interacciona de forma clínicamente relevante con la warfarina y aumenta la concentración relativa de tiopurinas en sangre (12).
- **Corticoesteroides (CE).** Los CE se asocian a un mayor número de efectos adversos en ancianos. Los pacientes ancianos presentan a menudo de forma concomitante malabsorción y privación nutricional de vitamina D y calcio (Ca). Por tanto, el grupo de pacientes con EII que se prevé que puedan recibir CE a corto/medio plazos debería realizar una densitometría de base para valorar la indicación de bifosfonados junto con suplementación de VD y Ca. Los pacientes ancianos a menudo presentan síndrome ansioso-depresivo como enfermedad concomitante y ésta se puede agravar con los CE. Las alteraciones iónicas de diferente etiología (hipocalcemia, hiperglucemia, por ejemplo),

asociadas o no a hipertensión y edemas, pueden agravarse con el uso de CE. Las enfermedades oculares como el glaucoma pueden verse empeoradas con los CE. Los CE presentan un gran número de interacciones y es un factor a tener en cuenta. Paradójicamente, se produce mayor prescripción de CE en pacientes mayores de 60 años respecto de pacientes jóvenes, mientras que los INM y los FB son menos usados. Además, en un estudio retrospectivo, 32% de los pacientes recibe CE a dosis bajas como tratamiento de mantenimiento (3, 9).

- **Tiopurinas.** A nivel farmacodinámico, no se han encontrado diferencias en eficacia, metabolismo y toxicidad de los agentes tiopurínicos entre pacientes mayores de 60 años respecto de pacientes jóvenes, siendo en general muy bien tolerados. El alopurinol se prescribe con frecuencia para el tratamiento de la gota e interacciona de forma directa con la azatioprina y la 6-mercaptopurina. También, según FT, los agentes tiopurínicos interaccionan con la warfarina, con lo que el INR puede verse alterado (13). Las tiopurinas parecen aumentar el riesgo de linfoma no-Hodgkin comparado con la población general y los factores de riesgo asociados son, aparte del sexo masculino, edad avanzada (mayores de 75 años) y EII de larga duración (9).
- **Metotrexato (MTX).** Aunque no se incluyeron pacientes de edad avanzada en los estudios pivotaes, el MTX es ampliamente utilizado en la artritis reumatoide o la psoriasis en pacientes ancianos. El metabolismo y la excreción renal o biliar del MTX pueden disminuir por el efecto de la edad. Hay que tener en cuenta que la toxicidad gastrointestinal y hematológica es más frecuente en pacientes de edad avanzada. Se deben controlar las interacciones medicamentosas (3).
- **Fármacos biológicos (FB).** Se desconoce parte del efecto y el perfil de seguridad de los FB en la EII dado que la mayoría de ensayos clínicos excluye pacientes de edad avanzada. Las indicaciones de uso de FB son las mismas que en pacientes más jóvenes. No obstante, la mayoría de datos sobre seguridad en EII proviene de las series de pacientes reumatológicos (10). El principal efecto secundario asociado a FB es el riesgo de infección, y tal como se ha comentado anteriormente, la edad es un factor de riesgo independiente para ello (11). En un estudio retrospectivo se analizaron pacientes con EII y tratamiento con FB. Se objetivó una alta tasa de infecciones severas respecto de pacientes

jóvenes (<65 años) (11% vs. 0.5%) y una mortalidad aumentada (10% vs. 2%), además, dos pacientes desarrollaron neoplasia (rectal y próstata). Se observó que las tiopurinas eran mejor toleradas que los FB en pacientes con EII, por este motivo, hay que valorar individualmente la indicación de tratamiento combinado con FB. Además, a lo largo del seguimiento se observó que los pacientes tendían a discontinuar el tratamiento con FB respecto de los fármacos tiopurínicos (14). En la ficha técnica (FT) de los FB, se explicita que se encuentran contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) clase III-IV de la New York Heart Association debido al potencial riesgo de descompensar la IC, que por otra parte es bastante prevalente en la EII. Antes de empezar un tratamiento con FB conviene realizar cribaje de infecciones activas y hay que tener especial cuidado en zonas con alta prevalencia de tuberculosis para descartar infección latente (12).

El Vedolizumab (VDZ) no tiene efectos de inmunosupresión sistémicos, dada la selectividad intestinal, con lo que se han descrito pocas complicaciones graves. No hay estudios comparativos entre VDZ u otros FB, pero los datos de estudios pivotaes muestran que no hay diferencias significativas de seguridad con otros biológicos (2).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. RIESGOS Y COMPLICACIONES DERIVADAS

El manejo central de la EII tiene que ser principalmente médico y multidisciplinar. En pacientes con EII, el fallo al tratamiento médico es la principal indicación de cirugía como rescate. El pronóstico en la cirugía urgente es extremadamente malo debido a comorbilidades de base: supervivencia (SVP) a los 30 días de 27%. Las principales causas de muerte son debidas a complicaciones infecciosas, siendo las infecciones respiratorias y la sepsis por *S. Aureus* y hongos las principales causas de muerte (15).

El equipo médico y el quirúrgico deben colaborar estrechamente para elegir el momento ideal para la cirugía para disminuir las complicaciones postoperatorias y acortar la estancia hospitalaria, así como valorar siempre los riesgos y beneficios de la cirugía. El tratamiento quirúrgico debe estar como expectativa armada en caso de no resolución con tratamiento médico habitual. La valoración del cirujano debe ser en fases precoces, dado que el retraso de la cirugía se asocia a mayor tasa de complicaciones postoperatorias y mortalidad postoperatoria. Las

comorbilidades previas de los pacientes condicionan la aparición de complicaciones postoperatorias. La indicación de cirugía en ancianos respecto de pacientes jóvenes debería ser la misma. La cirugía laparoscópica se asocia a menores complicaciones y debería ofrecerse como primera opción (16).

En la CU, la técnica comúnmente aceptada y recomendable sería la proctocolectomía restauradora asociado (*anastomosis Ileal Pouch-Anal*, IPAA en inglés), ya que se trata de una técnica segura y aceptable en pacientes ancianos. La edad no sería una contraindicación, tal como apuntan las recomendaciones de las sociedades científicas. Las comorbilidades son el principal factor limitante a la cirugía y el condicionante del pronóstico posterior. Se han descrito como complicaciones frecuentes, una mayor tasa de incontinencia fecal nocturna y empeoramiento de la función del *pouch* asociado a la edad. Las tasas de fallo de sutura y fugas anastomóticas son similares a las registradas en pacientes jóvenes. La incontinencia fecal previa sería contraindicación relativa para la cirugía (17, 18). La recurrencia clínica post resección intestinal parece ser menos frecuente en pacientes ancianos respecto de pacientes jóvenes (43% vs. 64%) (13).

MORTALIDAD

En general, se considera que los pacientes con EII tienen una supervivencia global similar al resto de población. En la EII se estima que la mortalidad debe ser similar o ligeramente inferior, dado que muchos estudios sugieren que la edad avanzada es un factor de riesgo independiente para mortalidad global, pero no hay datos concluyentes al respecto (2, 3, 18).

RIESGO DE CÁNCER GLOBAL ASOCIADO CON LA EII

Comparado con la población general, los pacientes con EII tienen un riesgo aumentado para distintos tipos de cáncer (por ejemplo, carcinoma de intestino delgado, neoplasia pancreática, tumores endocrinos, riñón, gástrico y pulmón). Estos hallazgos apoyan la necesidad de excluir una neoplasia antes de empezar el tratamiento inmunosupresor o FB en la EII mediante las técnicas de cribaje aceptadas en las guías clínicas (18).

Los pacientes que toman tiopurinas tienen un riesgo superior de linfoma no-Hodgkin y cáncer de piel no melanocítico, mientras que pacientes con FB tienen más riesgo de melanoma únicamente. El

riesgo de linfoma no-Hodgkin y cáncer de piel no melanocítico se ve incrementado por la edad avanzada de forma independiente (14).

RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL (CCR) ASOCIADO CON LA EII

Un estudio danés describió 30% mayor probabilidad de cáncer colorrectal de intervalo en pacientes mayores de 40 años con EII. Algunos autores sugieren que el riesgo de CCR es más alto en paciente con EIIa tipo CU respecto de la EdC, y por tanto, habría que realizar cribaje como grupo de riesgo intermedio (fibrocolonoscopia cada 3 años). Por otro lado, se considera que el aumento del riesgo de CCR es proporcional a la duración de la colitis y el grado de inflamación. Las recomendaciones de las guías actuales están basadas en la extensión y duración de la colitis y no difieren por criterio de edad. Se podrían excluir del cribado los pacientes con EIIa y esperanza de vida inferior al beneficio teórico de una colonoscopia de cribado y pacientes con reserva funcional insuficiente para proceder a una colectomía si se encuentra displasia (19, 20).

COMORBILIDADES ASOCIADAS

En la edad avanzada hay presencia de más comorbilidades médicas respecto de pacientes jóvenes. En general, se considera que hay más comorbilidades renales, cardíacas, asociadas a la diabetes mellitus y depresión. Tampoco hay que olvidar que muy a menudo la EIIa se asocia a alteraciones nutricionales (déficit de vitamina D, hierro, vitamina B12, entre otras) de origen multifactorial. La anamnesis previa al inicio del tratamiento es importante para prevenir descompensaciones y manejar las comorbilidades en el curso del tratamiento de la EII (2, 3, 18).

ANTICOAGULACIÓN

Se ha observado en varios ensayos clínicos que el uso de aspirina (AAS) y warfarina no incrementa el riesgo de actividad de la EII de base. Tal como se ha comentado anteriormente, hay que tener especial cuidado con el uso de fármacos y sus interacciones farmacológicas (3, 10).

COMPLICACIONES TROMBÓTICAS

La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) es mayor en pacientes ancianos por múltiples factores (deshidratación, menor movilidad, existencia

de enfermedades sistémicas graves), a los que hay que añadir el estado de hipercoagulabilidad propio de la EII. El uso de profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) ayudaría a disminuir el riesgo de eventos tromboticos en pacientes ingresados (8, 10).

CONCLUSIONES

La población mayor de 60 años representa una proporción creciente de pacientes con EII dado el envejecimiento poblacional a escala mundial. Aproximadamente, afecta de 10-30% de la población con EII, con una incidencia anual de 10-15 por ciento.

Las características clínicas de la EIIa son similares a las de pacientes jóvenes, con particularidades importantes: los factores genéticos tienen una menor influencia comparados con los pacientes pediátricos o de mediana edad, los síntomas de debut son de menor intensidad y más inespecíficos, y a menudo se confunden con otros diagnósticos (especialmente diverticulosis y CI), la progresión lenta de la enfermedad, afectación típica.

Los pacientes con EIIa presentan mayor incidencia de linfoma no Hodgkin y cáncer de piel no melanocítico asociado a la inmunosupresión y uso de agentes biológicos respecto de la población general; y este riesgo aumenta con la edad. Las infecciones se asocian de forma independiente con la edad y son un factor importante de mortalidad en pacientes con EIIa. La edad constituye el principal factor independiente de mortalidad en pacientes con EIIa, mientras que las comorbilidades influyen en el curso de la enfermedad y la aparición de brotes.

El tratamiento médico en general no difiere de pacientes jóvenes. La polimedición y sus interacciones farmacológicas, así como la adherencia al tratamiento son factores muy importantes a tener en cuenta. La edad no debería ser criterio de exclusión para nuevos tratamientos, y siempre se debe valorar el riesgo vs. beneficio de cada tratamiento. La opción quirúrgica debe reservarse en casos de falta de respuesta al tratamiento médico y debe considerarse de forma precoz en el curso de la enfermedad. Parece que no hay mayor tasa de complicaciones postoperatorias respecto de pacientes jóvenes. La edad debería ser contraindicación para la cirugía. La opción más aceptada, en caso de colectomía, es la IPAA (*anastomosis ileo pouch-anal*).

En la EIIa, un enfoque inicial de tratamiento recomendado sería con fármacos menos potentes y agresivos; con una reevaluación frecuente si la respuesta es inadecuada para modificar el tratamiento

(*step-up approach*). La azatioprina parece segura y con igual tasa de eficacia que en los pacientes jóvenes sin mayor toxicidad, los corticoides se asocian a más efectos secundarios y los agentes biológicos presentan menor respuesta y mayor aparición de efectos adversos, aunque su uso no debería restringirse, sino individualizar cada caso en función de las comorbilidades.

REFERENCIAS

1. Ha CY, Katz S. Clinical outcomes and management of inflammatory bowel disease in the older patient. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15: 310.
2. Ananthakrishnan AN, Donaldson T, Lasch K, et al. Management of inflammatory bowel disease in the elderly patient: Challenges and opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23: 882-893.
3. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: Inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39: 459-77.
4. Charpentier C, Salleron J, Savoye G et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut* 2014;63: 423-32.
5. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013;45: 89-94.
6. Quezada SM, Steinberger EK, Cross RK. Association of age at diagnosis and Crohn's disease phenotype. *Age Ageing* 2013;42: 102-6.
7. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Ulcerative colitis: Comparison between elderly and young adult patients and between elderly patients with late-onset and long-standing disease. *Dig Dis Sci* 2013;58: 1306-12.
8. Nimmons D, Limdi JK. Elderly patients and inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7: 51-65.
9. Juneja M, Baidoo L, Schwartz MB et al. Geriatric inflammatory bowel disease: Phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. *Dig Dis Sci* 2012;57: 2408-15.
10. Mocciaro F, Ruso G, Di Mitri R et al. Infliximab-induced thrombocytopenia in an elderly patient with ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19: E52-3.
11. Benchimol EI, Cook SF, Erichsen R et al. International variation in medication prescription rates among elderly patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7: 878-89.
12. Chaparro M, Ordas I, Cabre E et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19: 1404-10.
13. John ES, Katz K, Saxena M et al. Management of inflammatory bowel disease in the elderly. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016;14: 285-304.
14. Desai A, Zator ZA, de Silva P et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19: 309-15.
15. Carlomagno N, Grifasi C, Dumani X et al. A clinical management of Crohn's diseases in the elderly. *Ann Ital Chir* 2013;84: 263-7.
16. Colombo F, Sahami S, de Buck Van Overstraeten A et al. Restorative proctocolectomy in elderly IBD patients: A multicentre comparative study on safety and efficacy. *J Crohns Colitis* 2017;11: 671-679.
17. Shung DL, Abraham B, Sellin J et al. Medical and surgical complications of inflammatory bowel disease in the elderly: A systematic review. *Dig Dis Sci* 2015;60: 1132-40.
18. Ananthakrishnan AN, Shi HY, Tang W et al. Systematic review and meta-analysis: Phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10: 1224-36.
19. Blonski W, Lichtenstein GR. Survival in elderly patients with ulcerative colitis and colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2012;57: 1435-8.
20. Baars JE, Kuipers EJ, van Haastert M, Nicolai JJ, Poen AC, van der Woude CJ. Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey. *J Gastroenterol* 2012;47: 1308-22.

AUTOEVALUACIÓN

1. Respecto de la EII:
 - a. Es poco prevalente debido a la gran mortalidad de los pacientes.
 - b. Representa el grupo con mayor incidencia en la EII
 - c. La edad es un factor impediendo de mortalidad
 - d. La clínica de debut es similar a pacientes jóvenes
 - e. Se considera globalmente en mayores de 75 años

Respuesta correcta: Inciso c. La edad es un factor impediendo de mortalidad.

Comentario: véase apartados de “introducción y epidemiología”.

2. En la EII:
 - a. Los factores genéticos tienen un papel mayor respecto de pacientes jóvenes.
 - b. La evolución de la enfermedad es más agresiva cuanto mayor edad tenga el paciente.
 - c. La afectación ileal y duodenal es más frecuente en la EdC y ancianos.
 - d. La proctitis y colitis izquierda son más frecuentes respecto a pacientes jóvenes.
 - e. Las manifestaciones axiales asociadas son muy frecuentes en el debut.

Respuesta correcta: Inciso d. La proctitis y colitis izquierda son más frecuentes respecto a pacientes jóvenes.

Comentario: véase apartado “epidemiología” y “presentación clínica”.

3. Señala la opción falsa respecto de la EII.
 - a. El riesgo aumentado de CCR no está claramente definido, pero en la CU parece tener relación con los años de evolución de ésta.
 - b. Se asocia a una mayor incidencia de linfoma no-Hodgkin y cáncer de piel no melanocítico en relación con el uso de inmunomoduladores.
 - c. Las infecciones más frecuentes son de origen abdominal, pero no presentan una clara causa de mortalidad ni tienen relación con la edad.

- d. Las comorbilidades y enfermedades graves de base suponen un importante factor limitante para la evolución de la EII y aparición de nuevos brotes, así como para la cirugía.
- e. La cirugía no debe demorarse cuando está indicada.

Respuesta correcta: Inciso c. Las infecciones más frecuentes son de origen abdominal, pero no presentan una clara causa de mortalidad ni tienen relación con la edad.

Comentario: véase apartado de “mortalidad”, “riesgo de cáncer global asociado con la EII” y “riesgo de cáncer colorrectal (CCR) asociado con la EII”.

4. En el tratamiento de la EII, señale la opción falsa:
 - a. El tratamiento no difiere demasiado respecto de pacientes jóvenes.
 - b. El enfoque “top-Down” es la estrategia más eficaz y útil en el manejo de estos pacientes.
 - c. La IPAA es la opción de elección en caso de valorar colectomía.
 - d. La opción quirúrgica ha de plantearse de forma precoz independientemente de la edad del paciente.
 - e. La 5-ASA puede empeorar la función renal.

Respuesta correcta: Inciso b. El enfoque “top-Down” es la estrategia más eficaz y útil en el manejo de estos pacientes.

Comentario: véase apartado de “tratamiento quirúrgico: riesgos y complicaciones derivadas”, “comorbilidades asociadas” y “anticoagulación”.

El papel de la endoscopia en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dr. Diego García Compeán, Dr. Emmanuel Irineo González Moreno,
Dr. Omar David Borjas Almaguer

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

PUNTOS CLAVE

- La endoscopia tiene un papel fundamental en la atención de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Permite establecer el diagnóstico, definir la actividad, la extensión y la distribución de las lesiones, evaluar la efectividad del tratamiento, establecer el pronóstico antes y después del tratamiento, supervisar la aparición de cáncer colorrectal y tratar lesiones hemorrágicas y estenosis.
- La ileocolonoscopía (IC) es el procedimiento de elección cuando existe sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa crónica idiopática [CUCI] o enfermedad de Crohn [EC]), ya que permite revisar colon e íleon terminal y además tomar biopsias.
- En pacientes con sospecha clínica y con marcadores serológicos de EII, con IC normal o en quienes no es posible hacer la ileoscopia, se indica la revisión del intestino delgado.
- En pacientes con sospecha de EC con indicación de revisión de intestino delgado se recomienda realizar un estudio de imagen (entero tomografía computarizada [TAC] o entero resonancia magnética [RMN]) para descartar estenosis intestinal. Si no la hay, el procedimiento indicado es la cápsula endoscópica (CE).
- En casos seleccionados existe necesidad de biopsia de intestino delgado de las lesiones descubiertas por estudios de imagen o por CE para establecer el diagnóstico. La enteroscopia asistida con balón (EAB) es el procedimiento indicado. También es útil cuando la CE está contraindicada, para recuperar CE retenida y tratar lesiones hemorrágicas y dilatar estenosis.
- Existen múltiples escalas endoscópicas para medir la severidad de la EII (CUCI y EC). Se recomienda utilizar la menos compleja y que la tenga

menor variabilidad intra e interobservador en la propia experiencia.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico inicial de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se realiza con base en una historia clínica detallada y un examen físico conciso, en conjunto con exámenes de laboratorio pertinentes y los hallazgos en estudios endoscópicos, histológicos y radiológicos. A pesar de que la endoscopia se considera el "estándar de oro" para el diagnóstico inicial de este trastorno, su uso va más allá de esta aplicación (1-4).

La endoscopia tiene un papel fundamental, particularmente extenso para el manejo de los pacientes con EII. Es esencial para su diagnóstico, así como para distinguir entre la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), para evaluar la distribución, extensión y la actividad de la enfermedad, medir la respuesta al tratamiento, realizar tamizaje de cáncer de colon, detectar displasia y, por último, proporcionar tratamiento a las complicaciones de esta enfermedad (5).

Con base en las recomendaciones más actualizadas emitidas por la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE, por sus siglas en inglés) y la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO, por sus siglas en inglés) (6, 7), en este manuscrito se revisará el papel de las diferentes técnicas endoscópicas en el manejo integral de la enfermedad inflamatoria intestinal.

COLONOSCOPIA

En los últimos años ha habido importantes avances tecnológicos en el campo de la endoscopia digestiva que han dado lugar al surgimiento de la cápsu-

la endoscópica (CE), la enteroscopia asistida con balón (EAB), la cromoendoscopia y la endomicroscopia confocal. Pese a esto, la colonoscopia con ileoscopia sigue siendo la primera y más importante herramienta endoscópica para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.

En la CUCI, las lesiones inflamatorias comienzan con frecuencia desde el recto y se extienden proximalmente, afectando la mucosa de una manera confluyente y continua con una demarcación clara entre las áreas afectadas y las normales. Se observa, inicialmente, pérdida del patrón vascular normal, friabilidad y úlceras superficiales afectando el recto (proctitis), del recto hasta la flexura esplénica (colitis izquierda), más allá del ángulo esplénico (colitis extensa), o puede afectar todo el colon (pancolitis) (8). En pacientes con colitis izquierda, se puede observar un área de inflamación en parche en el ciego (parche cecal). En 25% de los pacientes con pancolitis, se observa inflamación o úlceras en la mucosa en un segmento corto y continuo del íleon, lo cual representa una continuación de la colitis en el ciego. Este segmento ileal se conoce como "backwash ileitis" (9).

La EC se caracteriza endoscópicamente por la distribución irregular de las áreas de inflamación. Otros signos comunes incluyen el aspecto "en empedrado" de la mucosa, úlceras aftosas, profundas o serpiginosas, preservación rectal, la apertura interna de un tracto fistuloso y el involucre anal o perianal. La distribución clásica incluye involucre del íleon terminal (80%), colon (50%) y preservación rectal (50%) (10). En 20% de los pacientes, la enfermedad afecta sólo al colon. Se describe con mayor frecuencia la afección del tracto gastrointestinal superior como el estómago y el duodeno (incluso en ausencia de síntomas específicos) hasta en 3% de adultos con enfermedad ileocolónica (9).

Idealmente, durante la colonoscopia inicial deben tomarse al menos 2 biopsias de la mucosa en 5 sitios, incluyendo el íleon terminal y el recto. Además, se deben incluir muestras de la mucosa normal y afectada de cada sitio y enviarse para análisis histopatológico por separado. En la EC deben tomarse muestras de los bordes de las úlceras y de las erosiones aftosas, ya que con esto se incrementa la probabilidad de identificar granulomas (9). La colonoscopia, junto con otros procedimientos de diagnóstico, puede diferenciar la EC de la CUCI en 90% de los pacientes (6).

La colonoscopia tiene además un papel muy importante en el seguimiento de los pacientes, particularmente para monitorear la actividad de la enfermedad. La remisión completa se asocia a una menor

necesidad de intervención quirúrgica, un periodo prolongado libre de actividad inflamatoria y un menor riesgo de cáncer colorrectal (9).

Idealmente, los fenotipos y la actividad endoscópica de la EII deben clasificarse usando los sistemas de clasificación ya validados y publicados, ya que esta medición es importante para establecer la severidad de la enfermedad y evaluar el efecto de un tratamiento médico o biológico, el pronóstico o la posibilidad de una intervención quirúrgica (tabla 1). Es importante señalar que no existe consenso absoluto sobre cuáles son los límites del puntaje de las diversas clasificaciones que definen la enfermedad con actividad severa o recurrente y frecuentemente estos límites se establecen en forma arbitraria. Las clasificaciones propuestas son para CUCI y EC, algunas son más complejas y su aplicación consume más tiempo que otras. Sin embargo, algunas se adaptan mejor al tipo de práctica clínica de diferentes áreas geográficas, por lo que se recomienda seleccionar la menos compleja y que tenga mejor concordancia inter e intra observador en el sitio a utilizar. La clasificación de Mayo, que utiliza parámetros clínicos y endoscópicos, es ampliamente utilizada para evaluar la actividad de la CUCI (figura 1). No obstante, recientemente, se demostró que el índice de gravedad endoscópica de la colitis ulcerosa (UCEIS, por sus siglas en inglés) tiene una elevada confiabilidad para la evaluación de la gravedad de la enfermedad (11-13). Por otra parte, el índice de gravedad endoscópica de la EC (CDEIS, por sus siglas en inglés) se ha utilizado para evaluar la curación de la mucosa intestinal en varios ensayos terapéuticos publicados. Aunque esta escala es confiable y reproducible, su aplicación consume mucho tiempo, lo que la hace poco práctica en la clínica diaria. Por lo contrario, el puntaje endoscópico simple para la enfermedad de Crohn (SESCD, por sus siglas en inglés) se basa sólo en cuatro variables endoscópicas y su aplicación correlaciona significativamente con el CDEIS. Por su simpleza, el SESCOD es más fácil de calcular, consume poco tiempo y sus resultados son reproducibles, lo cual lo convierte en un instrumento práctico y confiable (5).

La clasificación de Montreal para determinar la extensión de la enfermedad en adultos con CUCI y EC ha sido ampliamente reproducida y validada (3) (tabla 2).

Tabla 1. Puntajes de actividad endoscópica para CUCI y enfermedad de Crohn

Colitis ulcerativa	
Puntaje de Mayo endoscópico	4 puntos (0-3)
	Normal (0): No signos inflamatorios
	Leve (1): Eritema
	Moderado (2): Friabilidad y erosiones
	Severo (3): Sangrado espontáneo, ulceraciones
Índice de severidad endoscópica de colitis ulcerativa (UCEIS)	Suma de 3 componentes para un puntaje (3-11)
	Patrón vascular: Normal (1), obliteración en parches (2), obliterado (3)
	Sangrado: Ninguno (1), mucosa (2), luminal leve (3), luminal moderado-severo (4)
	Lesiones: Ninguna (1), erosiones (2), úlceras superficiales (3), úlceras profundas (4)
Enfermedad de Crohn	
Índice de severidad endoscópica en enfermedad de Crohn (CDEIS)	Suma de puntaje de los 5 segmentos* / número de segmentos explorados + estenosis ulcerada (Sí = 3, No = 0) + estenosis no ulcerada (Sí = 3, No = 0)
	*La suma de segmentos en íleon, colon derecho, transverso, izquierdo y recto
	Úlceras profundas (Sí = 12, No = 0)
	Úlceras superficiales (Sí = 6, No = 0)
	Superficie involucrada en cm (0 -10)
	Superficie ulcerada en cm (0- 10)
Puntaje endoscópico simplificado en enfermedad de Crohn (SESCD)	Suma de los 5 segmentos totales para un puntaje total (0-60)
	Tamaño de úlcera: ninguna (0), 0.1–0.5 cm (1), 0.5–2 cm (2), >2 cm (3)
	Superficie ulcerada: ninguna (0), <10% (1), 10–30% (2), >30% (3)
	Superficie afectada: ninguna (0), <50% (1), 50–75% (2), >75% (3)
	Estenosis: ninguna (0), única permite paso (1) múltiples permite paso (2), no permite el paso (3)

Figura 1. Puntuación de Mayo endoscópica. A: Mayo 0: Mucosa normal; B: Mayo 1: Eritema, disminución de patrón vascular y friabilidad; C: Mayo 2: Eritema marcado, ausencia patrón vascular, friabilidad y erosiones; D: Mayo 3: Sangrado espontáneo y ulceración

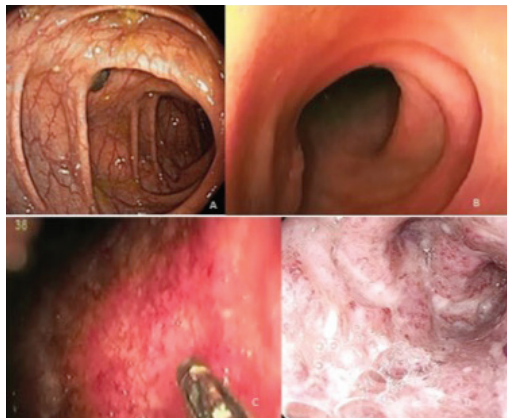


Tabla 2. Clasificación de Montreal para colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn

Colitis ulcerativa		
Clasificación	Definición	Máximo involucro endoscópico
E1	Proctitis	Limitado al recto
E2	Colitis izquierda	Limitado a la mucosa colónica distal la flexura esplénica
E3	Colitis extensa	Extiende proximal a la flexura esplénica
Enfermedad de Crohn		
A: Edad de aparición	L: Localización	B: Comportamiento
A1 =< 16 años	L1: Ileal	B1: sin estenosis, no penetrante
A2 = 17 - 40 años	L2: colónico	B2: estenótico
A3 =>40 años	L3: ileocolónico	B3: penetrante
	L4: aislado a tracto gastrointestinal superior	+ p: Enfermedad perianal presente

Otro papel importante de la colonoscopia en la EII se relaciona con el tamizaje de cáncer colorrectal (CCR), el cual tiene como objetivo principal el de identificar lesiones pre-malignas en fase temprana. Los estudios recientes demuestran que el riesgo de CCR en EII es de 0.6% a 7.5% después de 10 y 30 años del diagnóstico, respectivamente. El riesgo de CCR es mayor en pacientes con enfermedad activa y extensa, enfermedad grave, mayor duración de la enfermedad, edad temprana de inicio, "backwash ileítis", antecedentes familiares de CCR y colangitis esclerosante primaria (5, 9).

El tamizaje de CCR se recomienda realizar después de 8-10 años de diagnóstico de la enfermedad. En pacientes con alto riesgo de CCR (estenosis o displasia detectada en los últimos 5 años, colangitis esclerosante primaria, colitis extensa con inflamación activa severa o antecedentes familiares de CCR en un familiar de primer grado con menos de 50 años de edad) se debe repetir la colonoscopia un año después. En los pacientes con riesgo intermedio (colitis extensa con inflamación activa leve o moderada, pólipos inflamatorios o antecedentes familiares de CRC en un pariente de primer grado a los 50 años o más) se debe repetir la colonoscopia 2 a 3 años después. Los pacientes con riesgo bajo deben tener una colonoscopia 5 años después (tabla 3) (6, 7, 14).

El rendimiento diagnóstico de la colonoscopia de vigilancia se puede mejorar con la aplicación de

una solución de azul de metileno o índigo carmín sobre la mucosa del colon (cromoendoscopia) con el fin de tomar biopsias de sitios específicos. Sin embargo, si no se tiene disponible esta sustancia, deberán realizarse biopsias aleatorias a lo largo de todo el colon (cuatro muestras cada 10 cm) (15). El uso de técnicas como la cromoendoscopia digital, la cual ha sido incorporada a los nuevos modelos de equipo endoscópico (imágenes de banda estrecha [NBI], adecuación inteligente de color *Fuji* [FICE] e iSCAN) o la endomicroscopia confocal no se recomiendan en forma generalizada en el tamizaje de CCR de estos pacientes, ya que, aunque han demostrado ser superiores a la endoscopia estándar para la detección de displasia, estas técnicas no tienen impacto favorable sobre la mortalidad asociada a CCR (16).

RECTOSIGMOIDOSCOPÍA

La rectosigmoidoscopia es un procedimiento útil cuando el uso de la colonoscopia es de alto riesgo (colitis aguda severa o fulminante). Se utiliza para determinar la actividad de la enfermedad en pacientes con CUCL ya establecida y para el diagnóstico diferencial de infecciones oportunistas superpuestas en pacientes con exacerbación de la actividad clínica (citomegalovirus, *Clostridium difficile* o colitis isquémica) (6). A diferencia de la colonoscopia, la cual requiere una preparación oral y a veces exhaustiva, la

preparación para la sigmoidoscopia es mucho más simple (1 o 2 enemas o ninguna preparación).

ENDOSCOPIA SUPERIOR

La endoscopia superior tiene importancia en la EC, ya que permite evaluar la extensión y la severidad de la enfermedad cuando ésta se ubica por arriba del ligamento de Treitz, lo cual ocurre en 16% de los pacientes en forma general y por arriba de 20% en individuos afroamericanos. Se indica cuando existen síntomas como dispepsia, dolor abdominal, vómito o alguna deficiencia nutricional en pacientes con EC

ileal o colónica conocida o con una fuerte sospecha de EC (5, 6). Los hallazgos endoscópicos característicos en EC del tracto digestivo superior son eritema, lesiones aftosas, úlceras, estenosis y fístulas. Se recomienda la toma de al menos 2 biopsias del esófago, estómago y duodeno en los casos sospechosos. En pacientes pediátricos se ha demostrado la presencia de granulomas aislados en el tracto digestivo superior en 12% a 28% de los pacientes con EC de diagnóstico reciente y sin otros hallazgos en la ileocolonoscopia. Debido a lo anterior, en este grupo etario la endoscopia superior es fundamental como parte de la evaluación integral de inicio (17, 18).

Tabla 3. Vigilancia propuesta para cáncer colorrectal en EII según factores de riesgo

	Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo
Factores de riesgo	Colangitis esclerosante primaria	Involucro extenso con actividad leve a moderada	Otros factores diferentes a los de alto grado o intermedio
	Involucro extenso con actividad moderada a severa	Pólipos inflamatorios	
	Familiar de primer grado con historia de cáncer colorrectal con <50 años	Familiares de primer grado con historia de cáncer colorrectal con >50 años	
	Estenosis o displasia detectada 5 años antes		
	En caso de pouch: CEP, cáncer colorrectal previo o displasia		
Vigilancia	Anual	Cada 3 años	Cada 5 años

CÁPSULA ENDOSCÓPICA

El involucro aislado del intestino delgado proximal en la EC se asocia a un peor pronóstico, presentándose mayor frecuencia de recaídas, hospitalizaciones y cirugías (19, 20). Se ha observado que existe en más de 30% de los pacientes recientemente diagnosticados con EC ileocolónica, por lo que la evaluación de la totalidad del intestino proximal se hace necesaria. Los procedimientos endoscópicos utilizados para tal fin son de reciente introducción en la práctica clínica e incluyen la CE y la enteroscopia asistida con balón (EAB). La CE se introdujo en el mundo para uso clínico en el año 2001 y en México en 2002. En la última década se han conocido más claramente sus alcances y limitaciones en el diagnóstico de la EC

ubicado en el intestino proximal. Diversos estudios han comunicado que tiene una utilidad diagnóstica media de 50% en pacientes con EC (21).

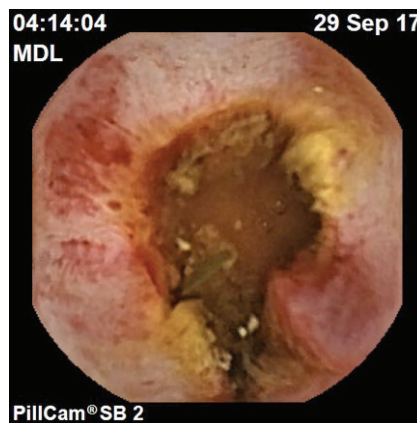
Las principales ventajas de la CE son su no invasividad y su excelente tolerancia. Puede evaluar por completo el intestino delgado hasta en 85% de los pacientes, incluso sin preparación intestinal (7). Sus desventajas son la imposibilidad para la toma de biopsias, el costo elevado, la disminución en su rendimiento diagnóstico en presencia de detritus abundantes en la luz intestinal, la inviabilidad en pacientes con tránsito intestinal o gástrico lento y el riesgo de retención intestinal en pacientes con estenosis (9). La retención de la CE puede ocurrir

en 1 a 2% en pacientes con sospecha de EC, y por arriba de 13% en EC establecida o postoperatoria (5). Dicho riesgo puede ser disminuido al utilizar la cápsula Agile, la cual es biodegradable, o bien, mediante un estudio de imagen previo al procedimiento, de preferencia una enterografía por tomografía computarizada (entero-TC).

Los hallazgos por CE consistentes con EC incluyen eritema y edema de la mucosa, atrofia de las vellosidades, erosiones, úlceras y estenosis (figura 2). Se ha descrito que la selección de pacientes utilizando los criterios sugeridos por el grupo de estudio de la Conferencia Internacional sobre Cápsula Endoscópica (ICCE, por sus siglas en inglés) como dolor abdominal y diarrea crónica, pérdida de peso, enfermedad perianal, marcadores inflamatorios elevados o incremento de la calprotectina fecal, mejora la especificidad y el valor predictivo positivo de la CE (22, 23). Un metanálisis reciente demostró que CE tiene

un rendimiento diagnóstico significativamente mayor que la EAB y la entero-TC en pacientes con sospecha de EC y en pacientes con EC ya establecida, en cambio, tuvo un rendimiento diagnóstico similar a la enterografía por resonancia magnética (24). Por otra parte, el puntaje de Lewis es una escala obtenida por CE, que sirve para evaluar el grado de actividad de la inflamación del intestino delgado y es útil para determinar el grado de severidad de la EC y su respuesta al tratamiento. Los parámetros para calcular esta escala vienen definidos en el programa (software) de revisión del intestino delgado de algunos de los fabricantes de CE y se basa en la cuantificación por tercios de intestino delgado del grado y extensión del edema de la mucosa, del número y extensión de las úlceras, y del número y grado de lesiones estenosantes. La escala de Lewis es importante para la estandarización del informe de la CE en la descripción de las lesiones mucosas de la EC (25).

Figura 2. Imagen de cápsula endoscópica que muestra estenosis ulcerada en ileon secundaria a Enfermedad de Crohn



ENTEROSCOPIA

La enteroscopia es un término genérico para un examen endoluminal del intestino delgado mediante una técnica endoscópica. Existen varios tipos de enteroscopia: por empuje, asistida con dos balones, asistida con un balón, en espiral y la intraoperatoria (26). Aunque la CE estrictamente es una enteroscopia, ésta se excluye del grupo de procedimientos previamente mencionados debido a sus diferencias técnicas. La enteroscopia en términos generales tiene un papel limitado en la evaluación de inicio de los pacientes con EC conocida o sospechada debido a los altos rendimientos de diagnóstico de otras modalidades menos invasivas como la

colonoscopia con ileoscopia y la CE. Sin embargo, en pacientes con anomalías de la mucosa de intestino en segmentos fuera del alcance de la endoscopia convencional demostradas por estudios de imagen (entero-TAC o la entero-RMN) y /o por CE, la enteroscopia en cualquiera de sus modalidades es una alternativa adecuada a utilizar para la toma de biopsias con el fin de establecer un diagnóstico de certeza. Además, la enteroscopia es una alternativa útil en pacientes con lesiones estenóticas de intestino delgado sospechosas de EC (en donde se contraindica el uso de la CE) con el fin de obtener biopsias y dilatar la estrechez (27). La ente-

roscopía también puede utilizarse específicamente para intervenciones terapéuticas tales como hemostasia de lesiones con hemorragia activa o para el retiro de cápsulas endoscópicas retenidas (6).

Si bien el rendimiento diagnóstico de la enteroscopia con doble balón y de la CE son similares en lesiones inflamatorias (16% vs. 18%, respectivamente), en las guías internacionales se recomienda la CE como procedimiento inicial, ya que no es invasiva, puede visualizar todo el intestino delgado en mayor proporción que la enteroscopia (85% vs. 40% de la enteroscopia) y puede ayudar a decidir el abordaje inicial para el uso posterior de la enteroscopia (vía oral o rectal). La enteroscopia diagnóstica tiene una tasa de eventos adversos menores de 9.1% (odinofagia, distensión abdominal y fiebre), mientras que los eventos adversos mayores (perforación de intestino, pancreatitis, hemorragia y neumonía por aspiración) se presentan en 0.72% de los casos (6).

La EC se asocia a estenosis en el íleon o en segmentos proximales del intestino delgado en 25% de los casos. Además, 10% de los pacientes operados presenta estenosis del sitio de la anastomosis secundaria a recurrencia antes de 3 años. Las estenosis colónicas se observan en 10% de los pacientes. Con base en lo anteriormente mencionado, la dilatación mediante endoscopia se presenta como una alternativa terapéutica válida. Existe mayor experiencia con las dilataciones en el segmento ileocolónico, ya que están al alcance del colonoscopio. Sin embargo, las dilataciones de las estenosis del intestino proximal deben realizarse con enteroscopios de cualquier tipo previamente descritos. Para dilatar se utilizan balones neumáticos y el procedimiento se hace bajo visión directa (figura 3). Las estenosis menores de 4 cm de longitud son las que mejor responden. La tasa de éxito de la dilatación endoscópica en términos generales es de 90% y brinda una eficacia clínica de 42 a 90%. Sin embargo, las recurrencias son frecuentes, ya que existe la necesidad de dilataciones repetidas en 50% de los casos en un lapso de 5 años. Las complicaciones son de alrededor de 3% y las perforaciones se presentan en menos de 10%, especialmente en caso de adherencias intestinales y cirugías previas de intestino (6).

ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO (USE)

El USE se ha utilizado en EII para evaluar la actividad de la enfermedad y para diferenciar la EC de la CUCI. También tiene un papel establecido en pacientes con EC perianal, especialmente en presencia de fístulas y abscesos perianales. Un metanálisis demostró que la resonancia magnética puede ser superior al USE para la detección de fístula, con una sensibilidad de 87% y especificidad de 69% en comparación con 87% y 43%, respectivamente, con USE, aunque se observó un alto grado de heterogeneidad entre los estudios (28). Las guías del consenso de ECCO recomiendan la MRI pélvica como la evaluación de elección inicial en el diagnóstico de fístulas perianales (29). El USE puede usarse para monitorizar el tratamiento médico y quirúrgico de las fístulas perianales (6).

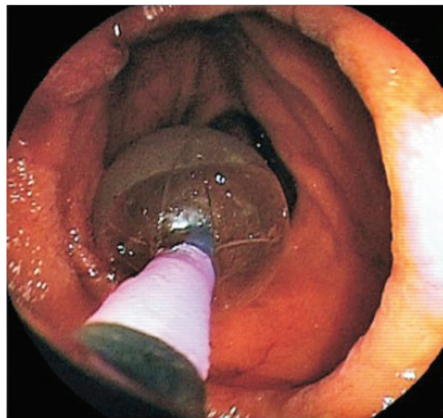
CONCLUSIONES

En conclusión, además de la historia clínica, el examen físico y los estudios radiológicos, los procedimientos endoscópicos tienen un papel fundamental en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con EII. Aunque la colonoscopia continúa siendo la herramienta diagnóstica y terapéutica más importante, otras modalidades endoscópicas que han surgido en los últimos 20 años han adquirido un papel protagónico cada vez más importante en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Es de esperarse que en el futuro cercano, el mejoramiento de las técnicas endoscópicas, por un lado, y la combinación de dichas técnicas con modernos estudios de imagen y nuevos marcadores biológicos, por otro, dé como resultado una mayor eficacia diagnóstica y una mejor evaluación de la terapéutica que resulte en un impacto significativo favorable en el pronóstico de los pacientes.

En los tiempos actuales, en los cuales surgen en forma rápida cada vez nuevos agentes biológicos altamente efectivos contra la EII, la necesidad de mejores procedimientos de diagnóstico y evaluación terapéutica se hacen imprescindibles.

Figura 3. Dilatación por endoscopia de estenosis en íleon por Enfermedad de Crohn con balón neumático



REFERENCIAS

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al. Third European Evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-70.
2. Gomollon F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25.
3. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965-90.
4. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.
5. Carter D, Eliakim R. Current role of endoscopy in inflammatory bowel disease diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:370-7.
6. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1101-21.e1-13.
7. Annese V, Daperno M, Rutter MD et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982-1018.
8. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756-70.
9. Rameshshanker R, Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(6):201-11.
10. Torres J, Mehandru S, Colombel JF et al. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741-55.
11. Travis SP, Schnell D, Krzeski P et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535-42.
12. Travis SP, Schnell D, Krzeski P et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology* 2013;145:987-95.
13. Travis SP, Schnell D, Feagan BG et al. The impact of clinical information on the assessment of endoscopic activity: Characteristics of the ulcerative colitis endoscopic Index of severity [UCEIS]. *J Crohns Colitis* 2015;9:607-16.
14. Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A et al. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2013;45:936-43.
15. Hlavaty T, Huorka M, Koller T et al. Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and Crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:680-9.

16. Iannone A, Ruospo M, Wong G et al. Chromoendoscopy for surveillance in ulcerative colitis and Crohn's disease: A systematic review of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1684-97.
17. Turner D, Levine A, Escher JC et al. Management of pediatric ulcerative colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:340-61.
18. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1179-207.
19. Park SK, Yang SK, Park SH et al. Long-term prognosis of the jejunal involvement of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:400-8.
20. Flamant M, Trang C, Maillard O et al. The prevalence and outcome of jejunal lesions visualized by small bowel capsule endoscopy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1390-6.
21. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: A prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012;57:1618-23.
22. Adler SN, Yoav M, Eitan S et al. Does capsule endoscopy have an added value in patients with perianal disease and a negative work up for Crohn's disease? *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:185-8.
23. Rosa B, Moreira MJ, Rebelo A et al. Lewis Score: a useful clinical tool for patients with suspected Crohn's Disease submitted to capsule endoscopy. *J Crohns Colitis* 2012;6:692-7.
24. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1240-8.
25. Niv Y, Ilani S, Levi Z et al. Validation of the Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI or Niv score): a multicenter prospective study. *Endoscopy* 2012;44:21-6.
26. Dye CE, Gaffney RR, Dykes TM et al. Endoscopic and radiographic evaluation of the small bowel in 2012. *Am J Med* 2012;125:1228.e1-e12.
27. Tharian B, George N, Navaneethan U. Endoscopy in the diagnosis and management of complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1184-97.
28. Siddiqui MR, Ashrafian H, Tozer P et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum* 2012;55:576-85.
29. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010;4:63-101.

AUTOEVALUACIÓN

1. En un paciente con sospecha clínica de EII, ¿cuál es procedimiento de elección?
 - a. Colonoscopia
 - b. Enteroscopia por empuje
 - c. Cápsula endoscópica
 - d. Íleo-colonoscopia
 - e. Enteroscopia asistida con balón
2. En pacientes con sospecha clínica de EII con íleo-colonoscopia negativa o imposibilidad para hacer la ileoscopia, ¿cual es el procedimiento endoscópico siguiente?
 - a. Endoscopia superior
 - b. Cápsula endoscópica
 - c. Enteroscopia asistida con balón
 - d. Enteroscopia de empuje
 - e. Enteroscopia intra-operatoria

Respuesta correcta: Inciso d. Íleo-colonoscopia

Comentario: 100% de la CUCI y hasta 80% de la EC se localizan dentro del alcance de este procedimiento. Además, se pueden tomar biopsias de las lesiones sospechosas.

Referencia: Moran CP, Neary B, Doherty GA. Endoscopic evaluation in diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Endosc* 2016;8:723-732.

Respuesta correcta: Inciso b. Cápsula endoscópica

Comentario: la cápsula endoscópica permite revisar el intestino delgado hasta en 85% de los casos e identificar lesiones proximales o ileales sospechosas de enfermedad de Crohn.

Referencia: Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical practice guidelines for the use of video

capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2017;152:497-514.

3. En un paciente con EC bajo tratamiento con biológicos se realiza una entero-TC que muestra engrosamiento de pared del íleon proximal con probable estenosis. Se hace necesario evaluar actividad de la enfermedad en intestino delgado. ¿Cuál sería su elección?
- Enteroscopia asistida con balón
 - Enteroscopia por empuje
 - Cápsula endoscópica
 - Íleo-colonoscopia
 - Cápsula Agile Patency biodegradable

Respuesta correcta: Inciso e. Cápsula *Agile Patency* biodegradable

Comentario: en pacientes con sospecha clínica o por imagen de estenosis intestinal, la retención de la cápsula es muy frecuente (13-15%). Se recomienda dar una cápsula biodegradable (cápsula de *Agile Patency*) antes de realizar el estudio con la cápsula verdadera.

Referencia: Yadav A, Heigh RI, Hara AK et al. Performance of the patency capsule compared with non-enteroclysis radiologic examinations in patients with known or suspected intestinal strictures. *Gastrointest Endosc* 2011;74:834-839.

4. En relación con el tamizaje de CCR en pacientes con EII, señale la aseveración correcta:

- Debe de comenzar 20 años después del diagnóstico de CUCI
- La endomicroscopia confocal es un procedimiento indicado, ya que su uso ha mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes
- El diagnóstico de displasia de alto grado sin una lesión detectable por endoscopia es una indicación plausible de colectomía total
- Pacientes con CUCI y con estenosis o displasia detectada en los últimos 5 años, colangitis esclerosante primaria, colitis extensa, inflamación activa severa o antecedentes familiares de CCR en un familiar de primer grado con menos de 50 años se debe repetir la colonoscopia de tamizaje en 2 años
- La cromoescopia con azul de metileno durante la colonoscopia no tiene ninguna utilidad en la selección de sitios a biopsiar

Respuesta correcta: Inciso c. El diagnóstico de displasia de alto grado sin una lesión detectable por endoscopia es una indicación plausible de colectomía total

Comentario: la resección endoscópica de displasia en pacientes con EII crónica es usualmente difícil debido a que con frecuencia se complica con fibrosis submucosa. En estas condiciones, la colectomía es una mejor opción terapéutica.

Referencia: Hong SN. Endoscopic therapeutic approach for dysplasia in inflammatory bowel disease. *Clin Endosc* 2017;50:437.

Tratamiento médico convencional de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal ¿En qué casos debemos usarlo?

Dra. María Victoria Bielsa Fernández

Unidad de Pacientes en Estudio de la Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal debe individualizarse de acuerdo con las características particulares de la enfermedad de cada paciente.
- Los objetivos de tratamiento deben enfocarse en mejorar y mantener el estado nutricional y la calidad de vida, eliminar los síntomas, reducir la inflamación y, si es posible, lograr la cicatrización de la mucosa intestinal, mantener al paciente en remisión, evitar la dependencia a los corticosteroides y minimizar el número de complicaciones, hospitalizaciones y cirugías.
- Los aminosalicilatos son el tratamiento la primera elección en la mayoría de los casos de colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), pero prácticamente no tienen lugar en el manejo de la enfermedad de Crohn (EdC).
- Los esteroides son una excelente opción terapéutica, pero sólo deben utilizarse en algunos pacientes con EII moderada a severa, deben administrarse por el menor tiempo posible y siempre que sea posible, mejor utilizar esteroide de baja biodisponibilidad, como la budesonida.
- Los inmunomoduladores son casi siempre tratamiento de segunda línea y sólo en casos específicos, y siempre que vayan a ser utilizados, se debe medir la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT).

INTRODUCCIÓN

Bajo el término “enfermedad inflamatoria intestinal” (EII) se engloban varias entidades, como colitis inespecífica, colagenosa y linfocítica, además de las dos más comúnmente englobadas bajo este término y

que serán abordadas en este capítulo: la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (EdC). Ambas se consideran enfermedades crónicas, intermitentes (con periodos de recaída y remisión) e incurables. Su etiología aún no está completamente esclarecida, pero a la fecha, se considera que es multifactorial, involucrando factores inmunológicos, genéticos y ambientales (como alteración de la microbiota intestinal, aumento de la permeabilidad intestinal, desregulación la inmunidad intestinal). Debido a esta falta de claridad en cuanto a su etiopatogenia, según los expertos, en este momento estamos tratando el resultado de la EII y no su causa (1), razón que explica por qué hasta este momento son consideradas enfermedades incurables.

En la actualidad existen varias opciones de tratamiento: *a)* aminosalicilatos; *b)* corticosteroides; *c)* inmunomoduladores (azatioprina, metrotexato, 6-mercaptopurina, ciclosporina); *d)* agentes biológicos (anti-citocinas y anti-integrinas); *e)* manipulación de la microbiota intestinal (antibióticos, probióticos y trasplante de microbiota fecal); *f)* tratamiento quirúrgico, y *g)* tratamientos alternativos y algunas recomendaciones de manejo dietético durante las fases de actividad.

En el presente capítulo sólo se abordará el tratamiento llamado “convencional” en la población adulta, que incluye los aminosalicilatos, corticosteroides e inmunomoduladores. El tratamiento con agentes biológicos, cirugía, trasplante de microbiota fecal, medicina alternativa y complementaria, así como situaciones especiales (pediatría, adulto mayor y embarazo), serán abordados por otros autores.

En opinión de los expertos, el tratamiento debe individualizarse, estableciendo claramente las

metas a alcanzar y para seleccionar la mejor opción de manejo para cada caso en particular, debemos tener en cuenta en primer lugar cuál es la EI a la que nos enfrentamos: CUCI o EC, la edad del paciente (población pediátrica, adulta o adultos mayores), la condición fisiológica (embarazo), la severidad y localización de la enfermedad, si el manejo será ambulatorio o intrahospitalario, la presencia o ausencia de alguna comorbilidad y, en caso de una recaída, cuál fue la evolución y duración del episodio o episodios previos, cantidad de recidivas en un año, qué tratamientos ha recibido previamente y si ha presentado resistencia a alguno de los medicamentos convencionales.

Conociendo que ambas enfermedades son incurables, los objetivos de tratamiento deben enfocarse a: mejorar y mantener tanto el estado nutricional

como la calidad de vida, manejar la enfermedad aguda eliminando los síntomas, reducir la inflamación y, si es posible, hacer cicatrizar la mucosa intestinal, mantener al paciente en remisión, evitar la dependencia a los corticosteroides (disminuir la frecuencia y severidad de las recurrencias y del uso de corticosteroides) y de ser posible, minimizar las complicaciones, hospitalizaciones y cirugías (2).

Con el fin de individualizar y lograr los objetivos del tratamiento de los pacientes con CUCI o EC, debemos estar familiarizados con algunos términos (tabla 1) que están más ampliamente y perfectamente descritos en el consenso de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO), recientemente publicado en la Revista de Gastroenterología de México (3).

Tabla 1. Terminología en colitis ulcerosa crónica idiopática y enfermedad de Crohn (3)

Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática	
Enfermedad activa	Criterios de Truelove y Witts: remisión (inactiva), leve, moderada y severa
Esteroide dependiente	No es posible reducir la dosis de esteroide por debajo de 10 mg/día de prednisona (o equivalente) dentro de los primeros 3 meses de tratamiento, o hay recaída en los primeros 3 meses de haber descontinuado los esteroides
Patrón de recaída	Rara (\leq una recaída/año), común (\geq 2 recaídas/año) o continua (síntomas persistentes sin un periodo de remisión)
Recaída temprana	Aparición de síntomas de actividad en un periodo $<$ 3 meses después de lograr la remisión clínica
Refractaria a esteroides	Actividad a pesar de una dosis de prednisona de hasta 0.75 mg/kg/día durante un periodo de 4 semanas
Remisión	Resolución de síntomas y/o cicatrización endoscópica de la mucosa
Respuesta	Disminución $>$ 30% en el índice de actividad, disminución en el sangrado rectal y de los sub-puntajes endoscópicos
Enfermedad de Crohn	
Enfermedad activa	Índice de actividad de la EC (CDAI): Leve = 150-220, Moderada = 220-450 y Severa: $>$ 450 puntos
Esteroide dependiente	No se puede reducir dosis de esteroide a menos de 10 mg/día de prednisona (o equivalente) o budesonida $<$ 3 mg/día en los primeros 3 meses de tratamiento, o hay recaída dentro de los 3 meses posteriores a haber descontinuado los esteroides

Patrón de recaída	Poco común: \leq una vez por año; común: \geq 2 veces por año y persistente (continua) sin un periodo de remisión
Recaída	Exacerbación de síntomas en quien había estado en remisión clínica, un incremento de 70 puntos en el CDAI
Recaída temprana	Exacerbación de síntomas en menos de 3 meses, en quien bajo tratamiento médico estaba en remisión
Recurrencia	Vuelven a aparecer lesiones después de someterse a una resección quirúrgica. Hay recurrencia clínica y endoscópica (puntaje de Rutgeerts)
Refractaria a esteroides	Actividad a pesar de una dosis de prednisona (o equivalente) de hasta 0.75 mg/kg/día durante un periodo de 4 semanas
Remisión	Índice de actividad CDAI $<$ 150
Respuesta	Disminución $>$ 100 puntos en el índice de actividad CDAI

RELACIÓN MÉDICO PACIENTE

Aunque éste es un principio fundamental en el diagnóstico y tratamiento de cualquier padecimiento, en las enfermedades crónico-degenerativas tiene una particular relevancia, ya que el paciente deberá estar bajo monitoreo y tratamiento por el resto de su vida. Para lograr un buen apego al tratamiento, es fundamental que el paciente participe en la toma de decisiones y así poder alcanzar el objetivo terapéutico.

En la EII, así como en otras muchas enfermedades crónicas (artritis reumatoide, hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, entre otras), se ha implementado la modalidad “treat to target” o “tratar para un objetivo”. En la práctica clínica para el manejo de la EII (EC y CUCI) recomiendan incluir tanto la remisión clínica como la remisión endoscópica y los resultados informados por el paciente, especialmente aquellos relacionados con su calidad de vida (4).

Un principio importante de este enfoque terapéutico es lograr el consentimiento del paciente para iniciar el tratamiento propuesto, incluyendo las probables adecuaciones, con conocimiento de que algunos de los ajustes al tratamiento serán guiados por marcadores objetivos de actividad y no sólo por la sintomatología.

Afortunadamente, los avances en el conocimiento del pronóstico, severidad y seguimiento de la enfermedad han permitido el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento. Se dice que idealmente debemos lograr una comunicación adecuada con el paciente sobre la severidad y pronóstico de la enfermedad. Es importante que los pacientes con EII

conozcan el estado de su enfermedad y las metas *objetivas* del tratamiento, informarle acerca de todas las opciones de tratamiento, incluyendo sus beneficios, efectos secundarios y los riesgos posibles de cada una de las diferentes opciones terapéuticas. Esto permite que un paciente debidamente informado tenga la libertad de escoger o rechazar los tratamientos propuestos, permitiendo tomar decisiones más claras y precisas, con lo cual pueden lograrse mejores conductas de autorregulación (como la adherencia al tratamiento, dejar de fumar, vacunación, por ejemplo) y mejor apego al tratamiento (5).

MANEJO DIETÉTICO

Es conocido que la fibra tiene propiedades fisiológicas que pueden modificar la inflamación gastrointestinal y, por tanto, se especula que la ingesta de fibra podría ser eficaz en el manejo integral de las EII. A este respecto, hay una revisión sistemática que identificó 23 ensayos aleatorios controlados (EAC) sobre el uso de fibra dietética en el tratamiento o el mantenimiento de CU, EC y pouchitis. La suplementación con fibra tuvo un efecto positivo en la evolución de la CU en 3/10 estudios y en el estudio único de pouchitis. En cambio, ninguno de los 12 estudios en EC demostró beneficio alguno. Teniendo en cuenta la variación entre los grupos de pacientes, estadio de la enfermedad (remisión, actividad y severidad), las intervenciones, comparadores, definición y métodos de medición de los

resultados, no les fue posible realizar un metanálisis de los estudios considerados en su revisión. La limitada evidencia acerca de los beneficios de la fibra se reporta con suplementos de fibra y ningún estudio evaluó el papel de la fibra dietética. Concluyen entonces que existe evidencia débil de que la fibra mejora de los resultados en UC y pouchitis. El papel potencial antiinflamatorio de la fibra es aún un enigma y merece mayor investigación con ensayos clínicos que tengan suficiente poder estadístico y que excluyendo la obstrucción gastrointestinal manifiesta, la ingesta de fibra no debe ser restringida en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (6).

La Organización Mundial de Gastroenterología recomienda que, durante un aumento de la actividad de la enfermedad, sería apropiado disminuir la ingesta de fibra, ya que la dieta baja en residuo puede disminuir la frecuencia de las defecaciones y en caso de proctitis ulcerosa, en la que el estreñimiento sea un problema mayor que la diarrea, se podría indicar una dieta con alto residuo. La ingesta de productos lácteos no debe limitarse (al menos que el paciente no los tolere), y que la reducción de los oligosacáridos, disacáridos, y monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) de la dieta puedan reducir algunos síntomas de la EII, aunque la información es escasa respecto de este último punto (2).

MANEJO MÉDICO CUCI. COLITIS DISTAL Y PROCTITIS ACTIVA LEVE A MODERADA

Para inducir remisión, se recomienda como primera elección el tratamiento con aminosalicilatos (5-ASA) tópicos: en supositorios para pacientes con proctitis ulcerosa y la presentación en enemas o espuma es preferible para pacientes con procto-sigmoiditis y colitis izquierda leve a moderada. Los esteroides rectales se indican como terapia de segunda línea para la inducción de remisión completa en los pacientes que no responden a los 5-ASA tópicos (3).

Para el mantenimiento, en pacientes con proctitis los supositorios de mesalazina son ideales, mientras que para los pacientes con colitis distal se recomienda continuar con la presentación de espuma o enemas administrados por la noche diariamente o reduciendo la frecuencia de administración para mantener la remisión completa (3).

Los corticosteroides tópicos como la budesonida no han probado ser eficaces para mantener la remisión en colitis distal. Cuando estas medidas no pueden mantener la remisión, se recomienda el uso de tiopurinas (6-MP o azatioprina) (7).

CUCI ACTIVA LEVE A MODERADA, CON CUALQUIER EXTENSIÓN MÁS ALLÁ DEL RECTO

Para inducir remisión, como primera línea de tratamiento se recomienda el manejo con 5-ASA oral y tópico concomitantemente, la dosis recomendada de mesalazina oral es de entre 3.0 y 4.8 g, se recomienda administrarlos en una sola dosis (para mejorar la adherencia al tratamiento) (3). El grupo del consenso de Toronto recomienda dosis de 2.0 a 2.4 g/día en CUCI leve y dosis mayores en casos moderados (7). La sulfasalazina tiene eficacia similar a la mesalazina, pero se requieren dosis mayores para lograr los mismos resultados. Hay algunos casos en que con una dosis diaria de aminosalicilatos orales se puede inducir la remisión clínica y así mejorar la adherencia al tratamiento. Es recomendable evaluar a los pacientes con terapia de inducción de 5-ASA oral/rectal en 4 a 8 semanas y si no hay respuesta sintomática, considerar la necesidad de modificar la terapia. En caso de resistencia a los 5-ASA, se recomienda el uso de esteroides sistémicos orales como terapia de segunda línea, o bien, intentar antes con esteroides orales de baja biodisponibilidad, como la budesonida multi-matrix (MMX) (3).

Las tiopurinas son efectivas en pacientes que no responden a los esteroides orales, y siguen teniendo la enfermedad moderada. En los pacientes refractarios o dependientes a esteroides a pesar de dosis adecuadas de tiopurina, o que son intolerantes de estos medicamentos, se recomienda cambiar a agentes biológicos como el Infliximab (7).

La terapia de mantenimiento en pacientes que tuvieron enfermedad leve a moderada con cualquier extensión más allá del recto que lograron remisión clínica con aminosalicilatos orales o tópicos, se recomienda continuar con la misma terapia (no cambiar de aminosalicilato) (3). La dosis recomendada debe ser individualizada para cada caso y en aquellos pacientes que lograron remisión con aminosalicilatos orales se recomienda terapia oral continua de al menos 2 g/día para mantener la remisión completa, y para aquellos que tuvieron una enfermedad más activa, más extensa o que han tenido recaídas frecuentes la recomendación para dosis de mantenimiento de hasta 4.8 g/día (7). Los inmunomoduladores son eficaces para mantener la remisión en aquellos pacientes en que se necesitó inducirlos con corticosteroides (2).

CUCI ACTIVA MODERADA A SEVERA DE CUALQUIER EXTENSIÓN

Para la remisión, la primera opción terapéutica recomendada son los esteroides sistémicos (3, 7). Los esteroides sistémicos IV, como hidrocortisona 100 mg cada 6 a 8 h o metilprednisolona 60 mg por día, se recomiendan para los pacientes con CUCI severa aguda que requieren hospitalización. La respuesta debe evaluarse al menos cada tercer día, y en casos refractarios, deben discutirse otras opciones de tratamiento, incluyendo terapia de rescate o terapia de segunda línea, como ciclosporina IV o incluso algún biológico (infliximab) (3). La utilización de ciclosporina IV debe ser sólo en centros que tengan experiencia en su uso y la dosis recomendada es de 2 mg/kg para la inducción de remisión de aquellos pacientes con enfermedad severa que manifiesten intolerancia o sean refractarios al tratamiento con esteroides IV (3).

Para mantener la remisión, en cuanto haya mejoría sintomática debe intentarse cambiar a 5-ASA y disminuir los esteroides.

En pacientes con CUCI dependiente de esteroides, se recomienda utilizar tiopurinas para lograr mantener la remisión, la respuesta a tiopurinas debe evaluarse en 10-12 semanas. El metotrexato no se recomienda para la inducción o el mantenimiento de la remisión clínica completa (3).

MANEJO MÉDICO EC

Para diseñar el plan de manejo de un paciente con EC, siempre debemos discutirlo con el paciente y tenerse en cuenta la actividad, el sitio afectado y el comportamiento de la enfermedad.

EC ILEOCECAL LOCALIZADA LEVE

Es importante recordar que una opción para pacientes seleccionados con enfermedad leve sería no empezar con tratamiento activo. En una revisión sistemática de ECA, informaron que 18% (95% IC 14 – 24%) de los pacientes entró en remisión recibiendo únicamente placebo. El tratamiento de primera elección es budesonida de liberación retardada (o MMX) a una dosis de 9 mg/día. Los 5-ASA no han mostrado utilidad, pero sí son mejores que el placebo, aunque se reporta que los pacientes con EC colónica y actividad leve podrían ser tratados con sulfasalazina (3, 8).

La información sobre el uso de mesalazina a dosis de 4 g/día en EC es controversial. En un metaa-

nálisis reportaron un beneficio muy marginal (caída de 18 puntos en el CDAI, sólo alcanza significación en $p < 0.04$), mientras que en otro ECA informaron que la mesalazina no presentó ninguna ventaja clara en comparación con placebo y fue inferior a la budesonida. Otro ensayo más reciente encontró que la respuesta a tratamiento con mesalazina fue equivalente a budesonida y, por tanto, sí podría tener un papel en la EC ileocecal leve (8).

EC ILEOCECAL LOCALIZADA MODERADA

En todos debe iniciarse tratamiento con budesonida, u otro corticosteroide sistémico. La dosis de esteroide debe ajustarse a la respuesta terapéutica durante un periodo que no exceda las 12 semanas. Recuérdese que intentar una reducción más rápida de la dosis puede asociarse con recaídas tempranas. Para aquellos pacientes que tienen recaídas frecuentes, se recomienda reiniciar esteroides junto con un inmunomodulador. En pacientes refractarios o intolerantes a esteroides debe considerarse el uso de anti-TNF u otros biológicos (3, 8).

EC ILEOCECAL LOCALIZADA SEVERA

Deben tratarse inicialmente con corticoesteroides sistémicos. El tratamiento inicial de la EC severa debe ser con metilprednisolona o hidrocortisona intravenosa y cambiar a esteroides orales en cuanto sea posible. En los pacientes que tienen recaídas poco comunes (\leq una vez por año) se debe reiniciar esteroide junto con un inmunomodulador y en los casos con recaídas frecuentes, debe considerarse el uso de anti-TNF. La cirugía es una alternativa razonable para los pacientes con enfermedad persistente o refractaria a manejo médico (8).

EC EXTENSA EN INTESTINO DELGADO

Se recomienda el uso de corticoides sistémicos orales, asociados con inmunomoduladores y apoyo nutricional. La utilización temprana de inmunomoduladores facilita el retiro de los esteroides y lograr mantener la remisión (3). Los anti-TNF deben iniciarse tempranamente en pacientes con gran actividad o con datos que indiquen un mal pronóstico. El tratamiento con esteroides y la introducción precoz de inmunomoduladores concomitantes (por su efecto ahorrador de esteroides) se considera el más adecuado.

Dado que el nivel de mala absorción en EC extensa del intestino delgado (> 100 cm), es mayor que en la enfermedad localizada, a menudo ocasiona deficiencias nutricionales, por lo que el soporte nutricional se debe dar como complemento a los otros tratamientos y podría ser considerado como el tratamiento principal si la enfermedad es leve (8).

EC EN COLON

Los corticosteroides sistémicos como la prednisona o su equivalente son los que han mostrado ser efectivos para tratar el EC en colon, mientras que la budesonida de liberación ileal no tiene ningún papel en el tratamiento de la enfermedad colónica, a menos de que afecte principalmente el colon proximal. La budesonida MMX no se ha estudiado aún en EC. Por tanto, los esteroides siguen siendo tratamiento de primera línea, con inmunomoduladores como agentes ahorradores de esteroides para los pacientes

que han recaído. No hay evidencia de que la mesalazina sea eficaz para la EC colónica activa, pero aún hay controversia sobre el valor de mesalazina tópica (enemas o supositorios) como terapia adjunta en EC del colon izquierdo, especialmente en la proctitis (8).

EC GASTRODUODENAL O ESOFÁGICA

Son pocos los datos sobre incidencia de EC en el tubo digestivo proximal y varían considerablemente dependiendo de las definiciones y la población estudiada, sin embargo, se diagnostica cada vez con más frecuencia en pacientes sometidos a endoscopia GI superior. Los casos de EC leve pueden tratarse con inhibidores de bomba de protones únicamente. Si la enfermedad es más severa o refractaria, requiere corticosteroides sistémicos adicionales o algún anti-TNF. Las estenosis sintomáticas pueden manejarse con dilatación endoscópica o cirugía (8).

Tabla 2. Puntos a recordar de los medicamentos convencionales en EII (9)

Aminosalicilatos

La mayoría de los pacientes intolerantes o alérgicos a sulfasalazina toleran la mesalazina, sin embargo, algunos (10% - 20%) pueden presentar efectos parecidos. La mesalazina es mejor tolerada que la sulfasalazina.

Diferentes presentaciones de mesalazina oral, se liberan en distintos sitios:

Recubiertos de etilcelulosa: se libera independientemente del pH a lo largo de todo el tracto gastrointestinal (disponible en México). Recubierta con resina de acrílico: eudragit-L (no disponible en México) se libera en ileon proximal y eudragit-S (disponible en México) en ileon distal. Con cubierta entérica: resistente al jugo gástrico de liberación tardía (disponible en México) y Multimatrix o MMX: Se libera en ileon distal y colon y permiten la administración en una dosis única (disponible en México).

Esteroides

Dosis recomendada: Prednisona 0.75-1 mg/kg/día (o equivalente), usualmente no necesita > 60 mg/día

Esteroides dependientes: 10 mg/semana hasta llegar a 20 mg/día, a partir de aquí 5 mg/semana hasta lograr suspensión total

Los corticosteroides suelen inducir remisión clínica (70% - 90% de los casos) después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, la remisión endoscópica e histológica no ocurren en la misma proporción.

Budesonida: glucocorticoide sintético, causa con menor frecuencia los efectos indeseables de los otros corticosteroides y suprime menos el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Equivalencia de budesonida: 0,3 mg = 1,3 mg de Prednisona/Prednisolona, o 1 mg de 6-Metilprednisolona, o 1,6 mg de Deflazacor o 4,7 mg de Hidrocortisona

Existe Budesonida MMX (multimatrix) que se libera en ileon distal y colon (disponible en México). No se recomienda el uso de esteroides sistémicos orales por más de 12 semanas

Inmunomoduladores

Siempre que vayan a usarse hay que estar vigilando e informar al paciente sobre los efectos secundarios.

No usar inmunomoduladores si el paciente presenta un déficit de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT). En casos con actividad de TPMT inferior a la normal, se recomienda utilizar dosis menores a las recomendadas.

Intolerancia tiopurinas: 10-15% de los pacientes son intolerantes a la AZA o 6-MP. En este caso, debe administrarse un fármaco alternativo (p. ej., MTX). Sin embargo, algunos pacientes intolerantes AZA pueden tolerar 6-MP y viceversa.

6-Mercaptopurina: varias drogas pueden afectar el metabolismo de la 6-MP (AAS, 5-ASA, alopurinol y furosemida). Los 5-ASA aumentan la concentración del metabolito activo y, contrariamente, el alopurinol inhibe la vía principal de su metabolismo.

Ciclosporina: efectos secundarios frecuentes, pueden alcanzar 50%. Cimetidina, rifampicina, trimetopim, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y octreótida pueden disminuir la concentración de ciclosporina en sangre y verapamilo, fluconazol, ketoconazol, claritromicina, eritromicina, corticoides, metoclopramida y cloroquina pueden aumentarla.

REFERENCIAS

1. Rubin DT. Selecting the correct therapy for your outpatient with inflammatory bowel disease: From mesalamine to biologics. In: eSyllabus, AGA Postgraduate Course; 2017, Session II pp.142-180.
2. Guías mundiales de la WGO: Enfermedad Inflamatoria Intestinal. actualización: agosto, 2015 Disponible en: www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-spanish).
3. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Rev Gastroenterol Méx 2017;82: 46-84.
4. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. Am J Gastroenterol 2015;110:1324-1338.
5. Rubin DT, Cleveland NK. Using a treat-to-target management strategy to improve the doctor-patient relationship in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2015; 110:1252-1256.
6. Wedlake L, Slack N, Andreyev HJN, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. Inflamm Bowel Dis 2014;20:576-86.
7. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. Gastroenterology 2015;148:1035-58.
8. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. J Crohns Colitis 2017;11:3-25.
9. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arq Gastroenterol 2010;47:313-325.

AUTOEVALUACIÓN

1. El mejor tratamiento para inducir la remisión en caso de una CUCI activa leve a moderada con cualquier extensión más allá del recto es...
 - a. Budesonida MMX a una dosis de 9 mg/día
 - b. Aminosalicilatos (5-ASA) tópicos (supositorio o enema)
 - c. 5-ASA oral y tópico concomitantemente
 - d. 5-ASA oral, al menos 4.8 g/día
 - e. Esteroides sistémicos orales

Respuesta correcta: Inciso c. 5-ASA oral y tópico concomitantemente.

Comentario: un metanálisis de 4 estudios controlados aleatorizados mostró que la combinación de 5-ASA tópico y oral era superior a 5-ASA oral para la inducción de remisión de la CUCI activa con cualquier extensión más allá del recto, con un RR de 0.65 (IC 95%: 0.47-0.91).

Referencia: Yamamoto-Furusho JK, F. Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Rev Gastroenterol Méx 2017;82:46-84.

2. El parámetro que indica respuesta al tratamiento en enfermedad de Crohn es:
 - a. Disminución > 100 puntos en el índice de actividad de EC (CAI)
 - b. Una puntuación < 150 puntos en el índice de actividad de EC CAI
 - c. Desaparición de las lesiones en la evaluación endoscópica
 - d. Depende de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT)
 - e. Cuando las recaídas se presentan ≤ una vez por año

Respuesta correcta: Inciso a. Disminución > 100 puntos en el índice de actividad de EC (CAI).

Comentario: la respuesta a tratamiento debe ser definida por una disminución en el CAI ≥100 puntos, aunque en algunos estudios, incluyendo aquellos que inicialmente evaluaron la eficacia de infliximab, se utilizó una meta menor, con una disminución en el CAI ≥70 puntos.

Referencia: Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. J Crohns Colitis 2017;11:3-25.

3. El tratamiento de elección en pacientes con una proctitis leve-moderada por CUCI es:
 - a. Esteroides rectales
 - b. Budesonida oral
 - c. 5-ASA junto con esteroides rectales
 - d. 5-ASA tópicos
 - e. 5-ASA tópicos + budesonida oral

Respuesta correcta: Inciso d. 5-ASA tópicos.

Comentario: un consenso reciente indicó que es preferible utilizar 5-ASA en supositorios para pacientes con proctitis ulcerosa en dosis no excedentes de 1 g/día. Para pacientes con proctosigmoiditis ulcerosa y colitis izquierda activa, es preferible utilizar 5-ASA en enemas o espuma.

Referencia: Yamamoto-Furusho JK, F. Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Rev Gastroenterol Méx 2017;82:46-84.

4. En la enfermedad de Crohn que afecta al colon, el tratamiento inicial es:
 - a. Budesonida MMX 9mg/día vía oral
 - b. Corticoesteroides sistémicos
 - c. Budesonida MMX y tiopurinas
 - d. Corticoesteroides y tiopurinas

Respuesta correcta: Inciso b. Corticoesteroides sistémicos.

Comentario: la budesonida MMX no se ha estudiado aún en EC. Por tanto, los esteroides siguen siendo tratamiento de primera línea. No hay evidencia de que la mesalazina sea eficaz para la EC colónica activa.

Referencia: Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. J Crohns Colitis 2017;11:3-25.

El papel de la terapia biológica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dr. José Claudio Valdez Zermeño, Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez

Instituto de Medicina Interna
Servicio de Gastroenterología y Clínica de EII Hospital Zambrano Helió
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey
Monterrey, Nuevo León

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología compleja en la que los fármacos biológicos son piedra angular del tratamiento.
- Actualmente, el paradigma de control es más estricto que hace algunos años, situación que sólo se logra con fármacos biológicos.
- El monitoreo terapéutico de la droga en sangre es deseable en la mayoría de los casos y la evidencia es creciente.
- Entre las causas de falla a tratamiento es importante siempre diferenciar entre falla primaria y secundaria y no siempre es falta de fármaco.

ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica inflamatoria del tracto gastrointestinal, con manifestaciones extra intestinales. Una de las características de la EII es su curso, en donde el paciente puede presentar periodos de remisión y exacerbación, motivo por el cual su tratamiento ha sido todo un reto médico.

Las estrategias de tratamiento son complejas, ya que el paciente puede necesitar de tratamiento farmacológico o quirúrgico dependiendo de la localización de la enfermedad, severidad y la historia clínica previa de éste. Se ha definido como tratamiento estándar el uso de amino salicilatos, corticoesteroides e inmunomoduladores (azatioprina o 6-mercaptopurina) como tratamiento de primera línea en colitis ulcerosa (CU) y más recientemente los agentes biológicos que resultan ser primera línea en enfermedad de Crohn (EC) (1).

Cuando se identificó la citocina pro-inflamatoria del factor de necrosis tumoral (TNF) como un mediador importante en las entidades crónicas inflamatorias

severas, el camino para el desarrollo de antagonistas fue más fácil. Los agentes anti-TNF no sólo se unen y neutralizan al TNF, sino que también disminuyen la regulación de la inflamación (*downregulate*) induciendo apoptosis (2). Actualmente, existen cuatro agentes anti-TNF disponibles en México, sólo 3 con aprobación para el tratamiento de la EII: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab (GLB) y certolizumab pegol (CZB) (3).

Se ha aprobado el uso de IFX, ADA y GLB por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El CZB sólo se ha aprobado para enfermedad de Crohn (EC) en Suiza, Estados Unidos de América (EUA) y Rusia (3). Recientemente, se ha estado introduciendo el uso de anticuerpos monoclonales como el vedolizumab aprobado en EUA y Europa para tratar EC y colitis ulcerosa (CU) y el natalizumab aprobado en EUA para EC solamente (4).

CONCEPTO ACTUAL DEL MANEJO EN GENERAL Y CON BIOLÓGICOS (TREAT TO TARGET)

El manejo terapéutico de los pacientes con EII durante años se ha adaptado a la supervisión de la presentación clínica del paciente como una forma de medir el manejo terapéutico. Con el advenimiento de los agentes biológicos, el tratamiento y la gestión han comenzado a enfocarse en parámetros más objetivos que subjetivos. Estos parámetros objetivos incluyen objetivos endoscópicos y se centran en el impacto de la cicatrización de la mucosa, los objetivos radiológicos e histológicos, los resultados informados por los pacientes y el uso de biomarcadores no invasivos.

Sin embargo, una reciente declaración de consenso ha identificado la remisión endoscópica (definida como una subescala endoscópica de Mayo de 0-1) clínica / informada por el paciente como el objetivo para la CU con remisión histológica como un objetivo complementario (5).

¿CUÁNDO TRATAR?

Existen diferentes pautas para iniciar tratamiento de la CU y la EC, de tal manera que se acepta que el tratamiento no es igual. En la CU se acepta el abordaje (*Step Up*) en el que se comienza con amino salicila-

tos y esteroides, escalando a inmunomoduladores y en casos refractarios o graves se acepta el uso de biológicos, tomando en cuenta la severidad de la enfermedad. Así, en la enfermedad fulminante se acepta que el manejo sea a base de infliximab y los demás biológicos. En este caso, uno con autorización en México es el ADA para el paciente que tiene actividad moderada a severa y es refractario a la terapia estándar. En el caso de la EC es importante valorar los factores de riesgo para decidir terapia temprana, como se establece en la tabla 1. Estos factores son afines a múltiples publicaciones y la presencia de ellos conduce al uso de biológicos (6).

Tabla 1

Factores de riesgo para iniciar tratamiento temprano

- Afección extensa del intestino delgado
- Afección del tracto gastrointestinal superior grave
- Enfermedad rectal grave
- Pacientes jóvenes
- Pacientes con enfermedad perianal
- Paciente con enfermedad estenosante / penetrante
- Pacientes con úlceras colónicas profundas

Loly C et al. Scand J Gastroenterol 2008;43:948-954

Louis E et al. World J Gastroenterol 2010;16:2600-2603

¿CÓMO TRATAR?

El objetivo de administrar dosis elevadas en la fase de inducción es neutralizar el TNF circulante y tisular, y evitar la rápida formación de anticuerpos anti-droga (AAD).

La administración periódica y controlada de los anti-TNF ha demostrado un menor número de internamientos, un índice mayor de cicatrización de la mucosa intestinal, así como la disminución del desarrollo de AAD (7).

En pacientes con actividad controlada en la EII, el ajuste de la dosis puede ser también beneficioso.

En el caso de Remicade® se indican infusión con dosis de 5 mg/kg hasta 10 mg/kg que progresivamente sean administrados durante la fase de inducción de 6 semanas, con frecuencia de 0, 2 y 6 semanas para posteriormente mantener la dosis

cada 8 semanas. Sin embargo, es importante que exista la posibilidad de acortar los periodos o incluso aumentar las dosis, todo depende de la respuesta del paciente.

En el caso del IFX hay un estudio, el de TAXIT, en el cual se estudió a 251 pacientes: se les ajustó la dosis en una ventana terapéutica para después comparar la concentración del medicamento *versus* la dosis terapéutica de mantenimiento. En el examen inicial, 44% de los pacientes con respuesta clínicamente estable estuvo dentro del rango de la ventana terapéutica. A 26% se le detectaron niveles superiores a 7 µg/MI: 21% tuvo niveles detectables, pero menores a 3 µg/mL, de los cuales 9% presentó concentraciones indetectables. Después de la fase de ajuste, entre los pacientes a quienes se les disminuyó la dosis,

una proporción significativa de los pacientes con EC entró a una remisión clínica. Además, 17.3% de los pacientes que contaban con una dosis base requirió terapia de rescate al final del estudio *versus* 5.5% a quienes se les dosificó con base en concentraciones. Los autores de dicho estudio recomendaron un ajuste de la dosis a 3-7 µg/mL con reevaluación de concentraciones de IFX después de 6 meses (8).

En un estudio de cohorte se definió como ventana terapéutica de 5-10µg/mL basados en experiencia institucional con IFX. Con base en esa definición, sólo 29% de los pacientes tuvo una concentración terapéutica en el examen inicial donde 48% presentó niveles por debajo de 5µg/mL, incluyendo 15% con concentraciones indetectables (8).

Varios estudios han demostrado que el uso concomitante de azatioprina, 6MCP o metotrexato incrementan los niveles séricos de IFX y reduce la probabilidad de desarrollar inmunogenicidad, por tanto, se recomienda la combinación de inmunomoduladores sobre todo 12 meses después del inicio de los anti-TNF. La combinación debe ser supervisada y analizada para cada paciente por el riesgo de desarrollar alguna enfermedad oportunista (9-12).

El monitoreo terapéutico del medicamento (TDM) parece ser la mejor opción para determinar la actividad de la enfermedad, además de ser una herramienta muy útil para decidir el manejo del paciente (agregar o disminuir dosis o cambiar de medicamento). Este monitoreo consta de la medición de proteína C reactiva, calprotectina en heces y la realización de endoscopia (13-18).

El GMB es un anti-TNF reciente que ha demostrado tener una eficacia similar a la de IFX y mayor que la de ADA (19).

El fracaso del tratamiento biológico puede ocurrir en dos momentos. Cuando se habla de un fracaso en la fase primaria se le denomina como no respuesta primaria, y durante la fase de mantenimiento como pérdida de respuesta secundaria (19). La definición de estos dos últimos conceptos mencionados no ha sido esclarecida en la literatura. Sin embargo, con la evidencia actual, se puede establecer que una no respuesta primaria no se debería determinar antes de las 14 semanas de la administración del IFX, de las 12 para ADA y de 8 para CZB (20). Aunque en la práctica clínica existen quienes con base en las circunstancias alargan este concepto hasta los 6 meses (20). Una pérdida de respuesta secundaria se puede establecer cuando un paciente con respuesta inicial a un fármaco biológico presenta una disminución o una menor duración de la respuesta en el tiempo; es necesaria la reaparición de los síntomas

y que éstos sean producto del proceso inflamatorio de la EII (19).

Existen varios mecanismos sugeridos para explicar el fracaso de esta clase de terapia, éstos los podemos dividir en dos:

1. Mecanismos relacionados con el fármaco: farmacocinética, inmunogenicidad y dosis.
2. Mecanismos relacionados con la enfermedad: duración, fenotipo y localización.

De todos los factores existentes, sólo hay dos que pueden llegar a ser modificables para una mejora de la respuesta: el tabaquismo y los relacionados con el fármaco (farmacocinética, inmunogenicidad, dosis) (20).

¿A QUIÉN TRATAR?

La decisión de iniciar el tratamiento con algún anti-TNF debe ser individualizada y utilizar como guía el fenotipo de la enfermedad incluyendo la severidad, extensión (afectación de intestino delgado o EC perianal), la edad temprana a la hora del diagnóstico (menores de 40 años), historia de no respuesta a tratamientos de primera elección, además de considerar los factores de mal pronóstico: proteína C reactiva alta, albúmina baja y bajo peso (21-23).

Estudios prospectivos y observacionales confirman como principal indicación para EC los agentes anti-TNF por inducir la remisión de la enfermedad luminal activa de moderada a grave, resistente o con intolerancia al tratamiento convencional con corticoides o inmunomoduladores (24).

Se tiene considerado el uso de los anti-TNF tras el fracaso de corticoides e inmunomoduladores, pero también se tiene considerado el uso de anti-TNF como tratamiento inicial en la EC con factores predictivos de mal pronóstico (24).

El ADA ha mostrado ser eficaz para mantener la remisión más de 2 años en pacientes con respuesta inicial al mismo y el IFX presenta un buen perfil de eficacia a largo plazo; deben evaluarse los posibles riesgos y beneficios de forma individualizada (22).

El GLB es un agente efectivo para la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada a severa (25, 26).

Hoy en día, lo más recomendable en la mayoría de los casos es emplear un tratamiento convencional, secuencial con plazos de tiempo establecidos en función del curso evolutivo de la enfermedad para introducir el tratamiento biológico sin demora, lo que ha sido denominado como estrategia *step up* acelerada.

Y en el caso de la EC, el abordaje terapéutico es el *top down* (27).

¿QUÉ HACER CUANDO SE PIERDE LA RESPUESTA?

Aun cuando el manejo reactivo es importante, es probable que los nuevos esquemas de manejo se dirijan más a evitar que pierdan la respuesta. Son muchas las publicaciones dirigidas a este concepto y en lo particular consideramos que el uso de monitoreo proactivo es mejor y que puede ser tomado en cuenta en muchos pacientes e incluso pudiera ser utilizada como estrategia de uso de monoterapia, dado que existe evidencia de la utilidad de cambio de dosis de forma proactiva y no reactiva, como tradicionalmente ha ocurrido desde el inicio del uso de biológicos (28).

Más de 50% de los pacientes que respondieron en un inicio a la terapia con anti-TNF fueron presentando una pérdida de la respuesta a lo largo del tiempo, esto frecuentemente conlleva a una suspensión del tratamiento (29).

La asociación de un inmunomodulador, cuando se produce una pérdida de respuesta al tratamiento anti-TNF, ha mostrado restaurar la respuesta clínica incluso en pacientes en los que previamente el tratamiento inmunosupresor había fracasado (9-11).

Al tener un paciente con pérdida de la respuesta a fármaco biológico es importante aceptar si se trata de falla primaria o de falla secundaria, en general, se define que la falla primaria ocurre antes de lograr remisión o antes de un periodo de 6 meses desde el

tratamiento, sin embargo, en este caso, lo relevante es definir cuál escenario enfrentamos.

En todos los pacientes se debe de establecer de qué se trata la falla, pues las condiciones pueden ser variadas y resulta relevante hacer esta pregunta y definir:

¿Cuál escenario tendrá este paciente?

- Pérdida de actividad anti-TNF por anticuerpos anti-TNF. nivel de fármaco bajo
- Brote severo con consumo del anti-TNF.
- Pérdida de la actividad anti-TNF por eliminación no inmune.
- Mal apego a la terapia.

Inflamación EII: nivel de fármaco adecuado

- Cambio de vía de la enfermedad fuera de TNF a otros mediadores

Inflamación no relacionada: nivel de fármaco adecuado, con PCR elevada

- Infección
- Otros (vasculitis, isquemia)
- Mecanismos no inflamatorios (nivel de fármaco adecuado, PCR Normal) estenosis, cáncer, SII
- Varios (amiloidosis, diarrea sal biliar, etc.)

Una vez que se logra excluir los diferentes mecanismos de falla terapéutica y se asume que son por falta de fármaco y no hay evidencia de resistencia a la medicación, es posible ajustar la dosificación, lo cual se puede realizar de acuerdo con diferentes esquemas de forma empírica (tabla 2).

Tabla 2. Esquemas de optimización de tratamiento cuando falta nivel de fármaco en sangre

Infliximab	Adalimumab
5mg/kg/6 semanas	40mg/cs
7.5mg/kg/8 semanas	80mg/cada 2 sem.
10mg/kg/8 semanas	40mg/10 días
5mg/kg/4 semanas	
Dosis mayores a 10mg/kg/4 a 8 sem.	
Re-inducción seguida por disminución de dosis	

CONCLUSIONES

La evolución de la terapia biológica ha logrado dirigir los esfuerzos a expectativas más cercanas a la remisión profunda, escenario que antes era imposible alcanzar, situación particularmente relevante en Crohn. La decisión de tratar va en función de la presentación y severidad de la enfermedad. Sin em-

bargo, en Crohn se deben buscar factores de riesgo. En el caso de la falla terapéutica, las posibilidades son muchas e incluyen diferentes situaciones que no sólo son falta de fármaco, es imperativo descartar algún proceso infeccioso.

REFERENCIAS

1. Hanauer S. Top-down *versus* step-up approaches to chronic inflammatory bowel disease: presumed innocent or presumed guilty. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:493-493.
2. Tracey D, Klareskog L, Sasso E, Salfeld J, Tak P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-279.
3. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:537-45.
4. Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Gastroenterol* 2014;8:66-82.
5. Darr U, Khan N. Treat to target in inflammatory bowel disease: An updated review of literature. *Treat Options Gastroenterol* 2017;15:116-125.
6. Liverani E. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2016;22:1017-33.
7. Rutgeerts P, Feagan B, Lichtenstein G et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-413.
8. Vaughn B, Sandborn W, Cheifetz A. Biologic concentration testing in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1435-42.
9. Colombel J, Sandborn W, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;363:1086-1088.
10. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and Aazathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.
11. Lémann M, Mary J, Duclos B et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: A randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-1061.
12. Ungar B, Chowder Y, Yavzori M et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2013;63:1258-1264.
13. Summerton C, Longlands M, Wiener K, Shreeve D. Faecal calprotectin: A marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:841-5.
14. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218-2224.
15. De Vos M, Louis E, Jahnsen J et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2111-7.
16. Travis S, Satsangi J, Lemann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: A critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut*. 2010;60:3-9.
17. Dignass A, Lindsay J, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.
18. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4:7-27.
19. Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills E. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: A network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:693-700.

20. Allez M, Karmiris K, Louis E et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010;4:355-366.
21. Ding N, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;43:30-51.
22. D'Haens G, Baert F, van Assche G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667.
23. Dotan I, Ron Y, Yanai H et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2247-2259.
24. Fasanmade A, Adedokun O, Olson A, Strauss R, Davis H. Serum albumin concentration: A predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:297-308.
25. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1296-309.
26. Sandborn W, Feagan B, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109.e1.
27. 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.
28. Vaughn B, Martinez-Vazquez M, Patwardhan V, Moss A, Sandborn W, Cheifetz A. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1996-2003.
29. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:987-995.

AUTOEVALUACIÓN

1. Una mujer de 25 años de edad con enfermedad de Crohn acude a consulta luego de que desarrolla nuevos síntomas. Hace dos semanas desarrolló dolor perianal y lo relacionó con hemorroides. Hace una semana desarrolló una pequeña pústula cerca del ano, muy dolorosa al contacto, hasta que espontáneamente drenó. En el examen perianal muestra múltiples lesiones externas sin áreas fluctuantes o dolorosas, tampoco áreas de fistulas abiertas. ¿Cuál de los siguientes es adecuado para su manejo?
 - a. Infusión de Infliximab urgente
 - b. Colonoscopia
 - c. Drenaje de fístulas y vigilancia por 6 meses
 - d. Tomografía de pelvis, rectoscopia y seton
 - e. Exploración anal, seton, antibióticos y perfil anti

Respuesta correcta: Inciso e. Exploración anal, seton, antibióticos y perfil anti

Comentario: en este caso, el antecedente de enfermedad de Crohn y la presentación clínica hacen pensar que la paciente tiene brote, posiblemente con absceso o fistula activa. La infusión aguda de infliximab es claramente un distractor, pues no resuelve la sepsis perianal, la colonoscopia como maniobra única no resuelve el problema de la paciente, drenaje y mantener vigilancia es parcialmente correcto, pues el drenar y no tratar sería un error. Es claro que la tomografía es incorrecta, pues lo deseable es realizar una resonancia de seguimiento, debido a la radiación que estos pacientes acumulan a lo largo de la vida y a la edad de esta enferma. En el caso de la exploración anal, seton, antibióticos y el perfil anti TNF cubren todas las posibilidades a tratar, dado que no en todos los casos es necesaria la resonancia, la sensibilidad de la exploración anal es alta y además permite tratar en caso de que sea necesario, resolver la sepsis perianal y tratar con biológicos es parte fundamental para lograr cierre de fistulas.

Referencia: Kelley KA, Kaur T, Tsikitis VL. Perianal Crohn's disease: Challenges and solutions Clin Exp Gastroenterol. 2017;10:39-46.

2. Femenino de 27 años de edad con enfermedad de Crohn ileocolónico quien acude con usted para seguimiento. Ella ha recibido adalimumab, suspendido por efectos adversos, se realizó el cambio a infliximab. Ahora está recibiendo 5 mg/kg en combinación con azatioprina. Usted reciente-

mente realizó optimización de dosis con buena respuesta. Le refiere que en los últimos ciclos desarrolló artralgias luego de 5 días de la infusión, sin embargo, han sido progresivas y más severas. Los anticuerpos antinucleares son positivos 1 a 640, los doble cadena son negativos y los antihistona son negativos. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- a. Lupus like inducido por infliximab
- b. Crohn subtratado con espondiloartropatía
- c. Hipersensibilidad retardada a infliximab
- d. Artritis psoriásica
- e. Fibromialgia

Respuesta correcta: Inciso c. Hipersensibilidad retardada a infliximab

Comentario: aun cuando estamos en la era del monitoreo y de valorar anticuerpos y marcadores en sangre, la presentación clínica es muy importante. Pasan 5 días después de la infusión para desarrollo de síntomas. Los ANA están positivos, pero la doble cadena es negativa, por lo que se excluye lupus inducido por infliximab. Crohn subtratado sale de contexto, pues la espondiloartropatía es constante. De acuerdo con la evolución clínica, se trata de hipersensibilidad retardada por infliximab. La inmunogenicidad a infliximab y adalimumab puede asociarse tanto con reacciones anafilactoides agudas como con reacciones de hipersensibilidad retardada. Las reacciones pueden precipitarse por anticuerpos antidrogas específicos inducidos recientemente en lugar de por reactividad cruzada de anticuerpos generados previamente.

Referencia: Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K et al. Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. J Crohns Colitis 2012;6:108-11.

3. ¿Qué se debe considerar como correcto en relación con el tratamiento médico de Crohn durante y después del embarazo?
 - a. Los corticosteroides no aumentan el riesgo de paladar hendido
 - b. Certulizumab cruza la barrera placentaria en gran cantidad
 - c. La azatioprina y la 6-mercaptopurina son seguros en el embarazo
 - d. Infliximab no cruza la barrera placentaria
 - e. El matrotexate es seguro en el embarazo

Respuesta correcta: Inciso c. La azatioprina y la 6-mercaptopurina son seguros en el embarazo

Comentario: los corticosteroides se han asociado a paladar hendido desde el primer trimestre de vida, por lo contrario, el certulizumab de los biológicos anti-TNF es el único que se asocia a menor paso a la placeta. Infliximab cruza la barrera placentaria y justo al final del embarazo se encuentran niveles muy altos en cordón placentario. Azatiopria y mercaptopurina son seguros durante el embarazo.

Referencias: Schulze H, Esters P, Dignass A. Review article: The management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:991-1008

Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, de Boer NKH, van der Woude CJ. Use of thiopurines during conception and pregnancy is not associated with adverse pregnancy outcomes or health of infants at one year in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:1232-1241.

4. Hombre con colitis ulcerosa más de 3 años en tratamiento, con actividad sólo por endoscopia con erosiones leves en el colon. Ahora, en su monitoreo tiene hemoglobina en 12.3 gr/dL cuando hace 3 meses era de 14 gr/dL y clínicamente está asintomático con PCR en 6.5mg/L, los niveles de infliximab marcan valor de 1.1 y los anticuerpos están en más de 500. ¿Cuál es su interpretación del resultado?
- Pérdida secundaria de la respuesta
 - Requiere reinfusión a 10 mg/kg
 - Falla primaria del fármaco ocupa cambio de biológico
 - Un curso de esteroides soluciona los anticuerpos

Respuesta correcta: Inciso a. Pérdida secundaria de la respuesta

Comentario: aún cuando clínicamente el paciente parece estar bien, el abordaje "treat to target" indica una clara pérdida de la respuesta a la medicación. Sin embargo, aún no tiene evidencia clínica del brote. Los valores de anticuerpos son muy altos con un valor de infliximab bajo, lo que hace poco probable que la infusión a 10 mg/kg ayude. Los cursos de esteroides pudieran ser de ayuda, pero al realizar cambio de biológico. Claramente, es una falla secundaria por lo largo de la evolución del manejo con infliximab.

Referencia: Warman A, Straathof JW, Derijks LJ. Therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease patients in a teaching hospital setting: Results of a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:242-8.

Biosimilares en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dra. Azucena Isabel Casanova Lara

Hospital General Regional 17
Cancún, Quintana Roo

PUNTOS CLAVE

- Las moléculas biológicas son un avance en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.
- Medicamento biotecnológico es toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, propiedades físicas, químicas y biológicas.
- Los medicamentos biológicos innovadores y biocomparables se deben utilizar a las mismas dosis y por la misma vía de aplicación en EII. Los estudios ya han evidenciado similitud con el producto de referencia en calidad, propiedades físico-químicas, seguridad y eficacia.
- La extrapolación a diferentes indicaciones, para las que el medicamento innovador ya fue aceptado por eficacia y seguridad, disminuye el costo en la investigación para los medicamentos biocomparables.
- En México, se ha modificado la regulación de estos medicamentos teniendo actualmente aprobado el uso del medicamento biocomparable CT-P13 de infliximab.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica que causa inflamación de la mucosa intestinal, la cual se manifiesta en Colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) o enfermedad de Crohn (EC), principalmente. El curso de la enfermedad se caracteriza por tener episodios de actividad y remisión con diferentes manifestaciones clínicas. El tratamiento tiene como objetivo disminuir la sintomatología y favorecer la cicatrización de

la mucosa intestinal valorada por estudios endoscópicos y con los resultados de histología a la toma de biopsia (1).

La terapia biológica está dirigida a pacientes con EII refractaria, pacientes intolerantes al tratamiento convencional y de manera temprana a pacientes con datos de mal pronóstico (2). El uso de esta terapia ha demostrado disminución en las hospitalizaciones de los pacientes y procedimientos quirúrgicos, por lo que ha mejorado la calidad de vida de estos enfermos. Actualmente, se reconoce el costo alto de la EII por la evolución crónica, los diferentes fármacos convencionales y el uso de la terapia biológica por tiempo indefinido (3, 4).

La terapia biológica recibe el término por el uso de "medicamentos biológicos" que han sido fabricados con materiales de origen biológico, tales como microorganismos vivos, órganos, células o fluidos de origen humano o animal y que utilizan para su elaboración biotecnología. Estos medicamentos han revolucionado el control de las enfermedades autoinmunes. La patente de un fármaco se conoce como el derecho que impide que terceros hagan uso de la tecnología patentada, siguiendo los acuerdos sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual e industrial. En el ámbito sanitario, las patentes permiten recuperar el esfuerzo y el dinero empleados en la investigación al impedir que un competidor fabrique en poco tiempo una copia menos costosa de un medicamento (5). La fecha de vencimiento de las patentes de los medicamentos biotecnológicos ha permitido la comercialización de los llamados medicamentos biocomparables en el mundo y en este capítulo desarrollaremos el papel con el que actualmente participan en la enfermedad inflamatoria intestinal.

BIOTECNOLOGÍA, BIOTECNOLÓGICO INNOVADOR Y BIOCOMPARABLE

La biotecnología y la transformación de las moléculas biológicas son un avance importante en el tratamiento de enfermedades crónicas para las que hasta el momento no se cuenta con cura. Éstas participan en el control de la enfermedad con un esquema terapéutico diferente en enfermedades oncológicas, autoinmunes o infecciosas.

La biotecnología se define como la técnica que emplea organismos vivos o parte de sus componentes para obtener o modificar productos, mejorar plantas o animales o desarrollar microorganismos para usos específicos: “el proceso es el producto”. El inicio de los medicamentos biotecnológicos se dio en 1982, cuando la Food and Drug Administration (FDA) americana autorizó el primer fármaco biotecnológico, la insulina humana, para el tratamiento de la diabetes mellitus insulino-dependiente. En la actualidad, en el mundo, hay más de 250 fármacos de origen biotecnológico aprobados por las autoridades que los regulan en los diferentes países. Estos fármacos suelen tener un costo económico de mínimo 25% más que cualquier medicamento nuevo de síntesis química (6).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que el acceso a los medicamentos depende de cuatro factores: selección y uso racional de los medicamentos, precios asequibles, financiación sostenible y sistema de salud y aprovisionamiento fiable; por ello, aparte de racionalizar su uso, se necesitan ajustar los precios. La aparición de los medicamentos biocomparables, al caducar las patentes de los biológicos Innovadores ha permitido disminuir el costo de manera considerable dando mayor oportunidad a los pacientes para acceder a este tipo de terapia.

En México, en el Artículo 222 bis de la Ley General de la Salud se inicia el camino de la regulación de los medicamentos biotecnológicos. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) define al medicamento biotecnológico como toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los biotecnológicos son moléculas grandes, complejas e inestables, suelen ser proteínas de peso molecular elevado y de tamaño hasta 1,000 veces mayor al de los medicamentos obtenidos por síntesis química.

Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará medicamentos biocomparables (MB) (7).

Una vez concluida la patente de un medicamento innovador (MI), otras compañías farmacéuticas pueden producirlo. Según la FDA, para la comercialización de MB en 1984, se requería que los nuevos fabricantes demostraran que el MB fuera similar en eficacia y seguridad que el MI, estableciendo la regulación de estos medicamentos con normas de fabricación y los requisitos que debían cumplir antes de salir al mercado. Las compañías farmacéuticas deben probar la identidad estructural mediante estudios con los mismos estándares de calidad, asumiendo que existirá también equivalencia en eficacia y seguridad con los MI sin necesidad de desarrollar nuevos estudios que lo demuestren, con el consiguiente ahorro económico. Por lo que así, se acepta la bioequivalencia con respecto del original.

En los productos biológicos de referencia de origen en bacterias vivas hay variabilidad inherente, lo que significa que hay variaciones entre lotes del mismo producto. Esta variabilidad de lote a lote es aceptable si se encuentra dentro de los límites establecidos. Esta misma variabilidad es la que se espera entre producto de referencia y biocomparable sin que haya diferencias clínicamente significativas en seguridad, pureza y eficacia en pruebas de comparabilidad exhaustivas. La biosimilaridad se identifica más en ensayos *in vitro* que en estudios clínicos (8).

Cuando un laboratorio quiere manufacturar un MB, conoce la cadena de aminoácidos del MI, pero no dispone de información exacta sobre el proceso de fabricación del MI o de referencia, ni tiene acceso a las líneas celulares que los generan o a los equipos empleados; existen pequeños cambios estructurales que impiden replicar con exactitud la estructura molecular del MI haciendo difícil predecir las implicaciones clínicas y los efectos en el perfil de seguridad. Por ello se requiere una correcta farmacovigilancia después de que los MB salgan al mercado.

La farmacovigilancia post comercialización es requisito indispensable y se deberán establecer los procesos que identifiquen reacciones adversas, estudios de seguridad post autorización y seguimiento de inmunogenicidad (9).

Los MB demuestran la bioequivalencia con los MI en tres etapas. Primero se valora su comparabilidad en cuanto a calidad (física, química y biológica),

después su comparabilidad no clínica y, finalmente, su comparabilidad clínica con estudios que los confronten con el MI. Una vez probada su equivalencia con estudios clínicos, en una de sus indicaciones terapéuticas autorizadas, la decisión de extrapolar o no los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones para las que también esté autorizado el MI se analizan de manera individualizada (9). Los organismos reguladores pretenden que se lleven a cabo ensayos clínicos para establecer la eficacia y toxicidad en cada indicación y para cada medicamento (11, 12).

LA REGULACIÓN EN MÉXICO DE BIOCOPARABLES

Existe la Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014 en materia de medicamentos biotecnológicos (MB). En 2009 se estableció que, tratándose de medicamentos biotecnológicos, sólo puede y debe haber en México medicamentos biotecnológicos innovadores (MBI) y medicamentos biotecnológicos biocomparables (MBB). El Artículo 222 Bis de la Ley General de Salud establece que todos los MBB deben obtener el registro sanitario, siempre y cuando cumplan con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto con estudios de biocomparabilidad. En el Diario Oficial de la Federación se publicó la NOM-177-SSA1-2013 que establece los procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, los requisitos para pruebas de intercambiabilidad y los estudios de biocomparabilidad. La experiencia política, farmacéutica y reguladora de organismos internacionales, como son la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), han permitido a México avanzar en la evaluación, aprobación y control de los medicamentos.

La Secretaría de Salud, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, determinará las pruebas de biocomparabilidad que permitan la autorización de las indicaciones terapéuticas a los medicamentos biotecnológicos biocomparables.

Se reconoce un medicamento biotecnológico de referencia cuando cuente con un registro sanitario vigente por la COFEPRIS, esté disponible comercialmente en territorio nacional y cumpla con la farmacovigilancia. La farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos deberá realizarse conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012.

MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS BIOCOPARABLES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La inflamación crónica del intestino en enfermedades como CUCI y EC mejora con medicamentos biotecnológicos innovadores, de costo relativamente alto, como los anti-TNF. Se han desarrollado MBB, que son un tema actual de debate por la extrapoliación en sus diferentes indicaciones (13). Los fármacos aprobados para el tratamiento de la EII son de tipo anti-TNF como infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab, y 2 anticuerpos anti-integrina que son natalizumab y vedolizumab.

El primer MBB aprobado en Europa (2013) fue el de infliximab, el CT-P13 (desarrollado por Celltrion, Corea del Sur, comercializado bajo el nombre de Remsima o Inflectra). La FDA en Estados Unidos lo aprobó en abril de 2016, siendo el primer MBB respaldado por ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con artritis reumatoide activa (ARA) o espondilitis anquilosante (EA) (14, 15).

La FDA considera que el mecanismo de acción, biodistribución, inmunogenicidad y la seguridad de un MBB deben ser similares en la indicación probada por ensayos clínicos (artritis reumatoide) que en la indicación que se pretende extrapolar (EII), por lo que el CT-P13 fue aprobado en ARA, EA e indicaciones extrapoladas incluyendo EC y CUCI en Europa, Japón, Australia, Estados Unidos y Canadá. Actualmente existen otros MBB ya desarrollados en ensayos clínicos de fase III para ser aprobados, como el SB2 desarrollado por Samsung Bioepis, Corea del Sur, ya aprobado en Europa (16).

Las patentes de adalimumab expiraron en 2016 en Estados Unidos y en Europa será en 2018. El MBB es ABP 501, desarrollado por Amgen (Thousand Oaks, CA), que fue aprobado recientemente por la FDA también por ensayos clínicos en artritis reumatoide y psoriasis. Las últimas modificaciones en fórmulas y dosis pueden extender la patente de adalimumab por 10 años más (17). La patente de golimumab y certolizumab son las que vencen aproximadamente después de 2020, sin embargo, ya se están desarrollando sus MBB por Oncobiologics y Pfenex, respectivamente.

Las indicaciones para el uso de infliximab y de otras drogas anti-TNF son enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune que comparten procesos fisiopatológicos con un papel muy importante de la citocina pro inflamatoria factor de necrosis tumoral (FNT). Tanto el bloqueo de las citocinas pro inflamatorias como la inducción de la apoptosis

por señalización inversa demostraron ser altamente similares de CT-P13 y ABP 501 en comparación con sus respectivos biológicos de referencia infliximab y dalimumab. Esta semejanza sirve como justificación científica para la extrapolación a la EII (18-20).

En una revisión sistemática de MBB en EII, se incluyeron 15 estudios para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de estos fármacos. Se incluyeron 497 pacientes que cambiaron de infliximab original a CT-P13 en diferentes países (España, Reino Unido, Países Bajos y República Checa) sin encontrar aumento significativo de eventos adversos y en la formación de anticuerpos.

En un estudio realizado por Fiorino y cols. en una cohorte prospectiva que incluyó 547 pacientes con EII, los resultados preliminares demostraron que las tasas de respuesta en pacientes fueron de 90% a la segunda infusión del CT-P13 en pacientes sin tratamiento previo de anti-TNF, de 89% de pacientes que recibieron reinducción con CT-P13 que ya habían recibido anti-TNF y de 100% en aquellos pacientes estables que cambiaron a CT-P13 del original. En el seguimiento a los 4 meses, 12% de todos los pacientes tuvo eventos adversos, principalmente reacción a la infusión, por lo que en estos pacientes se suspendió el tratamiento (21).

El estudio NORSWITCH en Noruega, de tipo aleatorizado fase IV, que incluyó 481 pacientes, evaluó la intercambialidad entre el Infliximab original y el medicamento biocomparable en AR, EA, artritis psoriasisica, CUCI, EC y psoriasis crónica. Todos los pacientes tenían al menos 6 meses en tratamiento con infliximab, se aleatorizaron para recibir las mismas dosis en CT-P13 y se siguieron durante 52 semanas. La recaída de la enfermedad se observó en 26.6% de los pacientes con tratamiento a base del original y 29.6% en los que cambiaron a CT-P13. La frecuencia de recaída de la enfermedad en cada tipo de patología no tuvo diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los dos grupos y la incidencia de anticuerpos al fármaco detectados y eventos adversos tampoco tuvo diferencia significativa (22).

Recientemente, en la vigilancia post comercialización del CT-P13 se ha demostrado que es eficaz y bien tolerado en la EII (23-25). El MBB CT-P13 ha demostrado la unión a FNT, neutralización, unión a receptores Fc gamma, señalización inversa y citotoxicidad al sustituir al infliximab. Se realizó un estudio en Polonia con pacientes con enfermedad de Crohn y CUCI observando que la incidencia de eventos adversos no difirió significativamente antes y después del cambio a CT-P13. Los cambios únicos de MBI a MBB durante la etapa de mantenimiento se

han probado en ensayos clínicos de CT-P13 sin diferencia en seguridad, inmunogenicidad o eficacia (26). Se desconocen los efectos de cambios múltiples o repetidos entre un MBI y un MBB por ausencia de datos sobre su seguridad.

En la reunión de expertos de 2016 en Viena resaltaron que se acepta el cambio de MBI a MBB en EII con seguridad y eficacia, sin embargo, no se dispone de evidencia científica y clínica con respecto del cambio inverso, cambio múltiple o cambio cruzado entre medicamentos biocomparables en la EII, además de recomendar siempre basarse en la regulación de cada país y llegar a la decisión de cambio de medicamento consultando al equipo médico de atención a los pacientes, enfermería y especialmente paciente y familiares (27).

En México, en junio de 2017, con la regulación actual y todo el sistema de investigación en salud se ha ampliado el alcance a estos medicamentos. Actualmente, los MBB que se encuentran autorizados por la COFEPRIS son filgastrim (zarzio, Filatil), folutropina alfa (Corneumon), insulina glargina (Galactus, Abasaglar, Valvey), somatropina (Omnitrope) e infliximab (Remsima). Esta última, en solución intravenosa, 100mg/10mL, por Celltrion Inc., con indicación terapéutica vigente para artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriasisica, psoriasis, enfermedad de Crohn en adultos y niños, enfermedad de Crohn fistulizante y colitis ulcerativa.

CONCLUSIÓN

La EII es una de las enfermedades con mayor necesidad de investigación en el tratamiento con el objetivo de controlar la enfermedad. La biotecnología ha logrado un gran avance en el desarrollo de nuevas moléculas. Sin embargo, el desarrollo de MBB es una oportunidad para el acceso a este tipo de terapia de los pacientes con enfermedades autoinmunes. La regulación en México se ha modificado para poder ofrecer mayor seguridad y eficacia de estos medicamentos para el cuidado de la salud y no aumentar riesgos al introducir este tipo de fármacos.

La extrapolación en indicaciones ha permitido que EII sea una de las enfermedades que ya tiene uso de MBB con seguridad y eficacia en los resultados de los diferentes estudios; CT-P13 es el único MBB anti-TNF actualmente aprobado en EII en México. El menor costo de MBB podría disminuir el costo total de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Se necesitan más estudios de investigación para ampliar el programa de estas nuevas moléculas y ser ampliamente accesibles en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Yamamoto Furusho JK. Tópicos avanzados en enfermedad inflamatoria intestinal. Alfil. 1era. edición, 2016 capítulo Nuevos desenlaces de la terapia anti-TNF, 137-144.
2. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence- based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:769-784.
3. Feagan BG, Sandborn WJ et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:110-118.
4. Louis E, Mary J, Vernier Massouille G et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *gastroenterology* 2012;142:63-70.
5. López Silva C. México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y bio-comparables. *Gac Med Mex* 2012;148:83-90.
6. Roser-Llop R. Conceptos básicos sobre los fármacos biológicos. *FMC* 2013;20:479-85.
7. Diario Oficial de la Federación: 11/06/2009 Decreto por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud.
8. U.S. Food and Drug Administration. Demonstration of comparability of human biological products, including therapeutic biotechnology- derived products. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122879.htm>. Accessed September, 2017.
9. Schneider CK, Vleminckx C, Gravanis I et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol* 2012;30:1179-85.
10. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72:322-8.
11. Villamañan E, González D, Armada E et al. Juego de patentes. Sobre medicamentos genéricos y biosimilares. *Rev Cal Asist* 2016;31:99-105.
12. Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. Fármacos biosimilares: un nuevo escenario en las terapias biológicas. *Reumatol Clin* 2017;13:287-293.
13. Shomrom BH, Niels VC, Stefan S et al. Biosimilars in inflammatory bowel disease: Facts and fears of extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:b1685-1696.
14. Park W, Yoo DH, Jaworski J et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:25.
15. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:82.
16. Park W, Yoo HD, Miranda P et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared to maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:346-354.
17. Amgen press release. Amgen announces positive top-line results from phase 3 study evaluating the efficacy and safety of biosimilar candidate ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate-to severe plaque psoriasis. October 8, 2014. Available at: <http://investors.amgen.com/phoenix.zhtml?c=6165&p=irol-newsArticle&ID=1975377>. Accessed September 2017.
18. European Medicines Agency. Remsima assessment report. June 27, 2013. EMA/CHMP/589317/2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf. Accessed October 2017
19. Born T, Velayudhan J, Chen Y et al. Demonstration of functional similarity comparing adalimumab to biosimilar candidate ABP 501. *Arthritis Rheum* 2014; 10 (suppl): S661.
20. Asterios S, Hugues J, Calvo G. Demonstration of Bisimilarity, extrapolation of indications and other challenges related to biosimilars in Europe. *BioDrugs* 2014;28:479-486.

21. Kurki P, Aerts L, Wolff-Holz E. Interchangeability of biosimilars: A European perspective. *BioDrugs* 2017;31:83-91.
22. Fiorino G, Manetti N, Variola A et al. The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:233-243.
23. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:2304-2316.
24. Farkas K, Rutka M, Balint A et al. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn´s disease and ulcerative colitis: Experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:1257-1262.
25. Gecse KB, Lovasz BD, Farkas K et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: A prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis* 2015;10:133-140.
26. Jung YS, Park DI, Kim YH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of Infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1705-1712.
27. Chang S, Hanauer S. Extrapolation and Interchangeability of Infliximab and Adalimumab in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastro* 2017;15:53-70.
28. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease - An Update. *J Crohns Colitis* 2017;11:26-34.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué es la patente de un medicamento?
 - a. Es el nombre comercial del medicamento
 - b. Es la dosis mínima y máxima que se debe utilizar del medicamento
 - c. Derecho que impide que personas no autorizadas utilicen el proceso patentado y realicen actos de fabricación, uso, y oferta
 - d. El tiempo que tarda en fabricación un medicamento
 - e. El nombre genérico del fármaco

Respuesta correcta: Inciso c. Derecho que impide que personas no autorizadas utilicen el proceso patentado y realicen actos de fabricación, uso, y oferta.

Comentario: la patente de un fármaco se conoce como el derecho que impide que terceros hagan uso de la tecnología patentada, siguiendo los acuerdos sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual e industrial en el ámbito sanitario. Las patentes permiten recuperar el esfuerzo y el dinero empleados en la investigación al impedir que un competidor fabrique en poco tiempo una copia menos costosa de un medicamento.

Referencia: Lopez Silva C. México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables. *Gac Med Mex* 2012;148:83-90.

2. ¿Cuál fue el primer Medicamento Biocomparable autorizado en el mundo?
 - a. Infliximab
 - b. Adalimumab
 - c. Filgastrim
 - d. Eritropoyetina
 - e. Insulina humana

Respuesta correcta: Inciso e. Insulina humana.

Comentario: el inicio de los medicamentos biotecnológicos fue en 1982 cuando la Food and Drug Administration (FDA) americana autorizó el primer fármaco biotecnológico, la insulina humana, para el tratamiento de la diabetes mellitus insulino-dependiente. En la actualidad, en el mundo, hay más de 250 fármacos de origen biotecnológico aprobados por las autoridades que los regulan en los diferentes países. Estos fármacos suelen tener un costo económico de mínimo 25% más que cualquier medicamento nuevo de síntesis química.

Referencia: Roser-Llop R. Conceptos básicos sobre los fármacos biológicos. *FMC* 2013;20:479-85.

3. ¿Qué es un medicamento biotecnológico según la COFEPRIS?
 - a. Cualquier fármaco utilizado en patologías autoinmunes
 - b. Sólo medicamentos oncológicos
 - c. Fármacos producidos por síntesis química en los diferentes laboratorios farmacéuticos
 - d. Toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio
 - e. Los medicamentos que se obtienen sólo de origen herbolario

Respuesta correcta: Inciso d. Toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio.

Comentario: en México, en el Artículo 222 Bis a la Ley general de la Salud se inicia el camino de la regulación de los medicamentos biotecnológicos. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) define el Medicamento Biotecnológico como: toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los biotecnológicos son moléculas grandes, complejas e inestables, suelen ser proteínas de peso molecular elevado y de tamaño hasta 1,000 veces mayor al de los medicamentos obtenidos por síntesis química. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará Medicamentos Biocomparables (MB).

Referencia: Diario Oficial de la Federación: 11/06/2009 decreto por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud.

4. ¿Cuál fue el primer biocomparable autorizado para el tratamiento de EII?
 - a. CT-P13/ Infliximab
 - b. ABP 501/ Adalimumab
 - c. MBB Oncobiologics /Golimumab
 - d. Pfenex/Certulizumab
 - e. DRT -45/mesalazina

Respuesta correcta: Inciso a. CT-P13/ Infiximab.

Comentario: la FDA considera que el mecanismo de acción, biodistribución, inmunogenicidad y la seguridad de un MBB deben ser similares en la indicación probada por ensayos clínicos (artritis reumatoide) que en la indicación que se pretende extrapolar (EII), por lo que el CT-P13 fue aprobado en ARA, EA e indicaciones extrapoladas incluyendo EC y CUCI en Europa, Japón, Australia, Estados Unidos y Canadá. Actualmente, existen otros MBB ya desarrollados en ensayos clínicos de fase III para ser aprobados, como el SB2 desarrollado por Samsung Bioepis, Corea del Sur, ya aprobado en Europa.

Referencias: Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing apondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:25.

Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:82.

El papel de la cirugía en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dr. Noel Salgado Nesme, Dr. Adolfo Navarro Navarro

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

PUNTOS CLAVE

- La colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn son enfermedades inflamatorias crónicas que requieren de un equipo multidisciplinario para su tratamiento.
- La cirugía continúa siendo una piedra angular del tratamiento de la enfermedad inflamatoria.
- En ambas patologías existen indicaciones quirúrgicas de urgencia y electivas.
- La cirugía debe ser considerada como una opción de segunda línea en exacerbaciones de CUCI sin respuesta al tratamiento inicial.
- Las opciones quirúrgicas en indicaciones electivas dependen de múltiples factores como: comorbilidades, tratamiento previo, extensión de la enfermedad, edad del paciente y experiencia del cirujano.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) comprende dos afecciones incapacitantes crónicas principales: la Enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) (1, 2). La historia natural de la EII se caracteriza por un curso de recaída y remisión, que generalmente conduce a una morbilidad significativa, daño tisular irreversible y complicaciones, que en última instancia resultan en un deterioro de la calidad de vida y la discapacidad. La cirugía todavía representa una piedra angular tanto en la EC como en el manejo de la colitis ulcerosa crónica inespecífica.

Durante los últimos 20 años se ha logrado una mejora significativa en los tratamientos médicos con el uso generalizado de inmunomoduladores (es decir, tiopurinas y metotrexato) y la adición de productos biológicos, especialmente los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Las tasas

de los pacientes que necesitan alguna intervención quirúrgica a menudo se utilizan como un marcador de la historia natural de la EII (3). Recientemente, el término de modificación de la enfermedad en la EII ha sido destacada (3): la reducción de la necesidad de hospitalización y cirugía mediante estrategias terapéuticas específicas y la intervención temprana con un tratamiento altamente eficaz (4). Sin embargo, a pesar de estos avances en la terapia médica, aún se requiere cirugía en 30%-40% de los pacientes con EC y entre 20% y 30% de los pacientes con CUCI (5, 6).

COLITIS ULCEROSA CRÓNICA INESPECÍFICA (CUCI)

La CUCI es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación que se limita a la mucosa del colon y el recto con episodios de actividad y remisión (7). Aproximadamente 500,000 personas en Estados Unidos tienen diagnóstico de CUCI, con una incidencia de alrededor de 12 por 100,000 habitantes por año (8). La cirugía, cuando se extirpa el colon y el recto, se considera curativa. Los pacientes con los siguientes factores de riesgo son más propensos a desarrollar complicaciones que requieren colectomía: enfermedad que se extiende proximal al ángulo esplénico (pancolitis), sexo masculino, edad mayor a 50 años, pacientes con resistencia a esteroides y complicaciones relacionadas con la administración de éstos, colitis de larga evolución (por el riesgo aumentado de desarrollar displasia), variaciones genéticas (HLA, MDR1, MEKK1), manifestaciones extraintestinales (especialmente colangitis esclerosante primaria) y exacerbaciones graves frecuentes (9, 10). Las indicaciones quirúrgicas en CUCI se dividen en: electivas y de urgencia.

INDICACIONES QUIRÚRGICAS ELECTIVAS EN CUCI

Falla al tratamiento médico. Es una de las indicaciones quirúrgicas más comunes para CUCI. Los síntomas pueden estar insuficientemente controlados, a pesar de un régimen médico intensivo, y el paciente no puede lograr una calidad de vida aceptable. Alternativamente, la respuesta al tratamiento puede ser adecuada, pero los riesgos de la terapia médica crónica pueden ser excesivos. Además, los pacientes que no pueden tolerar los efectos secundarios deletéreos de la terapia médica y aquellos pacientes que no cumplen con los regímenes de tratamiento pueden ser candidatos para el tratamiento quirúrgico (11). Definimos a los pacientes con falla al tratamiento de la siguiente manera: *CUCI dependiente de esteroides* cuando los esteroides no pueden ser disminuidos a menos de 10 mg / día PDN, ya que se presenta recurrencia de las manifestaciones clínicas, y *CUCI refractario a esteroides* a la presencia de manifestaciones clínicas con dosis de 40-60 mg/ día PDN a 30 días del inicio del tratamiento vía oral o 7 días intravenoso (12). La afección importante y el pobre control de las manifestaciones extraintestinales son indicaciones de resección quirúrgica. Típicamente, la episcleritis, el eritema nodoso, las ulceraciones aftosas y la artropatía tienen mayor probabilidad de responder a la colectomía. Finalmente, el retraso en el crecimiento en los niños es otra forma de falla al tratamiento que puede requerir colectomía (11).

La Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto, en sus "practice parameters", recomienda la cirugía en aquellos pacientes donde el tratamiento médico es inefectivo con un grado de evidencia 1B (11).

Cáncer o displasia. El cáncer colorrectal es una de las causas más comunes de mortalidad en pacientes con CUCI. El riesgo acumulado de cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerosa es de 2% después de 10 años, 8% después de 20 años y 18% después de 30 años de diagnóstico (13). La colangitis esclerosante primaria concomitante e historia familiar de cáncer colorrectal confieren un riesgo adicional de cáncer colorrectal (12). Las displasias de alto grado, carcinoma, lesiones o masas no adenomatosas asociadas a displasia, resecciones de adenomas "like" con displasia con márgenes positivos, son indicaciones de cirugía. En las displasias de bajo grado es controversial realizar cirugía o dar seguimiento endoscópico; se recomienda individualizar el tratamiento y valorar el riesgo-beneficio entre resección y riesgo de progresión a cáncer. Las

displasias y el carcinoma sincrónico y metacrónico son más comunes en pacientes con CUCI que en la población con cáncer colorrectal esporádico, aproximadamente 14% y 55%, respectivamente (14).

Estenosis. La estenosis por sí sola en un contexto de oclusión intestinal es una indicación quirúrgica. Además, 25% de las estenosis que se desarrollan en CUCI son malignas (15, 16).

INDICACIONES ELECTIVAS. OPCIONES QUIRÚRGICAS

Los procedimientos recomendados para los pacientes con indicaciones electivas son: proctocolectomía más reservorio ileal con íleo-ano anastomosis, proctocolectomía con ileostomía terminal y colectomía total con íleo-recto anastomosis.

Proctocolectomía más reservorio ileal con íleo-ano anastomosis. Se ha convertido en el procedimiento más común para los pacientes con CUCI que requieren cirugía electiva. Las guías europeas de la ECCO la catalogan como el "gold standard". La cirugía se puede realizar a través de un abordaje abierto o, en manos experimentadas, mediante el uso de técnicas mínimamente invasivas. El reservorio ileal más la anastomosis íleo-anal se asocian con una tasa de morbilidad de 9% a 27%, una tasa de mortalidad de 0.2% a 0.4% (11-12; 17-18) y una calidad de vida que se aproxima a la de la población sana. Al considerar este procedimiento como opción quirúrgica se debe tener en cuenta que la selección de los pacientes es importante, ya que factores como la continencia inicial, la capacidad de someterse a cirugía pélvica mayor y sus complicaciones, y las comorbilidades influyen en los resultados a corto y mediano plazos. Los riesgos y las complicaciones de esta cirugía son: infertilidad (30%), disfunción sexual, "pouchitis" (hasta 50%), fuga de la anastomosis (10%), sepsis pélvica, fístula y estenosis del reservorio (11, 12).

La realización o no de una ileostomía en asa para proteger la anastomosis íleo-anal del reservorio es un debate. Existe evidencia que la creación de una ileostomía de protección reduce el riesgo de fuga de la anastomosis hasta en 50% (12). Pacientes sin uso crónico de esteroides, sin anemia, sin inestabilidad hemodinámica trans-operatoria, mujeres, edad menor a 26 años y el uso de una anastomosis con engrapadora, puede no realizarse una ileostomía de protección con relativa seguridad (19).

Otro punto de controversia es si la anastomosis íleo-anal se debe realizar manualmente o con engrapadora. Ambas técnicas tienen riesgos y beneficios; la anastomosis manual brinda la posibilidad de realizar una *mucosectomía* del canal anal, esto permite que se elimine por completo la mucosa afectada por CUCI evitando así el riesgo de displasia o de "cuffitis". Por otro lado, la anastomosis con engrapadora mejora los tiempos quirúrgicos, evita la lesión de los esfínteres, preserva el epitelio especializado de la zona de transición, disminuye la tensión de la anastomosis (20). Esta anastomosis debe realizarse idealmente a menos de 2 cm del margen anal. Tres ensayos prospectivos, aleatorizados y un estudio comparativo no demostraron diferencias significativas en las complicaciones perioperatorias o los resultados funcionales para los pacientes en los que se realizó una mucosectomía versus los pacientes en los que se preservó la mucosa del canal anal con un procedimiento de doble grapeo (21-24). Actualmente, la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto menciona que ambas técnicas son aceptables en la mayoría de los casos con un grado de recomendación 1B (11).

En cuanto a la realización del reservorio ileal, existen varias configuraciones que se han descrito para evitar complicaciones y mejorar el funcionamiento, dentro de estas configuraciones están: reservorio en J de doble asa, reservorio en H isoperistáltica, reservorio en S de triple asa y reservorio en W de cuádruple asa. El más utilizado por su relativa simplicidad y buenos resultados funcionales a largo plazo es el reservorio en J. Un dato importante es que la longitud del reservorio en J debe ser de mínimo 15-20 cm (20).

El abordaje laparoscópico puro, laparoscópico mano asistido y el abordaje por puerto único se han descrito recientemente para esta cirugía, ya que se ha demostrado en distintos estudios menor estancia hospitalaria, menor dolor postoperatorio y menor tiempo para el cierre de ileostomía. Sin embargo, cuando se comparan estos abordajes versus el abierto, no hay diferencia en morbilidad, readmisiones, reoperaciones y mortalidad. Si bien el abordaje mínimamente invasivo es factible y seguro con resultados funcionales similares al abierto, se recomienda sólo cuando el cirujano tiene experiencia en dichos abordajes (11).

Existen tres contraindicaciones absolutas para llevar a cabo esta cirugía: incontinencia fecal severa, cáncer de recto localmente avanzado con involucro de los esfínteres y enfermedad de Crohn perianal (20).

Colectomía total más íleo-recto anastomosis. Es un procedimiento seguro con una morbilidad reportada de 8-28%. El número de evacuaciones promedio al día es 6, a diferencia de la proctocolectomía con reservorio donde se incluyen evacuaciones nocturnas. En adición, este procedimiento no implica una disección pélvica, minimizando el riesgo de infertilidad y disfunción sexual. La principal desventaja de este procedimiento es la necesidad de dar seguimiento endoscópico estrecho al recto (anual) por el riesgo de displasia o cáncer (9-25%). Una proctitis de difícil manejo y el desarrollo de displasia o cáncer rectal, obligan a realizar una proctectomía complementaria (20). Este procedimiento es una buena opción en pacientes jóvenes con vida sexual activa y nuligestas que posteriormente se les pueda ofrecer una proctectomía complementaria más reservorio ileal.

Proctocolectomía más ileostomía terminal. Está indicada en aquellos pacientes que no se les puede realizar una proctocolectomía con reservorio por comorbilidades o imposibilidad de llevar a cabo el reservorio de manera adecuada (tensión, vascularización) y en aquellos casos donde el reservorio falla (20). Este abordaje es seguro, efectivo y curativo; sin embargo, su mayor desventaja es el estoma permanente (11).

INDICACIONES QUIRÚRGICAS DE URGENCIA Y OPCIONES QUIRÚRGICAS

Las indicaciones de urgencia incluyen: megacolon tóxico, sepsis o enfermedad fulminante que no responde al tratamiento médico, perforación y hemorragia grave. La perforación y la hemorragia masiva ocurren con menos frecuencia que la colitis fulminante, pero son indicaciones absolutas de cirugía, mientras que el megacolon tóxico y las exacerbaciones agudas severas pueden responder al tratamiento médico. El megacolon tóxico es una complicación potencialmente mortal de CUCI y debe haber un umbral bajo para la intervención quirúrgica. Se puede intentar cautelosamente una prueba inicial de terapia conservadora con bolos de esteroides, reposo intestinal, líquidos intravenosos, antibióticos de amplio espectro y monitorización estrecha durante 24-48 h. El empeoramiento de los signos clínicos o la evidencia de aumento de la dilatación del colon o neumatosos son indicaciones de cirugía (20).

La finalidad de la cirugía de urgencia es eliminar la mayor parte del intestino afectado y restaurar la estabilidad hemodinámica del paciente, minimizando riesgos. La colectomía subtotal con ileostomía terminal y cierre del recto en bolsa de Hartmann o

la creación de una fístula mucosa del recto son los procedimientos de elección que ofrecen menor morbilidad transoperatoria (25). Tiene una tasa de mortalidad de 5 a 8% y morbilidad de 27 a 51%. Una de las principales complicaciones de este procedimiento es la fuga del muñón rectal que va de 6 a 12% de los casos. El drenaje transanal del muñón rectal puede disminuir el riesgo de sepsis pélvica (26).

Aunque hay informes de resultados exitosos después de una proctocolectomía más reservorio ileal con íleo-ano anastomosis en pacientes seleccionados con una forma "moderada" de colitis fulminante, en general, esto debe evitarse dado sus altas tasas de morbi-mortalidad (27, 28). Actualmente, las guías de la sociedad americana de cirujanos de colon y recto no recomiendan realizar este procedimiento en el contexto de cirugía de urgencia (11).

ENFERMEDAD DE CROHN (EC)

La EC es una enfermedad inflamatoria transmural crónica que afecta principalmente al íleon terminal y al colon; sin embargo, puede afectar a todas las porciones del tracto gastrointestinal. Su incidencia es de 3-5 casos por cada 100,000 habitantes (12). El curso que toma la enfermedad es variable, a menudo se manifiestan ataques agudos a una condición crónica. La gravedad de la enfermedad también es variable. La inflamación crónica puede provocar estenosis, obstrucciones, fístulas y abscesos. Aunque la EC no es curable, el objetivo del tratamiento es inducir y mantener la remisión a través de medicamentos inmunosupresores; sin embargo, la cirugía desempeña un papel importante (29). Aproximadamente 90% de los pacientes con afección ileocolónica necesitarán algún procedimiento quirúrgico durante la evolución de la enfermedad (30). Las indicaciones quirúrgicas se dividen en electivas y de urgencia.

INDICACIONES QUIRÚRGICAS ELECTIVAS EN EC

Las indicaciones electivas incluyen: el fallo de la terapia médica, obstrucción crónica, enfermedad fistulizante, abscesos, carcinoma y ocasionalmente afección importante de la calidad de vida. El más común de éstos es el fracaso de la terapia médica para controlar adecuadamente los síntomas (31). Los factores de riesgo que predisponen que un paciente sea sometido a un procedimiento quirúrgico son: tabaquismo, enfermedad fistulizante o estenosante y edad al diagnóstico (< 40 años).

Falla al tratamiento médico. De 33 a 47% de los pacientes se somete a cirugía debido a un fracaso del tratamiento médico. La incapacidad de destetar los corticosteroides dentro de 3-6 meses se considera fracaso del tratamiento médico. Una dosis de 20 mg de prednisona al día por más de 6 semanas se ha asociado a mayores tasas de complicaciones postoperatorias, por lo que se sugiere operar a los pacientes con dosis menores a las antes mencionadas en cirugía electiva (31).

Estenosis-obstrucción. La cirugía está indicada en pacientes con estenosis intestinal o estenosis de la anastomosis que no respondieron a tratamiento médico o dilataciones endoscópicas (31). La obstrucción intestinal es responsable de 20-25% de las cirugías realizadas en EC. En el contexto de obstrucción intestinal es importante descartar cáncer o "actividad inflamatoria"; ya que esta última suele resolverse con manejo conservador y no requiere de una intervención quirúrgica.

Las dilataciones endoscópicas están recomendadas en estenosis únicas, ausencia de fístulas y menores a 5 cm (31).

Cáncer o displasia. La incidencia de cáncer colorrectal en pacientes con EC es de 0.5/1,000 personas por año, 2 a 3 veces más frecuente comparado con el resto de la población sin EC. La edad al diagnóstico, la duración de la enfermedad, historia de cáncer colorrectal en la familia, presencia de colangitis esclerosante primaria asociada, aumentan el riesgo de presentar carcinoma (31).

Enfermedad fistulizante. Incidencia de 17%. Pueden ser: entero-entéricas, entero-cutáneas o hacia otro órgano (vagina, vejiga). Las entero-entéricas son las más frecuentes y dentro de éstas la más común es la ileosigmoidea. Hasta un tercio de estas fístulas recurrirá después del manejo quirúrgico (20).

La enfermedad perianal tiene una alta incidencia y confiere un mal pronóstico de la enfermedad. Esta entidad es un tema controversial de manejo; actualmente, la conducta más adecuada es la terapia biológica más uso de setón hasta que se resuelva la sepsis perianal (31).

INDICACIONES ELECTIVAS. OPCIONES QUIRÚRGICAS

Estenoplastías. Esta técnica se prefiere para estenosis del intestino delgado. En pacientes con antecedentes de resecciones intestinales previas o síndrome de intestino corto, ésta es una opción viable. La selección de la técnica depende de la

longitud de la estenosis. Las complicaciones posteriores a este procedimiento van de 4 a 15% y se asocian a pacientes con hipoalbuminemia, dosis elevadas de esteroides, anemia, edad avanzada y abscesos intra-abdominales (31).

En estenosis menores a 10 cm se prefiere realizar estenoplastías convencionales tipo Heineke Mikulicz con riesgos de recurrencia de 28 hasta 45% (32). Para estenosis entre 10 y 25 cm la técnica utilizada es Finney. Otra estenoplastía empleada, no convencional, para estenosis mayores a 20 cm es la tipo Michelassi o Poggioli.

La Organización Europea para el manejo de Colitis y Crohn menciona en sus guías de 2017 que las estenoplastías convencionales son una alternativa segura a la resección en los casos en los que la afección sea menor a 10 cm. En casos mayores de 10 cm, las estenoplastías no convencionales se pueden emplear con reserva (30).

Resección quirúrgica segmentaria. La resección con anastomosis es una opción aceptable si el área a resecar es limitada y el paciente no ha tenido resecciones significativas del intestino delgado anteriormente. Otros pacientes que requerirían resección son aquellos que tienen una estenosis colónica, perforación, fístula o absceso asociado, o inflamación significativa. La resección también se puede considerar si hay estenosis múltiples en un segmento corto de intestino (33). Es importante tomar en cuenta que la EC no es curable y que siempre se debe de tratar de preservar la mayor cantidad de intestino delgado como sea posible.

En la afección del íleon terminal, localización más frecuente, proximal a la válvula ileocecal, la resección íleo-cólica es el procedimiento más comúnmente realizado. La decisión de realizar anastomosis primaria en estos casos dependerá de las condiciones basales del paciente (20). Las anastomosis se pueden llevar a cabo manualmente o con engrapadora. En EC, en particular, se ha notado una diferencia significativa en favorecer las anastomosis con engrapadora, dado a que en esta técnica la anastomosis es más amplia vs. la manual, evitando así tasas más

altas de recurrencia y fugas de la anastomosis (2.3% vs. 4.2%) (30).

El abordaje laparoscópico está recomendado en resecciones ileocólicas si el cirujano tiene experiencia. En casos más complejos o recurrentes no hay pruebas suficientes para recomendar este abordaje (30).

Proctocolectomía. Procedimiento recomendado en pacientes con: carcinoma, lesiones asociadas a displasia no adenomatosas, displasias de alto grado o múltiples focos de displasia de bajo grado en el colon o recto (31). Las proctitis refractarias más afección colónica importante pueden ser casos en los que se recomienda este abordaje con ileostomía terminal (31). Por lo general, no se recomienda realizar una anastomosis íleoanal con reservorio por las tasas altas de falla y de recurrencia de la enfermedad en el reservorio (>56%) (30). La afección perianal es una contraindicación absoluta para realizar un reservorio.

Proctectomía. En pacientes que se sometieron a una colectomía subtotal por cirugía de urgencia que desarrollan posteriormente carcinoma o una proctitis refractaria. La resección interesfintérica con cierre del periné es la técnica más empleada porque está asociada a menos morbi-mortalidad que los abordajes abdominales (31). Las proctectomías solas con colostomías terminales sólo están indicadas si el colon está respetado.

INDICACIONES QUIRÚRGICAS DE URGENCIA Y OPCIONES QUIRÚRGICAS

Las indicaciones de urgencia incluyen: perforación, sangrado con inestabilidad hemodinámica, colitis aguda severa que no responde a manejo conservador y megacolon tóxico. La colectomía subtotal con ileostomía terminal es el procedimiento de elección cuando el involucro de la enfermedad es principalmente colónica. Se prefiere evitar la disección pélvica y las anastomosis primarias en el contexto de urgencia (31).

REFERENCIAS

1. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F et al. Crohn's disease. *Lancet* 2016;2:37-41.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756-1770.
3. Peyrin-Biroulet L. Disease-modifying anti-inflammatory bowel disease drugs (DMAIDs): the missing term in the literature. *Am J Gastroenterol* 2013;108:859-860.
4. Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:397-404.
5. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut* 2011;60:1178-1181.
6. Hancock L, Mortensen NJ. How often do IBD patients require resection of their intestine? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 Suppl 2:S68-S69.
7. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:79-94.
8. Moum B, Vatn MH, Ekbom A et al. Southeastern Norway IBD Study Group of Gastroenterologists. Incidence of inflammatory bowel disease in southeastern Norway: evaluation of methods after 1 year of registration. *Digestion* 1995;56:377-81.
9. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
10. Kuriyama M, Kato J, Fujimoto T et al. Risk factors and indications for colectomy in ulcerative colitis patients are different according to patient's clinical background. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1307-15.
11. Ross H, Steele SR, Varma M et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2014;57:5-22.
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-670.
13. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1634-48.
14. Kiran RP et al. Colorectal cancer complicating inflammatory bowel disease: similarities and differences between Crohn's and ulcerative colitis based on three decades of experience. *Ann Surg* 2010;252:330-5.
15. Weiser JR, Waye JD, Janowitz HD et al. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:119-22.
16. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:841-8.
17. Fazio VW, Ziv Y, Church JM et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222:120-127.
18. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85:800-818.
19. Lovegrove RE, Tilney HS, Remzi FH et al. To divert or not to divert: A retrospective analysis of variables that influence ileostomy omission in ileal pouch surgery. *Arch Surg* 2011 Jan;146(1):82-8.
20. Steele SR, Hull TL, Read TE et al. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. Third Edition. 2016.
21. Seow-Choen A, Tsunoda A, Nicholls RJ. Prospective randomized trial comparing anal function after handsewn ileoanal anastomosis versus stapled ileoanal anastomosis without mucosectomy in restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1991;78:430-434.
22. Luukkonen P, Jarvinen H. Stapled versus hand sutured ileoanal anastomosis in restorative proctocolectomy: A prospective randomized trial. *Arch Surg* 1993;128:437-440.

23. Reilly WT, Pemberton JH, Wolff BG et al. Randomized prospective trial comparing ileal pouch-anal anastomosis performed by excising the anal mucosa to ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1997;225:666–676.
24. Bednarz W, Olewinski R, Wojczys R, Sutkowski K, Domoslawski P, Balcerzak W. Ileal-pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1101–1105.
25. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48:70–73.
26. Carter FM, McLeod RS, Cohen Z. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: complications related to the rectal remnant. *Dis Colon Rectum* 1991;34:1005–1009.
27. Ziv Y, Fazio VW, Church JM, Milsom JW, Schroeder TK. Safety of urgent restorative proctocolectomy with ileal pouchanal anastomosis for fulminant colitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:345–349.
28. Harms BA, Myers GA, Rosenfeld DJ, Starling JR. Management of fulminant ulcerative colitis by primary restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37:971–978.
29. Leowardi C, Heuschen G, Kienle P, Heuschen U, Schmidt J. Surgical treatment of severe inflammatory bowel diseases. *Dig Dis* 2003;21:54–62.
30. Gionchetti P, Dignass A, Danese S et al. 3rd European Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis* 2017;11:135–149.
31. Strong S, Steele SR, Boutrous M et al. Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2015;58:1021:1036.
32. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, et al. Strictureplasty vs. resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis* 2007;9:686-94.
33. Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996;224:563–71.

AUTOEVALUACIÓN.

1. ¿Qué cirugía es considerada el “gold standard” en pacientes con CUCI que tienen una indicación electiva de tratamiento quirúrgico?
 - a. Proctocolectomía más íleoano anastomosis con reservorio en J
 - b. Colectomía subtotal
 - c. Proctocolectomía más ileostomía terminal
 - d. Colectomía total más ileorrecto anastomosis
 - e. Proctocolectomía más íleoano anastomosis sin reservorio

Respuesta correcta: Inciso a. Proctocolectomía más íleoano anastomosis con reservorio en J.

Comentario: la proctocolectomía más íleoano anastomosis con reservorio en J es el procedimiento de elección en pacientes con CUCI que tienen una indicación electiva; ya que este procedimiento ha demostrado tener baja morbi-mortalidad y adecuados resultados funcionales a largo plazo. Las guías europeas de la ECCO la catalogan como el “gold standard”.

Referencia: Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649–670.

2. ¿Qué cirugía es la más recomendada en pacientes con CUCI con una indicación de urgencia?
 - a. Proctocolectomía con reservorio íleoanal
 - b. Resección segmentaria del colon afectado
 - c. Colectomía subtotal con ileostomía terminal y cierre del recto en bolsa de Hartmann
 - d. Colectomía más ileostomía continente
 - e. Proctectomía

Respuesta correcta: Inciso c. Colectomía subtotal con ileostomía terminal y cierre del recto en bolsa de Hartmann.

Comentario: la colectomía subtotal con ileostomía terminal y cierre del recto en bolsa de Hartmann ofrece menor morbi-mortalidad transoperatoria que

el resto de las técnicas. Tiene una tasa de mortalidad de 5 a 8% y morbilidad de 27 a 51%. La condición basal del paciente por sí sola aumenta las tasas de complicaciones. Una de las principales complicaciones de este procedimiento es la fuga del muñón rectal que va de 6 a 12% de los casos.

Referencia: Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48:70–73.

3. Las siguientes son contraindicaciones absolutas para realizar reservorio íleoanal, ¿excepto cuál?
 - a. Enfermedad de Crohn perianal
 - b. Incontinencia fecal severa
 - c. Cáncer de recto localmente avanzado con involucro del complejo esfinteriano
 - d. CUCI con falla al tratamiento médico con 10 mg de PDN al día
 - e. Sepsis perianal

Respuesta correcta: Inciso d. CUCI con falla al tratamiento médico con 10 mg de PDN al día.

Comentario: contraindicaciones absolutas para llevar a cabo una anastomosis íleoanal con reservorio son: incontinencia fecal severa, cáncer de recto localmente avanzado con involucro de los esfínteres, sepsis perianal y enfermedad de Crohn perianal.

Referencia: Ross H, Steele SR, Varma M et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2014;57:5–22.

4. En un paciente con EC que tiene los antecedentes de síndrome de intestino corto por múltiples cirugías y dilataciones endoscópicas previas, ¿qué técnica quirúrgica ofrecería si presenta una nueva estenosis de 10 cm en el intestino delgado?
 - a. Dilatación endoscópica
 - b. Estenoplastía tipo Heineke Mikulicz
 - c. Resección segmentaria más anastomosis primaria
 - d. Estenoplastía tipo Finney
 - e. Estenoplastía tipo Michelassi

Respuesta correcta: Inciso b. Estenoplastía tipo Heineke Mikulicz.

Comentario: en pacientes con antecedentes de resecciones intestinales previas o síndrome de intestino corto, las estenoplastías son una opción viable. La selección de la técnica depende de la longitud de la estenosis. En estenosis menores a 10 cm se prefiere realizar estenoplastías convencionales tipo Heineke Mikulicz con riesgos de recurrencia de 28 hasta 45 por ciento.

Referencias: Strong S, Steele SR, Boutrous M et al. Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2015;58:1021-1036.

Gionchetti P, Dignass A, Danese S et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations *J Crohns Colitis* 2017;11:135-149.

Trasplante de microbiota fecal en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dr. Jaime Raúl Zúñiga Noriega¹, Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez²

¹Gastroenterología y Endoscopía Digestiva, Hospital Mugerza Sur, Monterrey, Nuevo León

²Gastroenterología y Endoscopía Digestiva, Escuela Nacional de Medicina, Tecnológico de Monterrey Monterrey, Nuevo León

PUNTOS CLAVE

- El trasplante de microbiota fecal (TMF) ha llegado a ser una verdadera opción para muchas patologías en los sistemas de salud en diversas partes del mundo.
- El TMF permite la restauración de microbiota alterada por medio de infundir un preparado de materia fecal en suspensión, de uno o varios individuos sanos al paciente enfermo.
- Se ha propuesto que estas alteraciones de la microbiota contribuyen a la fisiopatología de la inflamación intestinal en EII como un factor clave.
- Se han informado resultados favorables utilizando el TMF en EII, logrando la remisión en una mayor proporción de los enfermos que lo reciben en comparación con placebo (28 vs. 9%) (RR 3.67, IC del 95%: 1.82 - 7.39, $p < 0.01$).
- Se ha informado que la respuesta clínica en pacientes con EII tratados con TMF es de 49% comparado con 28% del grupo placebo (RR 2.48, IC 95%: 1.18 - 5.21, $p = 0.02$).

INTRODUCCIÓN

La popularidad de la medicina alternativa es una realidad. Tomada de este tipo de medicina, el trasplante de microbiota fecal (TMF) ha llegado a ser una verdadera opción para muchas patologías en los sistemas de salud en diversas partes del mundo. El TMF es una práctica que se había perdido a través de la historia, ya que en el siglo IV el médico taoísta Ge Hong, autor de tratados de medicina, mencionaba este tratamiento como “la sopa amarilla” para pacientes con diarrea grave e incluso considerado como una cura milagrosa que regresaba a los pacientes del borde de la muerte. Durante la Segunda Guerra Mundial, soldados alemanes con disentería fueron tratados

con materia fecal de camello. Sin embargo, el primer trasplante de materia fecal documentado fue el publicado en la revista *Surgery* (1958) por Eisemant y cols., aplicado como enema en pacientes con diarrea asociada a antibióticos (1). En la actualidad, la Food and Drug Administration (FDA) se ha propuesto regular su uso “big stool”, especialmente en los casos donde se utiliza TMF para intentar curar infecciones persistentes por *Clostridium difficile* resistente a múltiples fármacos y en el resto de las áreas de oportunidad en donde se ha propuesto este método como tratamiento o terapia concomitante, tales como EII, obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedades neuropsiquiátricas y enfermedades autoinmunes sistémicas. El objetivo declarado de la agencia es garantizar que los trasplantes fecales sean seguros y estén disponibles para los pacientes normando los métodos y validando las indicaciones.

ANTECEDENTES

El intestino humano es habitado por 100 trillones de diferentes organismos microbiológicos incluyendo bacterias, virus, hongos y protozoarios, siendo en número 10 veces más que todas las células en el cuerpo humano. En pacientes que desarrollan EII se han observado variaciones de la microbiota y también se ha encontrado bacterias como *E. Coli* adherente invasiva y *Micobacterium avium* (2).

El TMF ha surgido como una modalidad terapéutica para la restauración de microbiota alterada por medio de infundir un preparado de materia fecal en suspensión, de uno o varios individuos sanos, al paciente que presenta alguno de los padecimientos antes descritos. El TMF ha sido utilizado con aceptable éxito (cerca de 90%) y con buen perfil de seguri-

dad, reportados en múltiples estudios de pacientes que presentan infección recurrente por *Clostridium difficile* (ICD) (3), ha sido considerado también dentro del tratamiento para pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) con, y sin ICD. Esto no excluye el riesgo de reactivación de la EII. El riesgo de reactivación de la enfermedad, al realizar el análisis de los datos reportado sólo por los estudios con metodología controlada y aleatorizada, en general en EII es de 4.6%. Sin embargo, se ha reportado incluso 26% para EC (4, 5).

En la actualidad, la etiología de EII no es clara. Sin embargo, se sigue aceptando como un factor relevante de la etiología el componente de la microbiota intestinal (6). En modelos animales se ha estudiado que existe una respuesta anormal del sistema inmune a una microbiota normal, así como la respuesta normal del sistema inmune a una microbiota anormal. Anormalidades genéticamente determinadas del sistema inmune innato pueden producir modificaciones de la microbiota. Debido a que formas de microbiota estimulan maduración del sistema inmune hacia el inicio de la vida, algunas alteraciones de la microbiota como las que causa la exposición a los antibióticos pueden producir inmunidad sub-óptima o riesgo de EII en personas ancianas (7).

CAMBIOS EN MICROBIOTA DE PACIENTES CON EII

Al realizar análisis de la microbiota, específicamente en los pacientes con IBD, se ha encontrado disbiosis bacteriana significativa, caracterizada por una disminución global de las principales especies (diversidad alfa), disminución en el número de bacteroidetes y firmicutes (*Clostridium cluster XIV y IV*), así como una marcada disminución de bacterias con propiedades antiinflamatorias entre las cuales se encuentra *Faecalibacterium prausnitzii*, *B. Adolescentes* y *D. Invisus*. También se han detectado existencia de bacterias con propiedades pro-inflamatorias como *E. Coli* adherente invasiva (38% de pacientes con ileitis activa en EC), *Campylobacter concisus* *Micobacterium avium*, *R. Gnavus* (2). Las principales variaciones de la microbiota y sus probables acciones se encuentran reportados en la tabla 1 (2, 8, 9). (Tabla 1)

Se ha propuesto que estas alteraciones de la microbiota contribuyen a la fisiopatología de la inflamación intestinal en EII como un factor clave. Se han publicado reportes en modelos animales demostrando que el transferir microbiota de ratones enfermos a ratones sanos, induce inflamación (6,

10). La evidencia sobre TMF en EC es mas limitada que en CUCI.

TRASPLANTE DE MATERIA FECAL COMO TRATAMIENTO DE EII

Existen ya múltiples publicaciones de pacientes tratados con TMF. Sin embargo, no todos son estudios doble ciego, aleatorizados y controlados. En la actualidad, el objetivo de la realización de TMF en los pacientes con EII es la modificación positiva (o restauración) de la microbiota intestinal, tratando de llevarla a las características de sujetos sanos, y de esta forma proveer los beneficios que conlleva evitar la disbiosis, tratando de estimular remisión en pacientes con actividad de su enfermedad (11). Sin embargo, al comparar la microbiota de receptores con la del donador, la abundancia relativa de miembros específicos de la microbiota es variable de paciente a paciente a diferentes tiempos post-trasplante, lo cual sugiere que el mecanismo de acción de TMF involucra aspectos de la microbiota (ej. actividad metabólica), además de cambio en la composición taxonómica (12, 13).

La microbiota fecal es seleccionada de sujetos con las condiciones de un donador de órganos, así como previamente estudiada, homogeneizada con un mezclador (no licuadora), para alcanzar consistencia líquida y filtrada para evitar la mayor parte de residuos. Para conservar sus características microbiológicas, se han utilizado como diluyentes agua, suero salino fisiológico (a concentración a 0.9%, que es el más utilizado) y con menor frecuencia leche o yogur. La preparación se envasa en alícuotas (recipientes de plástico, bolsas, jeringas) o es encapsulada (cápsulas de hipromelosa resistente al ácido y con duración 40 a 115 minutos antes de destruir su estructura de contenedor). El resguardo de estas preparaciones es bajo temperatura de 2-8 grados si es una preparación fresca para uso inmediato (menos de 24 h) o almacenamiento hasta por 8 semanas (-20 a -80 °C) descongelándose sólo unas horas antes de su aplicación, ya que la microbiota en estas condiciones no se altera por el proceso de congelación (1, 14).

Las características publicadas de los pacientes candidatos a TMF indican que se trata de enfermos cuya edad varía de los 16 meses de vida a los 95 años (en tratamiento de infección por *Clostridium difficile*). En EII, la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes mayores de 18 años de edad. El tiempo de diagnóstico y tratamiento de la EII debe ser cuando menos de 3 meses previos, con persistencia en

Tabla 1. Alteraciones en la microbiota más frecuentemente reportadas en EII

Causa
Incremento en el número de bacterias en la mucosa (escasas en pacientes sanos, menores de 10,000 UFC/ μ L)
Incremento en <i>Escherichia coli</i> adherente-invasiva (predominante en ileo y EC)
Incremento en <i>Enterobacterium</i> (correlaciona con futura EC pediátrica)
Incremento en <i>Fusobacterium</i>
Incremento en Proteobacterias (<i>Pasteurelleceae</i>)
Incremento en <i>Mycobacterium avium</i> paratuberculosis
Incremento en <i>Clostridium difficile</i>
Disminución en diversidad
Disminución en <i>Bacteroides</i> (productor de AGCC*)
Disminución en <i>Clostridia</i> (asociación con producción de células T antiinflamatorias y butirato)
Disminución de <i>Bifidobacterium</i>
Disminución de <i>Fecalibacterium prausnitzii</i> (Produce proteínas antiinflamatorias y AGCC*)
Disminución de <i>B. Adolescentes</i> (Produce proteínas antiinflamatorias)
Disminución de <i>D. Invisus</i> (produce proteínas antiinflamatorias)

*AGCC (Ácidos Grasos de Cadena Corta)

la actividad de la enfermedad (Índice Clínico Simple de Actividad de Colitis o SCCAI igual o mayor a 4 e igual o menor de 11, score de Mayo 4-10 y Mayo endoscópico igual o mayor de 1). Por lo cual, para su evaluación, requieren de colonoscopia reciente, la mayor parte de la medicación es permitida (mesalazina, inmunosupresores o antagonistas de factor de necrosis tumoral) y esta medicación debe ser estable, de cuando menos 12 semanas y 4 semanas para glucocorticoides. Antes de la administración del TMF, no está permitida la aplicación de antibióticos durante por lo menos las 6 semanas anteriores, durante el periodo de aplicación del TMF e inmediatamente posterior a éste (1, 10, 15).

Aunque no en todos los estudios publicados se realiza la preparación de intestino con catárticos, la mayor frecuencia es que sí se utilice laxante (polietilenglicol PEG) en dosis divididas (2 litros de solución del preparado cada una) iniciando la toma durante la

tarde anterior a la realización de TMF y permitiendo tiempo entre la segunda dosis y la colonoscopia de 3 a 8 h, para evitar tener en forma inmediata alguna evacuación post trasplante. No hay que olvidar la hidratación con ingesta de líquidos a libre demanda, los cuales pueden contener electrolitos, proporcionando dicha hidratación desde el inicio de la toma de laxante y hasta 3 h antes del procedimiento endoscópico para su aplicación. El objetivo de la preparación es el tratar de lavar en la medida de lo posible la microbiota actual del paciente, que en teoría se encuentra en condiciones de disbiosis. Se cita al paciente en ayuno para la administración del TMF por colonoscopia. Cuando se utiliza el método colonoscópico, éste se introduce hasta íleon terminal, esparciendo la suspensión de microbiota por medio de un catéter (introducido a través del canal de trabajo del colonoscopia) intentando impregnar la mayor parte de las paredes intestinales con el preparado. La apli-

cación del TMF se recomienda realizarlo por medio de colonoscopia al menos en la administración de la primera dosis (10, 16).

La forma de aplicación del TMF puede realizarse por medio de tracto digestivo superior (catéter naso-duodenal, endoscopia o en forma de cápsulas) o en tracto digestivo inferior (colonoscopia, catéter rectal, colostomía endoscópica o enema). El TMF puede ser de donador único o de múltiples donadores (se han descrito de 3 a 7 donadores) (8). Los mejores resultados son los descritos utilizando donadores múltiples con vía de administración por colonoscopia la primera vez y posteriormente por medio de enema. En dos estudios se aplicó de la siguiente forma: la primera aplicación (el día 0) se realizó por colonoscopia y dos enemas en el día 7. En el segundo estudio, la primera aplicación fue por colonoscopia el día 0 y 5 enemas por semana (uno diariamente), durante 8 semanas para un total de 40 dosis (10, 16, 17, 18).

Uno de los estudios más grandes que ha informado alcanzar el objetivo (remisión clínica libre de esteroides, remisión endoscópica o respuesta endoscópica determinada por score de Mayo menor o igual a 2, o disminución de sub-score endoscópico mayor de 1 punto) en 11 (27%) de 41 pacientes a quienes se les administró TMF en comparación con 3 (8%) de 41 pacientes en el grupo placebo, con un riesgo relativo de 3.6 (IC 95% 1.1 - 11.9; $p = 0.021$) (11).

En un metanálisis publicado recientemente, se reportan resultados favorables, indicando logro de remisión en 39 de 140 (28%) de pacientes en el grupo de TMF, comparado con 13 de 137 (9%) de pacientes en el grupo placebo, con un riesgo relativo de 3.67 (IC de 95%: 1.82 - 7.39, $p < 0.01$). La respuesta clínica se logró en 69 de 140 (49%) pacientes con TMF, comparado con 38 de 137 (28%) pacientes en el grupo placebo, con un riesgo relativo 2.48 (IC 95%: 1.18 - 5.21, $p = 0.02$) (17).

Algunos pacientes pueden llegar a necesitar de tratamiento con antibiótico, si existe deterioro de su sintomatología posterior a la aplicación del TMF (10).

EVENTOS ADVERSOS

En los diversos estudios han sido reportados síntomas y signos diversos como eventos adversos, dentro de los cuales los más frecuentemente citados son: borborigmos (menor que en el grupo control), incremento en la frecuencia de las evacuaciones, náusea, vómito, fiebre transitoria, malestar gene-

ral, cefalea, constipación leve y mareo. Como eventos adversos serios se mencionan infección por *Citomegalovirus*, dolor abdominal, carcinoma cervico-uterino, neumonía por aspiración en un paciente con aplicación de TMF por sonda naso enteral (10, 19). Sin embargo, publicaciones recientes recalcan la seguridad del TMF como una opción terapéutica altamente efectiva y segura para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* recurrente en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia citotóxica (22).

RECOMENDACIONES

En la actualidad, se encuentran en proceso estudios que evalúan el tratamiento de infección por *Clostridium difficile* y EII empleando TMF. Los estudios publicados sobre TMF como tratamiento para EII son muy heterogéneos, sin embargo, podemos citar algunas de las recomendaciones que se derivan de ellos. En los resultados mostrados por Moayyedi et al., se sugiere que el TMF puede ser más efectivo si se aplica más tempranamente en el curso de la enfermedad. También es más efectivo en pacientes con CUCI comparado con resultados en pacientes con EC. Es más efectivo en pacientes con menor actividad de la enfermedad, ya que el TMF pudiera tener menor utilidad en pacientes con daño significativo a los colonocitos, con un incremento en el riesgo de eventos adversos con traslocación bacteriana. "Para corroborar lo anterior, es necesario mayor número de resultados en otros proyectos de investigación (8). Para obtener un mejor resultado, se sugiere que el TMF se realice en diversas aplicaciones, provenga de múltiples donadores, se haga por medio de instilación directa en el colon, cuando menos mediante una colonoscopia para aplicación de TMF y, probablemente, con terapia de mantenimiento que pudiera ser el uso de cápsulas con microbiota fecal para reducir el riesgo de estudios invasivos e incrementar adherencia al tratamiento (8). Se recomienda la realización de una colonoscopia de seguimiento entre las 10 y 12 semanas posteriores al inicio de la primera instilación del TMF (10).

Aunque algunos autores recomiendan no utilizar antibióticos, existen algunos reportes en donde además del uso de lavado intestinal, el haber usado antibióticos como parte de la preparación para el tratamiento con TMF ha tenido resultados positivos (19, 20).

Es importante mantener estrictas medidas de seguridad ya que, evidentemente, existe la preocupación sobre la posibilidad de transmisión de agentes

infecciosos y otros riesgos no identificados relacionados con los cambios en el microbioma, además del acucioso estudio tanto del donador como de la materia donada (21).

De las modalidades terapéuticas hay excelentes propuestas, pero aún queda pulir sus ventajas

y desventajas más a fondo, así como su utilidad en cada tipo de EII y su estadio. Sin embargo, hay varios estudios que demuestran ir por buen camino en el estudio de éstas (22).

REFERENCIAS

1. García A, Rodríguez E, Aguilera L et al. Trasplante de microbiota fecal: Gastroenterol Hepatol 2015;38:123-134.
2. Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal microbiota and host immune response in inflammatory bowel disease. Front. Immunol 2017;8:942.
3. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013;108:500-508.
4. Qazi T, Amaratunga T, Barnes E et al. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. Gut Microbes 2017 Jul 19:1-15.
5. Shen Z, Zhu C, Quan Y et al. Update on intestinal microbiota in Crohn's disease 2017: Mechanisms, clinical application, adverse reactions, and outlook. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:1804-1812.
6. Allegretti J, Eysenbach L, El-Nachef N et al. The current landscape and lessons from fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: Past, present, and future. Inflamm Bowel Dis 2017;10:1-8.
7. Sheehan D, Shanahan F. The gut microbiota in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2017;46:143-154.
8. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. Cell Host Microbe 2014;15:382-92.
9. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. Genome Biol 2012;13:R79.
10. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2015;149:110-108.
11. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2017;389:1218-1228.
12. García J, Garza E, Marroquín A, Tamayo J. Caracterización, influencia y manipulación de la microbiota gastrointestinal en salud y enfermedad. Gastroenterol Hepatol 2015;38:445-466.
13. Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T et al. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. Gut Microbes. 2013;4:125-35.
14. Youngster I, Russell G, Pindar C et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. JAMA 2014;312:1772-1778.
15. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. Gastroenterology 2015;149:102-109.
16. Daniel Ruiz D Téllez A. Preparación para colonoscopia en 2016: recomendaciones actuales utilizando datos nacionales. Endoscopía 2016;28:81-89.
17. Costello SP, Soo W, Bryant RV et al. Systematic review with meta-analysis: Faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:213-224.
18. Ni X, Fan S, Zhang Y et al. Coordinated hospital-home fecal microbiota transplantation via percutaneous endoscopic cecostomy for recurrent steroid-dependent ulcerative colitis. Gut Liver 2016;10:975-980.

19. Vermeire S, Joossens M, Verbeke K et al. Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:387–394.
20. Kump PK, Grochenig HP, Lackner S et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2155–2165.
21. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies; 2016 [citado el 12 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/vaccines/ucm488223.pdf>
22. Hefazi M, Patnaik MM, Hogan WJ et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection in patients with cancer treated with cytotoxic chemotherapy: A single-institution retrospective case series. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1617-1624.

AUTOEVALUACIÓN

1. El tracto digestivo se encuentra colonizado por microbiota intestinal, la cual desarrolla un acúmulo de diversas interacciones microbiológicas y se encuentra formada por...
 - a. Sólo bacterias con mecanismos protectores para los colonocitos de su entorno
 - b. Estreptococos, estafilococos y bacilos, los cuales cuentan para 100 trillones de especies diversas
 - c. Sólo microorganismos que no representan riesgo alguno para la integridad del individuo
 - d. Microorganismos que producen proteínas protectoras del tracto digestivo representados por hongos, helmintos y virus
 - e. Protozoarios, virus, bacterias y hongos, algunos de ellos potencialmente oportunistas

Respuesta correcta: Inciso e. Protozoarios, virus, bacterias y hongos, algunos de ellos potencialmente oportunistas.

Comentario: la microbiota intestinal se encuentra formada por bacterias, virus y hongos, los cuales inicialmente tienen interacciones con otros microorganismos resultando en una función protectora para la estabilidad del microambiente, lo cual no sólo influye en este sitio, sino que por muy diversos mecanismos llega a tener afección de otros órganos y tejidos de forma positiva y en algunas ocasiones agresiva.

Referencia: Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P and Wu Z. Interactions between intestinal microbiota and host immune response in inflammatory bowel disease. *Front Immunol* 2017;8:942.

2. El fundamento de la indicación para la realización de trasplante de microbiota fecal en pacientes con EII es...
 - a. Los pacientes con EII tienen menor cantidad de bacterias dentro de la mucosa intestinal y es necesario restituir su número para que modulen la respuesta inflamatoria
 - b. Los pacientes con EII tienen mayor cantidad de bacterias con menor diversidad y menor número de especies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *B. adolescentes* y *D. invisus*
 - c. Los pacientes con EII están colonizados por *Clostridium difficile*
 - d. Si el donador es sano, sanará al paciente con EII
 - e. La disbiosis que presenta el paciente con EII puede ser tratada con autotrasplante

Respuesta correcta: Inciso b. Los pacientes con EII tienen mayor cantidad de bacterias con menor diversidad y menor número de especies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *B. adolescentes* y *D. invisus*.

Comentario: Los pacientes con EII presentan disbiosis caracterizada por modificación de la diversidad alfa, así como disminución de algunas especies que producen proteínas antiinflamatorias como *Faecalibacterium prausnitzii*, *B. Adolescentes* y *D. Invisus*. La cantidad total de bacterias se incrementa incluso con bacterias intra-epiteliales, por lo cual, al realizar TMF, se logra la modificación de la microbiota añadiendo la diversidad de los microorganismos diezmos y restituyendo el balance en las diferentes cantidades de las especies.

Referencia: García J, Garza E, Marroquín A, Tamayo J. Caracterización, influencia y manipulación de la microbiota gastrointestinal en salud y enfermedad. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:445-466.

Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T et al. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes* 2013;4:125-35.

3. El trasplante de microbiota fecal es un efectivo método que ha demostrado grandes beneficios en el tratamiento de diversas afecciones. Señale cuál de las siguientes aseveraciones es la incorrecta.
 - a. La evidencia del beneficio en el tratamiento de entidades patológicas es de aparición reciente
 - b. No cuenta con normatividad metodológica aprobada
 - c. El beneficio de TMF en EII es apenas marginal
 - d. La vía de administración ha modificado su efectividad
 - e. Uno de sus objetivos es modificar las interacciones de procesos microbiológicos

Respuesta correcta: Inciso c. El beneficio de TMF en EII es apenas marginal.

Comentario: los resultados que se encuentran publicados en algunos metaanálisis y trabajos originales, demuestran que la diferencia del beneficio otorgado por el TMF vs. placebo o no intervención, es mayor de 300% (27% de respuesta en el grupo

con TMF vs. 8% de respuesta en el grupo placebo) para el grupo con la intervención.

Referencia: Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389:1218–1228.

Costello SP, Soo W, Bryant RV et al. Systematic review with meta-analysis: Faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:213–224.

4. La preparación del paciente antes de la aplicación de TMF debe de incluir lo siguiente, excepto:
 - a. Catárticos que disminuyan la concentración de la flora predominante
 - b. El uso de antibióticos en forma reciente es una contraindicación absoluta de la aplicación del TMF
 - c. El paciente deberá estar en ayuno para la aplicación de la primera dosis del TMF
 - d. No es necesaria la preparación del paciente en algunos casos
 - e. La administración del último catártico debe de realizarse 6 a 8 h antes del TMF para un mejor efecto

Respuesta correcta: Inciso b. El uso de antibióticos en forma reciente es una contraindicación absoluta de la aplicación del TMF.

Comentario: en la mayoría de protocolos reportados, se sugiere evitar el uso reciente de antibióticos antes, durante o en forma inmediata posterior al TMF. Sin embargo, también existen reportes en donde se han indicado antibióticos cercanos a la administración del TMF, obteniéndose resultados favorables.

Referencias: Vermeire S, Joossens M, Verbeke K et al. Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:387–394.

Kump PK, Grochenig HP, Lackner S et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients

with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2155–2165.

5. Respecto de las recomendaciones generales del uso de TMF, ¿cuál de las siguientes aseveraciones es la correcta?
 - a. El donador relacionado disminuye la posibilidad de presentar rechazo del trasplante de microbiota fecal
 - b. El TMF es preferible realizarlo durante el primer mes después de realizado el diagnóstico y haber iniciado el tratamiento de EII para tener un mejor resultado
 - c. Para tener éxito con el TMF, siempre es necesario tener el cultivo de los componentes de la materia fecal del paciente para restituirle las especies faltantes
 - d. El TMF puede llegar a realizarse desde 1 a 4 meses de edad
 - e. Los efectos colaterales del TMF son producidos por el método utilizado para su realización

Respuesta correcta: Inciso d. El TMF puede llegar a realizarse desde 1 a 4 meses de edad.

Comentario: no existe evidencia de la mayor efectividad del TMF cuyo donador sea relacionado con el paciente. Por lo contrario, se ha observado que TMF con donadores múltiples y que éste sea realizado cuando menos tres meses después de haber hecho el diagnóstico de EII y tener ya tratamiento establecido, presentan mayor posibilidad de éxito. No se requiere cultivo e identificación de la totalidad de las cepas para realizar TMF. La edad descrita en algunos reportes va de los 16 meses a los 95 años de edad en pacientes con infección por *Clostridium difficile*.

Referencias: García A, Rodríguez E, Aguilera L et al. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:123-134.

Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110–108.

Moayyedi P, Surette MG, Kim PT et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:102–109.

Medicina alternativa y complementaria en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dr. José Luis Vega Fonseca¹, Dra. Brenda Guadalupe Cortez Flores²,

Dra. María Fernanda Aguilar Dávalos²

¹Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

²Departamento de Medicina Interna, Hospital General I.S.S.S.T.E
San Luis Potosí, San Luis Potosí

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tiene una etiología multifactorial que generalmente requiere una base regular de farmacología para mantener la remisión, con muchos efectos secundarios y un gran desafío clínico. Las terapias complementarias y alternativas abarcan una amplia gama de terapias y estrategias. Casi 50% de los pacientes con EII ha intentado alguna forma de medicina alternativa.
- Los productos de herbolaria y plantas que han sido más prometedores son el extracto de tormentila, la planta de Ajenjo (*artemisa absinthium*), el té de *Aloe vera*, *curcumina*, *Boswellia serrata*, té verde, planta de *Cordia dichotoma* y la resina almáciga o mástique.
- Los mecanismos celulares y moleculares más importantes a través de los cuales estos productos ejercen su efecto son: alteraciones en la microbiota, acción antiinflamatoria, modulación e inmunomodulación del sistema nitrérgico y modulación de vías de señalización celular.
- Con el uso de cannabinoides se ha reportado mejoría de los síntomas como dolor abdominal, diarrea e hiporexia, debido a su efecto en sistema nervioso central.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU) son enfermedades inflamatorias intestinales (EII) crónicas de origen desconocido. Su tratamiento convencional se basa principalmente en el uso de aminosalicilatos, corticosteroides, inmunosupresores, antibióticos y agentes biológicos. La utilidad de estos tratamientos ha sido parcialmente

satisfactoria y es ampliamente utilizada en todo el mundo. Sin embargo, los efectos colaterales relacionados con su uso y las implicaciones de éstos en la calidad de vida condicionan su manejo.

Las terapias complementarias y alternativas son un grupo muy heterogéneo de tratamientos y abarca una amplia gama de medidas y estrategias que deben ser consideradas por separado. Muchas de estas estrategias parecen mejorar síntomas y algunos incluso pueden tener un impacto en la inflamación y procesos fisiopatológicos (1, 2).

En años recientes, las terapias complementarias y alternativas se han basado predominantemente en el uso de productos naturales. Por ejemplo, los productos derivados de plantas y hierbas son utilizados cada vez con más frecuencia en el manejo de la EII. Una revisión de estudios a este respecto en Medline y en Embase encontró un número satisfactorio de publicaciones de estudios experimentales y, aún mayor, de productos de hierbas y plantas. Los resultados de la mayoría de los estudios han demostrado que la terapia herbal reduce la actividad inflamatoria en modelos de colitis experimental y ha disminuido los niveles de citocinas séricas e índices de estrés oxidativo. Los productos de herbolaria y plantas que han sido más promisorios son el extracto de tormentila, la planta de Ajenjo (*Artemisa absinthium*), el té de *Aloe vera*, *la curcumina*, *la Boswellia serrata*, el té verde, la planta de *Cordia dichotoma* y la resina Almáciga o mástique. La terapia herbolaria establece sus efectos benéficos terapéuticos por varios mecanismos, incluyendo la regulación inmune, la actividad antioxidante, la inhibición de leucotrienos B4 y del factor-kB, así como de la actividad antiplaquetaria (3).

TERAPIAS HERBALES

Extracto de tormentilla. La tormentilla es una planta herbácea perteneciente a la familia *Rosacea* que se cultiva en montañas o praderas claras de Europa del norte y Asia. Sus hojas son de color verde y sus flores de color amarillo intenso con pétalos anchos. Se considera medicinal ya que contiene una importante cantidad de taninos, lo que la convierte en un potente astringente. A su vez tiene efectos hemostáticos y antidiarreicos, y se puede utilizar para curar úlceras y lesiones aftosas en la boca y faringe (3, 4).

Té verde. Se extrae de las hojas de que han sido sometidas a oxidación mínima y sus principales ingredientes antioxidantes son catequinas, flavonoides y polifenoles. En la colitis experimental el tratamiento con extractos de té verde disminuye significativamente la diarrea y la pérdida de peso, acompañadas de reducción en la actividad de mieloperoxidasa colónica y la de la producción de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) (3).

Cordia dichotoma f. (Boraginaceae). Es un pequeño árbol de hoja caduca de la India. Su componente activo es la apigenina, que tiene actividad antioxidante, antimicótica y de inmunomodulación. Sus hojas, semillas y frutos son ricos en flavonoides, carbohidratos, ácidos grasos y taninos. Los estudios experimentales en animales mostraron disminución en los puntajes histológicos y capacidad adecuada de cicatrización (3, 4).

Boswellia serrata (B. serrata, Bs). Pertenecen a una familia de árboles productores de resina ricos en carbohidratos, aceites y ácidos esenciales (ácidos boswélicos) que son los principales componentes activos de la planta. *B. serrata* ha sido utilizada en alteraciones inflamatorias crónicas incluyendo CU y EC, presentando en modelos animales una reducción significativa de la peroxidación lipídica, de los niveles séricos de óxido nítrico (ON), además de mejoría en la histología intestinal. Hay solamente un estudio disponible en el que 30 pacientes con CU recibieron 900mg/d en 3 dosis de resina de Bs o sulfasalazina 3g/día en 3 dosis por 6 semanas: la remisión de la enfermedad fue registrada en 14 de 20 pacientes que recibieron resina de Bs, comparado con sólo 4 de 10 que recibieron sulfasalazina. Urge realizar más estudios (3, 4).

Curcumina. Es el pigmento natural amarillo procedente de la cúrcuma, asociado con la especia curry. Esta pequeña molécula tiene efectos similares a otros polifenoles. Los estudios realizados en colitis experimental mostraron mejoría en los índices de actividad e histológicos de la enfermedad a través de

la reducción de la expresión de la IL-1b y del FNT. En un estudio subsecuente, el grupo tratado con curcumina mostró decremento en la expresión del FN-kB mRNA, IL-27 mRNA, proteína TLR4 e IL-27 y p28 comparados con el grupo de colitis no tratado (2, 3).

Quercetina. Es un flavonoide que se encuentra en cítricos y verduras principalmente en las cebollas, tiene elevada actividad antioxidante. La quercetina a dosis de 50 a 100 mg/kg por 10 días establece mejoría clínica, morfológica y bioquímica significativa en modelos de colitis (2, 3).

Aloe vera (Xanthorrhoeaceae). También conocida como sábila, representa el remedio más popular para condiciones inflamatorias a pesar de los pobres resultados sobre su eficacia clínica. Se ha observado que la suplementación dietética con componentes de *aloe vera* disminuye la inflamación intestinal (inhibiendo la secreción de PG E2 y de IL-8) en estudios experimentales de colitis a través de Aloesina como su más potente constituyente. En un estudio doble ciego controlado, 44 pacientes ambulatorios con CU mínima a moderada activa fueron aleatorizados a recibir una dosis oral de gel de *aloe vera* o placebo, 100 mL dos veces por día por 4 semanas; la administración oral de *aloe vera* produjo una respuesta clínica más efectiva que el placebo, asimismo, redujo la actividad histológica de la enfermedad y aparenta ser segura (2, 3).

Triticum aestivum (Poaceae). Comúnmente conocido como trigo harinero; se le puede encontrar en forma de líquido o polvo. Contiene clorofila, aminoácidos, vitaminas y varias enzimas y aunque tiene potencial terapéutico, no hay aun sustento científico que lo respalde. En un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado, 23 pacientes fueron elegidos para recibir 100 mL de jugo de trigo o placebo, diariamente por un mes: diez de los pacientes en tratamiento activo mostraron mejoría endoscópica mientras que sólo 3 de 10 lo hicieron en el grupo placebo. El tratamiento fue asociado con reducción significativa del índice de actividad de la enfermedad y en la severidad del sangrado rectal. Aparte de la náusea, no se notificaron efectos secundarios serios (2-4).

Andrographis paniculata-AP (Acanthaceae). Es una planta que se produce principalmente en India y Sri Lanka. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, comparó el extracto de Ap con placebo en 224 adultos con actividad mínima o moderada de CU. El tratamiento con 1800 mg/día de Ap resultó en mejoría estadísticamente significativa

comparada con placebo (60 vs. 40%; $P=0.018$); aunque la remisión después de 8 semanas no difirió en los dos grupos. Un segundo estudio mostró que tenía efectos similares a la mesalazina (respuesta 76% vs. 82%; remisión 21% vs. 16%) en paciente con CU mínima o moderada y no hubo remisión endoscópica en ninguno de los grupos después de 8 semanas (2, 3).

Jian Pi Ling (JPL). En un estudio, 153 pacientes con CU se dividieron en 3 grupos: el grupo I recibió 0.75 g de JPL, el grupo II sulfasalazina y dexametasona, y el grupo III placebo y enemas de un componente de JPL. La remisión después de 3 meses fue significativamente mayor en el grupo I (53% vs. 28 y 19%). Los rangos de remisión observados en los dos grupos control hacen cuestionar el valor de los resultados del estudio (3).

Extracto de Tormentila (Et). Tiene propiedades antioxidantes y puede ser utilizada en terapia complementaria para EII crónica. En un estudio 16 pacientes recibieron extractos de Et en dosis escalada de 1200, 1800, 2400 y 3000 mg/día por 3 semanas cada dosis. Durante la terapia con 2400 mg de Et mejoró la PCR y el índice de actividad clínica. La actividad de la enfermedad se incrementó durante el periodo de lavado (3).

Xilei-san (Xs). Es una mezcla de hierbas de la medicina china con importantes propiedades antiinflamatorias. En un estudio aleatorizado y doble ciego, la mezcla de Xs fue comparada con enemas de dexametasona en 35 pacientes con proctitis ulcerativa moderada a severa por 12 semanas: se observó una respuesta clínica, endoscópica e histológica similar y significativa en ambos grupos. En otro estudio controlado, 30 pacientes con proctitis intratable fueron aleatorizados a recibir supositorios de Xs o placebo por 2 semanas: el número de pacientes que presentó mejoría en los índices de actividad clínica, endoscópica e histopatológica fue mayor en el grupo de Xs comparado con el grupo placebo ($p<0.04$). El rango de recurrencia después de 6 semanas fue menor en el brazo del tratamiento activo (2, 3).

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES

La mayoría de los estudios importantes recomienda ampliamente su revisión en investigaciones clínicas. Los resultados muestran que las sustancias derivadas de plantas y hierbas tienen propiedades antibacterianas, antioxidantes, antiinflamatorias e inmunorreguladoras, que contribuyen ampliamente en sus efectos terapéuticos benéficos. Los modelos experimentales de colitis confirman el papel central

de las vías de señalización nucleares y celulares con actividad de transcripción y traducción para la prevención y manejo de la EII (3, 4).

Los mecanismos celulares y moleculares más importantes son: alteraciones en la microbiota (arándano y *Ginseng* rojo), acción antiinflamatoria (extracto de *Ginkgo biloba* y de *Ginseng*) y antioxidante (extracto de arándano), modulación e inmunomodulación del sistema nitrérgico (flavonoides, polifenoles de manzana) y modulación de vías de señalización celular (curcumina, flavonoides, té verde) (3).

ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

Un número importante de agentes naturales como el *Ginseng* rojo podrían mejorar la microbiota en modelos de ratas con colitis experimental debido al incremento en la colonización de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con supresión del crecimiento de *Escherichia coli*. La ingesta de una dieta con suplemento de arándano resulta en un descenso significativo de *Clostridium perfringens*, *Enterococcus spp* y *E. coli*, así como también de un incremento en el ácido butírico en modelos experimentales de EII (3, 4).

ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA Y ANTIOXIDANTE.

Los suplementos dietéticos de herbolaria incluyendo extracto de *Ginkgo biloba*, de *Ginseng* y *Cúrcuma longa* ejercen su efecto al suprimir la expresión de los mediadores de inflamación. Muchos productos dietéticos naturales (extracto de arándano) actúan a través del incremento de su actividad antioxidante, prevención del daño oxidativo del ADN, de la peroxidación lipídica, así como la eliminación de radicales libres (3).

MODULACIÓN E INMUNOMODULACIÓN DEL SISTEMA NITRÉRGICO

La apoptosis de células T representa el mecanismo celular clave por el que los agentes dietéticos pudieran modular la cascada inmune. Los productos naturales podrían bloquear la actividad inhibitoria de la ciclooxigenasa resultando en la regulación de la apoptosis de células de actividad inflamatoria. Otros suplementos naturales, incluyendo los polifenoles y flavonoides semejantes a la quercitrina muestran un importante incremento de la expresión endotelial de la síntesis de óxido nítrico (2-4).

MODULACIÓN DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN CELULAR

Algunos suplementos de herbolaria podrían tener potencial terapéutico en la EII a través de la modulación de proteínas con actividad mitogénica de la sub familia de las protein-quinasas, resultando en la remisión de la inflamación crónica. La curcumina, flavonoides y los polifenoles del té verde pueden modular la fosforilación de IκB y la desactivación de la enzima IKK. Otros factores nucleares como el factor nuclear eritroide 2 relacionado a factor 2 (Nrf2) incrementa la defensa celular vía la expresión de moléculas citoprotectoras y de respuesta al estrés. Los polifenoles dietéticos podrían regular el Nrf2 resultando en atenuación de la inflamación de la mucosa colónica (2-4).

EFFECTOS CELULARES, MOLECULARES Y SISTÉMICOS DE PREPARACIONES HERBALES EN COLITIS EXPERIMENTAL

La mayoría de las hierbas y plantas usualmente posee más de un mecanismo celular y molecular que explican su actividad antiinflamatoria y su acción inmunomoduladora. Por ejemplo, la *curcumina* disminuye la actividad de IFN-gama, IL-1,4,5,6 y 12, FNT-alfa, receptores 4 semejantes a Toll, FκB, asimismo, incrementa la actividad de IL-10 y PgE2, todas involucradas en la fisiopatología de la EII. La *Boswellia serrata* produce inhibición selectiva de 5-lipoxigenasa, inhibición directa de la motilidad intestinal y reducción química de edema e inflamación en roedores. El *Plantago ovata* tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, inhibe proteincinasa C y regula la expresión de moléculas de adhesión intracelular, entre otras. El *Aloe vera* inhibe *in vitro* la secreción de prostaglandina E2 y la IL-8, mientras que la almáciga (*mastic gum*) tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (2, 3, 4) (tabla 1).

SEGURIDAD Y EFECTOS COLATERALES

Al igual que otras formas de terapia alternativa, el placebo o la mesalazina, la terapia herbolaria en general tiene riesgos y produce efectos secundarios. La falla renal y hepática han sido descritas como potencialmente viables, aunque afortunadamente no se han presentado en el tratamiento de la EII. Sin embargo, el principal “efecto colateral” en el uso de las preparaciones de herbolaria es el abandono de los mismos pacientes de las drogas utilizadas en el manejo de la EII resultando en el deterioro de la

enfermedad subyacente. Los efectos tóxicos podrían estar asociados con la inclusión de prescripciones medicinales en preparaciones de herbolaria como corticosteroides y glibenclamida (3, 4).

Los productos tóxicos tales como el mercurio y arsénico podrían estar presentes en algunas preparaciones de plantas. La seguridad a largo plazo del tratamiento con herbolaria incluye posible mutagenicidad y carcinogénesis, pero no han sido adecuadamente explorados (3, 4) (tabla 2).

En los estudios de varias hierbas y plantas en modelos de colitis se concluye que los estimados clínicos y los parámetros histológicos y serológicos fueron benéficos. Sin embargo, se debe ser enfático en que la eficacia de estos resultados debe ser reproducido en estudios clínicos.

TERAPIA ALTERNATIVA EN EL CONTEXTO CLÍNICO

En el contexto clínico, la eficacia de la terapia herbolaria en pacientes con EII fue revisada por Triantafyllidi y cols. (3) de la Escuela de Medicina de la Universidad de Atenas, que publicaron en 2015 los resultados de una revisión sistemática de la literatura en Medline y Embase, encontrando un número reducido de estudios clínicos relevantes y estableciendo, sin embargo, que la terapia de herbolaria es promisorio en pacientes con EII. En CU, el gel de *Aloe vera*, el trigo harinero, el extracto de *Andrographis paniculata* y el *Xilei-san* fueron superiores al placebo en inducir remisión o respuesta clínica, mientras que la *curcumina* fue superior al placebo en mantener la remisión. La goma de resina con *Boswellia serrata* y las semillas de *Plantago ovata* son tan efectivas como la mesalazina, mientras que *Oenothera biennis* tiene rangos de recaída similares a los ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la CU. En la EC la *Almáciga*, *Artemisa absinthium* y *Tripterygium wilfordii* fueron superiores al placebo en inducir remisión y prevenir la recurrencia clínica en el postquirúrgico, respectivamente.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN CU

Curcumina. Hanai y cols. (5) estudiaron 45 pacientes para recibir 1 g de *curcumina* dos veces al día con sulfasalazina o mesalamina y 44 recibieron placebo más sulfasalazina o mesalamina por 6 meses. La *curcumina* mejoró significativamente el índice de

Tabla 1. Mecanismos de acción de plantas y herbolaria en EII

Plantas y herbolaria	Efectos celulares, moleculares y sistémicos
<i>Boswellia serrata</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición selectiva de 5-lipoxigenasa • Efectos antiinflamatorios • Inhibición directa de la motilidad intestinal • Reducción de edema inducido químicamente e inflamación intestinal en roedores
Curcumin	<p>Disminución de actividad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferón-γ • Proteína quinasa activada por mitógeno • IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 • Factor de necrosis tumoral alfa • Mieloperoxidasa • Actividad de peroxidasa lipídica • Induce óxido nítrico sintasa • Ciclooxygenasa-2 • Toll-like receptor-4 • Factor nuclear-KB • Se une a la tioredoxina reductasa y cambia irreversiblemente su actividad <p>Incremento de actividad</p> <ul style="list-style-type: none"> • IL-10, IL-4 • Prostaglandina E2
<i>Plantago ovata</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Propiedades antiinflamatorias y antioxidantes • Inhibe la proteína quinasa C • Regula por disminución la expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 • Inhibe la inflamación producida por el ácido 5-hidroxi-6, 8, 11, 14-eicosa-tetraenoico y el leucotrieno
<i>Xilei San</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos antiinflamatorios
<i>Aloe vera</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición in vitro de la secreción de prostaglandina E2 y IL-8
Almáciga	<ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatorio • Antioxidante

actividad clínica y endoscópica. Los porcentajes de recurrencia fueron significativamente menores en el grupo de *curcumina* comparado con placebo.

Plantago ovata. Los estudios con *Plantago ovata* no han demostrado eficacia de su uso en la terapia de mantenimiento de la CU.

ENFERMEDAD DE CROHN

Aunque el número de estudios concernientes al papel de los productos naturales en el tratamiento de la EC es pequeño, los resultados son interesantes.

Almáciga (mastic gum). En un estudio se evaluó la efectividad de *mastic gum* en el curso clínico y en los mediadores de inflamación de pacientes con EC activa. Se reclutaron para recibir 4 semanas de tratamiento con cápsulas masticables a 10 pacientes y 8 en grupo control, y se encontró que el grupo de tratamiento con tabletas masticables disminuyó el CDAI y los niveles plasmáticos de PCR y de IL-6. En un estudio subsecuente, el mismo grupo notificó que el tratamiento con *mastic gum* resultó en reducción de la secreción de FNT-alfa. La liberación del factor inhibidor de migración fue incrementada

Tabla 2. Reacciones adversas y seguridad de terapia herbolaria en EII

Terapia alternativa	Efectos adversos	Seguridad
<i>Boswellia serrata</i>	Rico en guggulsterones que aumentan la función tiroidea lo que conduce a la pérdida de peso	Satisfactoria
<i>Oenothera biennis</i>	La seguridad no ha sido evaluada en mujeres embarazadas o en lactancia	Satisfactoria
<i>Plantago ovata</i>	Hipersensibilidad después de <i>psyllium</i> inhalado o ingerido	Satisfactoria
<i>Xilei San</i>	Bien tolerado por vía tópica sin preocupaciones de seguridad	Satisfactoria
Almáciga	No se han reportado efectos adversos	Excelente
Té verde	Los efectos secundarios ocasionalmente pueden ocurrir con dosis altas	Moderada
Extracto de jengibre	Seguro para la mayoría de las personas. Efectos secundarios leves que incluyen acidez estomacal, diarrea y malestar general del estómago han sido reportados	Satisfactoria
<i>Echinacea</i>	Seguro para la mayoría de las personas cuando se usa a corto plazo. Fiebre, náuseas, vómitos, sabor desagradable, diarrea, dolor de garganta, boca seca, dolor de cabeza, mareos, insomnio, desorientación y artralgias	Satisfactoria
Quercetina	Seguro para la mayoría de las personas cuando se toman por vía oral a corto plazo (500 mg dos veces por día para 12 semanas). Dolor de cabeza y hormigueo en los brazos y las piernas han sido reportados. Dosis muy altas pueden causar daño renal	Excelente
Curcumina	Seguro cuando se aplica vía oral o se aplica a la piel de manera apropiada hasta por 8 meses. Náuseas, mareos o diarrea pueden aparecer en una pequeña proporción de pacientes	Excelente
Arándanos	Seguro. Los pacientes que toman warfarina no deben tomar jugo de arándano. Se ha informado una mayor incidencia de hematomas debido a la presencia de ácido salicílico	Excelente

significativamente fungiendo como un inmunomodulador de células mononucleares en sangre periférica. Se requiere de estudios controlados para clarificar el papel de estos productos naturales en el tratamiento de pacientes con EC activa.

Wormwood herb (Wh, *Artemisia absinthium-asteraceae*). Dos estudios concernientes al potencial papel terapéutico se han realizado en EC; en el primero de ellos 40 pacientes con EC recibieron 40 mg diarios de prednisona combinados con el extracto herbolario (3 x 500 mg/día) o con placebo, después de 8 semanas. Hubo remisión clínica completa en 65% comparado con 0 en el grupo placebo. La remisión permaneció hasta el final del periodo de observación. En el segundo estudio se hizo un comparativo de 20 pacientes con EC activa que recibieron Wh o placebo, después de 6 semanas, 80% de pacientes en Wh y 20% del placebo permanecieron en remisión.

***Tripterygium wilfordii* (Tw).** Dos estudios de placebo controlados y uno prospectivo, cegado sencillo, investigaron el papel de Tw en la prevención de

la recurrencia postquirúrgica de pacientes con EC. Tomando en cuenta los resultados de los tres estudios, parece ser que el polisacárido de Tw es efectivo, bien tolerado y superior a 5-ASA oral para la prevención de recurrencia clínica y endoscópica de la EC postquirúrgica.

USO DE CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El uso de cannabinoides en el ámbito médico y medicinal se considera ilegal. Sin embargo, se ha empleado en el manejo del dolor crónico severo, VIH/SIDA, cáncer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, caquexia, glaucoma, epilepsia, náusea, infecciones por virus de hepatitis C como terapia complementaria y alternativa (6, 7).

La planta *Cannabis sativa* ha sido empleada con efectos medicinales desde tiempos ancestrales. Los fitocannabinoides (como ejemplo tetrahidrocannabinoide), cannabinoides sintéticos y los

endocannabinoides actúan a nivel del sistema endocannabinoide, en los receptores CB1 y CB2, los cuales son receptores transmembrana acoplados a proteínas G. El receptor CB1 se localiza en las neuronas del sistema nervioso central, periférico y sistema nervioso entérico, mientras que el receptor CB2 lo expresan las células del sistema inmune como por ejemplo células B *natural killers*, monocitos, neutrófilos, leucocitos CD4 y leucocitos CD8. A nivel del sistema gastrointestinal, CB1 y CB2 se localizan en el plexo mientérico, el plexo submucoso y en el epitelio (1, 2). A nivel de los receptores CB2, el sistema endocannabinoide posee un efecto modulador de la respuesta proinflamatoria (6, 7) (figura 1).

Existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que han empleado cannabinoides e informan mejoría de los síntomas como dolor abdominal, diarrea e hiporexia. Sin embargo, la evidencia es limitada debido al tamaño de la muestra y tiempo de seguimiento. Se cree que el efecto a nivel de los síntomas podría atribuirse al efecto de los cannabinoides sobre el sistema nervioso central.

El empleo de cannabinoides se ha asociado con efectos adversos como fibrosis hepática y fibrostenosis a nivel de la luz intestinal en la enfermedad de Crohn, que llega a requerir intervención quirúrgica. Dentro de los efectos extraintestinales destacan

psicosis, depresión, euforia, ansiedad, taquicardia, sequedad de mucosas y se ha asociado también efecto procoagulante, favoreciendo enfermedades cardiovasculares (6, 7).

OTRAS TERAPIAS COMPLEMENTARIAS Y ALTERNATIVAS

Acupuntura. En un ensayo controlado de 51 pacientes con enfermedad de Crohn leve a moderada, en el que se comparó acupuntura contra sulfasalazina, se obtuvo una remisión de 66% en los pacientes tratados con acupuntura en comparación con 33% tratados con sulfasalazina. A la acupuntura se le atribuye una disminución en el índice de actividad de la enfermedad y la disminución de la α -1 glicoproteína ácida. Sin embargo, se ha visto un alto riesgo de contraer infecciones por virus de hepatitis B y C, además de neumotórax (1).

Calostro de bovino. Contiene compuestos potencialmente benéficos como inmunoglobulinas y factores de crecimiento. En un estudio aleatorizado y doble ciego, se trataron 14 pacientes con enemas de calostro bovino durante 4 semanas, disminuyendo los síntomas y las alteraciones histológicas en comparación con placebo (1).

Figura 1. Modulación del sistema endocannabinoide en receptores CB

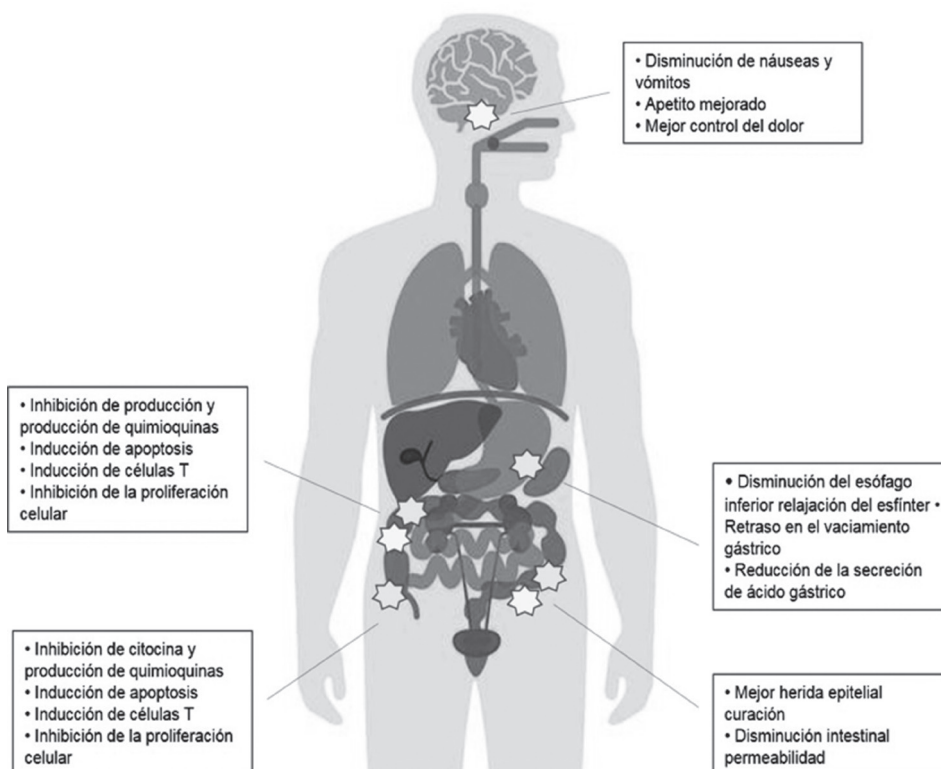


Imagen 1. Receptores canabinoides 1 (estrella azul) y receptores canabinoides 2 (estrella amarilla)

REFERENCIAS

1. Singh UP, Singh NP, Busbee B et al. Alternative medicines as emerging therapies for inflammatory bowel diseases. *Int Rev Immunol* 2012;31:66-84.
2. Yanai H, Salomon N, Lahat A. Complementary therapies in inflammatory bowel diseases *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:62.
3. Triantafyllidi A, Xanthos T, Papalois A, Triantafillidis JK. Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2015;28:210-220.
4. Triantafillidis JK, Triantafyllidi A, Vagianos C, Papalois A. Favorable results from the use of herbal and plant products in inflammatory bowel disease: Evidence from experimental animal studies. *Ann Gastroenterol* 2016;29:268-81.
5. Hanai H, Iida T, Takeuchi K et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1502-6.
6. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2016;15:513-28.
7. Massa F, Storr M, Lutz B. The endocannabinoid system in the physiology and pathophysiology of the gastrointestinal tract. *J Mol Med (Berl)*. 2005;83(12):944-954.

AUTOEVALUACIÓN.

1. ¿Cuáles son los mecanismos de acción celular y las células implicadas en el sistema endocannabinóide?
 - a. Actúan a nivel de receptores tirosina cinasa en las células de sistema nervioso y miocitos
 - b. Actúan a nivel de GMP cíclico en las células del sistema inmune y sistema nervioso
 - c. Actúan a nivel de receptores acoplados a proteínas G en las células del sistema nervioso y miocitos
 - d. Actúan a nivel de receptores acoplados a proteínas G de las células del sistema nervioso y sistema inmune
 - e. Actúan nivel de receptores acoplados a tirosina cinasa en células del sistema inmune y miocitos

Respuesta correcta: Inciso d. Actúan a nivel de receptores acoplados a proteínas G de las células del sistema nervioso y sistema inmune.

Comentario: los cannabinoides en general (naturales y sintéticos) actúan en receptores CB 1 y CB2 localizados en SNC, entérico y sistema inmune (Linfocitos B NK y Leucocitos CD 4 y 8), a nivel digestivo los receptores se localizan en el epitelio y en los plexos nerviosos, en R CB2 se da un efecto modulador de la respuesta pro inflamatoria.

Referencia: Katchan V et al. Cannabinoides and autoimmune disease: A systemic review. *Autoimmun Rev* 2016;15:513-28.

2. ¿En cuáles de los siguientes blancos terapéuticos se han identificado beneficios con la terapia con herbolaria en EII?
 - a. Alteraciones en la microbiota, acción proinflamatoria y oxidante, estimulación del sistema nitrérgico, estimulación de vías de señalización celular
 - b. Retroalimentación positiva del sistema nitrérgico, supresión de las vías de señalización celular, acción antioxidante
 - c. Acción antioxidante, proinflamatoria, inmunosupresión de vías de señalización celular
 - d. Acción antiinflamatoria, favoreciendo creación de radicales libres, estimulando vías de señalización celular

- e. Alteraciones en la microbiota, acción antiinflamatoria y antioxidante, inmunosupresión del sistema nitrérgico, modulación de vías de señalización celular

Respuesta correcta: Inciso e. Alteraciones en la microbiota, acción antiinflamatoria y antioxidante, inmunosupresión del sistema nitrérgico, modulación de vías de señalización celular .

Comentario: está bien demostrado el papel de la alteración de la microbiota, mientras que la acción buscada y presentada es antiinflamatoria con reducción en la producción de radicales libres (inmunosupresión del sistema nitrérgico) con modulación en las vías de señalización celular.

Referencia: Triantafilidis et al. A Favorable results from de use of herbal and plantas products in inflammatory bowel disease; *Ann Gastroenterol* 2016;29:268-81.

3. Según estudios experimentales, ¿cuál de las siguientes es una posible terapia alternativa de mantenimiento para colitis ulcerativa?
 - a. Curcumina y té verde
 - b. *Tripterygium wilfordii*
 - c. Wormwood herb
 - d. Curcumina
 - e. Xilei-san

Respuesta correcta: Inciso d. Curcumina.

Comentario: los estudios en modelos experimentales han mostrado efectividad en uno o varios mecanismos, sin embargo, la curcumina expresó varios mecanismos (decremento de la expresión FN-kB mRNA, IL-27 mRNA, TLR4) que se tradujeron en mejoría de los índices de actividad e histológicos de la enfermedad.

Referencia: Liu L et al. Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by blocking STAT3 signaling pathway. *Int immunopharmacol* 2013;17:314-320.

4. ¿Cuál es el mecanismo por el cual se considera que el Aloe vera proporciona beneficio en enfermedad inflamatoria intestinal?
- Disminuye inflamación intestinal al inhibir secreción de PG E2 e IL 8
 - Disminuye inflamación intestinal al inhibir secreción de citocinas e IL 10 y 5
 - Disminuye inflamación intestinal al promover la secreción de PG E 2 e IL8
 - Disminuye inflamación intestinal al promover secreción de IL10 e IL5
 - No ha demostrado modificar inflamación intestinal

Respuesta correcta: Inciso a. Disminuye inflamación intestinal al inhibir secreción de PG E2 e IL 8.

Comentario: también conocida como sábila, a pesar de la creencia popular de sus propiedades antiinflamatorias, en colitis experimental se ha demostrado el papel de la Aloesina como su más potente constituyente ejerciendo su efecto al inhibir la secreción de PG E2 y de IL-8 con resultados modestos por encima del placebo.

Referencia: Park MY et al. Dietary aloin, aloesina or aloegel exerts anti-inflammatory activity in a rat colitis model. Life Sei 2011;88:486-492.

Las causas más frecuentes de ictericia obstructiva y su tratamiento

Dra. Janett Sofía Jacobo Karam, Dr. Eder Araiza Alvarado

Hospital General 450, Secretaría de Salud
Durango, Durango

PUNTOS CLAVE

- Ictericia obstructiva consiste en la dificultad al flujo biliar en cualquier punto, desde el lobulillo hepático hasta el duodeno.
- Clínicamente, se manifiesta por ictericia de magnitud variable de acuerdo con su etiología (benigna o maligna) y en las pruebas de función hepática se detecta patrón obstructivo.
- Las causas más frecuentes de ictericia obstructiva son: coledocolitiasis, estenosis postquirúrgicas, neoplasias de vías biliares, páncreas y vesícula.
- La colangitis es una complicación frecuente que puede tener desenlace fatal, requiere diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.
- Las guías de Tokyo 2013 ofrecen mayor certeza en el diagnóstico y severidad de la colangitis aguda.

INTRODUCCIÓN

Se define como ictericia a la coloración amarillenta que se detecta clínicamente en las escleras, en las membranas mucosas o en la piel, la cual se debe a la acumulación de pigmentos biliares y se detecta a la exploración física cuando el nivel de bilirrubina total en sangre es mayor a 2.5 mg/dl. La ictericia debe distinguirse de la coloración amarillenta de palmas y plantas, acompañada de coloración normal de las escleras que es causada por el consumo de quinacrina y la ingesta elevada de carotenos en la dieta; esto se conoce como hiperqueratosis (1, 2).

La ictericia se clasifica de acuerdo con el sitio de afección como: ictericia prehepática, ictericia hepática e ictericia obstructiva. Esta última es la que vamos a tratar en el presente capítulo.

LA ICTERICIA OBSTRUCTIVA (IO)

Esta condición es producida por un obstáculo al flujo de la bilis en cualquier punto de su curso desde el lobulillo hepático hasta el duodeno. La obstrucción puede estar a nivel de las vías biliares intra y/o extrahepáticas (tabla 1). Generalmente, los pacientes con IO cursan con elevación de la bilirrubina total a expensas de la bilirrubina directa (BD), elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y gama glutamiltranspeptidasa (GGT). El tiempo de protrombina (TP) puede estar prolongado ya que, al haber obstrucción al flujo de la bilis, no se absorbe la vitamina K de la dieta que es indispensable para la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X que produce el hepatocito. En algunos casos puede haber elevación discreta de las aminotransferasas y en forma excepcional, algunos pacientes con coledocolitiasis semejan un cuadro de daño hepatocelular agudo con elevación mayor a 1000 U/L (3). Los pacientes con IO pueden presentar coluria e hipocolia.

COLEDOCOLITIASIS

La causa más común de obstrucción de la luz de la vía biliar extrahepática es la presencia de litos, que generalmente provienen de la vesícula biliar o en algunos casos puede ser de neoformación originándose en los conductos biliares. Algunos litos en colédoco pasan desapercibidos y son expulsados en forma silenciosa hacia el duodeno; otros permanecen asintomáticos, pero con el riesgo potencial de causar colangitis aguda con un desenlace fatal. La historia natural de la coledocolitiasis asintomática es poco conocida. Algunos se detectan en estudios de imagen que se practican durante chequeos clínicos. Estudios han demostrado que 6-12% de los pacientes

que son sometidos a colecistectomía por colecistitis litiásica, tienen coledocolitiasis (4). En las guías de práctica clínica basadas en la evidencia para la colelitiasis, la sociedad japonesa de gastroenterología recomienda el tratamiento endoscópico o quirúrgico de los litos silenciosos en las vías biliares por el riesgo potencial de desarrollar colangitis (5).

La mayor parte de los litos en colédoco dan manifestaciones clínicas: cólico biliar asociado a ictericia obstructiva con elevación de bilirrubina directa, FA y GGT. En estudios de imagen, el ultrasonido (US) abdominal es el estudio inicial en los pacientes con ictericia, la sensibilidad para detectar coledocolitiasis varía de 25 a 63%, esto porque es un estudio operador dependiente; en forma indirecta se puede encontrar dilatación del conducto colédoco (>6mm). Entre otros estudios de imagen: la tomografía helicoidal contrastada (TAC), la colangiografía magnética (CRM) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) tienen mayor sensibilidad y especificidad; la CPRE es uno de los estudios más sensibles para detectar coledocolitiasis y además de diagnóstica es terapéutica. La coledocolitiasis puede causar complicaciones como colangitis y pancreatitis aguda (6, 7).

El tratamiento de la coledocolitiasis puede ser quirúrgico o endoscópico. Se prefiere el tratamiento endoscópico con esfinterotomía y extracción de lito. Sin embargo, en el caso de que se detecte coledocolitiasis durante la realización de colecistectomía laparoscópica, puede realizarse exploración laparoscópica del conducto biliar a través del cístico o convertir a cirugía abierta y realizar exploración de vías biliares. Si la detección de la coledocolitiasis ocurre en el postoperatorio, la esfinterotomía endoscópica es la maniobra de elección. Si al paciente se le realizó exploración de vías biliares y se le colocó sonda en T, también es posible extraer el lito por intervención radiológica. Lo anterior depende de la habilidad y experiencia del cirujano y endoscopista (8).

Una de las complicaciones de la coledocolitiasis es la colangitis. Los litos ocasionan obstrucción de la vía biliar con aumento de la presión en el colédoco, estasis de la bilis con colonización por patógenos, ocasionando un reflujo colangio venoso. Así, los patógenos tienen acceso a los canalículos intrahepáticos, venas hepáticas y linfáticos, causando bacteremia, sepsis y choque séptico (6). Para su manejo, se requiere la resolución de la obstrucción y el uso de antibióticos de acuerdo con las guías de Tokyo que se mencionarán más adelante.

Tabla 1. Causas de Ictericia Obstructiva

Sitios de obstrucción	Patología
Vías biliares intrahepáticas	
a. Conductos interlobulillares	Colangitis biliar primaria Síndrome de conductillos biliares evanescentes Rechazo agudo y crónico en trasplante hepático Colangitis esclerosante primaria (intra y extrahepática)
b. Conductos intrahepáticos	Síndrome de Alagille
c. Malformaciones congénitas	
Vías biliares extrahepáticas	
a. Cálculos	Coledocolitiasis, Síndrome de Mirizzi
b. Neoplasias	Tumores malignos de vía biliar, páncreas, ámpula de Váter
c. Estenosis benignas	Estenosis postquirúrgicas
d. Parásitos	Ascaris lumbricoídes
e. Malformaciones congénitas	Atresia de vías biliares
f. Compresión extrínseca	Linfadenopatía metastásica, degeneración cavernomatosa de la porta
g. Quistes del colédoco	

Síndrome de Mirizzi. Es una causa poco frecuente de obstrucción de la vía biliar y consiste en la compresión del conducto hepático común por un cálculo incrustado en el cuello de la vesícula o en el conduc-

to cístico (tipo I) y en ocasiones, con el desarrollo de fístula colecisto coledociana (tipo II, III y IV). Los estudios de imagen US abdominal, CRM y CPRE son de utilidad en el diagnóstico, mostrando la obstrucción

a nivel del hepático común, dilatación de vías biliares intrahepáticas con un colédoco de calibre normal. A veces, la inflamación circundante al sitio de obstrucción puede semejar un tumor de Klatskin con el que hay que realizar diagnóstico diferencial. El tratamiento es la colecistectomía con exploración de la vía biliar. En caso de existir fístula, coledocoplastia o en otros casos hepatoyeyunoanastomosis. Además, se requiere tratamiento antimicrobiano porque una de las complicaciones que pueden desarrollar es colangitis (8).

Estenosis benignas de la vía biliar. Estas lesiones son generalmente postquirúrgicas y acontecen durante la realización de colecistectomía por ligadura, corte, resección o isquemia del colédoco; por trauma luminal al realizar la exploración o por manipulación excesiva durante la disección del árbol biliar en la resección de quistes de colédoco. Con el advenimiento de la cirugía laparoscópica se han incrementado las lesiones de la vía biliar: de 0.2% con cirugía abierta a 0.4-0.6% con cirugía laparoscópica.

Las complicaciones biliares son la causa principal de morbilidad quirúrgica en trasplante hepático, con una incidencia estimada de 10-40% de los casos y se caracterizan por fugas o estenosis biliar. Las estenosis pueden ser anastomóticas o no anastomóticas (litos o lodo) (4, 9).

Independientemente de la causa de la estenosis biliar, el resultado es el desarrollo de ictericia obstructiva que puede condicionar colangitis.

El tratamiento de las lesiones de la vía biliar es quirúrgico y requiere de personal altamente especializado y con experiencia para asegurar un drenaje adecuado de la vía biliar y evitar cuadros de colangitis recurrente que pueden llegar a ocasionar cirrosis biliar secundaria (10).

El tratamiento endoscópico es útil en las estenosis anastomóticas en el paciente con trasplante hepático. En los últimos años, el desarrollo de la colangioscopía de alta resolución por vía oral con el sistema SpyGlass DS, realizado por un solo operador, ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones de los conductos biliares (9).

ESTENOSIS MALIGNAS DE LA VÍA BILIAR

Colangiocarcinoma. El colangiocarcinoma (CC) es el tumor biliar más frecuente, es de origen epitelial con marcadores de diferenciación a colangiocitos que se origina en el árbol biliar; se caracteriza por una gran heterogeneidad genética, lo que explica su resistencia al tratamiento. Se clasifica de acuerdo con su localización en intrahepático (10%), perihiliar

(tumor de Klatskin) (50%) y distal (40%). Entre los factores de riesgo para desarrollar CC están la colangitis esclerosante, enfermedad de Caroli y quistes de colédoco; otros factores son la hepatolitiasis con colangitis supurativa recurrente, las derivaciones biliodigestivas y en zonas endémicas infección por *Opisthorchis viverrini* y *Chonorchis sinensis*. Se manifiesta clínicamente por dolor en hipocondrio derecho, ictericia progresiva, ataque al estado general y pérdida de peso. En las pruebas de función hepática se documenta patrón obstructivo, es decir, elevación de FA, GGT y bilirrubina total a expensas de la bilirrubina directa con niveles mayores a 15 mg/dl. Los marcadores tumorales como el Ca 19-9 tienen baja sensibilidad (55%) (11). Los avances en los estudios endoscópicos como el ultrasonido transendoscópico y la colangioscopía con el sistema SpyGlass han incrementado y facilitado el diagnóstico. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo elevada. Sólo un escaso número de pacientes tiene criterios de reseccabilidad y se beneficia con el tratamiento quirúrgico, en el resto de los pacientes el tratamiento es paliativo y consiste en descompresión de la vía biliar mediante la colocación de endoprótesis para prevenir la colangitis; si ya la desarrollaron, además del drenaje es importante la terapia antimicrobiana específica (12, 13).

Otras neoplasias. El **carcinoma de páncreas**, cuando se localiza a nivel de la cabeza, compromete la porción intrapancreática del colédoco y se manifiesta por ictericia obstructiva, pérdida de peso y dolor abdominal. El cáncer de la vesícula biliar puede llegar a obstruir el conducto biliar, manifestándose por dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso e ictericia obstructiva. El cáncer del ámpula de Váter, que es poco frecuente, se manifiesta por ictericia intermitente acompañada de melena, esto debido a que el tumor se esfacela y sangra; el diagnóstico se establece mediante la observación endoscópica y se confirma por biopsia. Los pacientes que tienen en forma simultánea el signo de Courvoisier y en los estudios radiológicos tienen el "signo de doble conducto" (dilatación del conducto pancreático y colédoco), tienen alta sospecha de carcinoma del ámpula de Váter (14). Los pacientes con estenosis biliar maligna tienen mayor elevación de FA, GGT, la ictericia es progresiva, llega a ser generalizada, de gran magnitud con bilirrubina total mayor a 15 mg/dl. La mayor parte de estos tumores se detecta en estadios avanzados y el tratamiento es paliativo con uso de analgésicos y descompresión de la vía biliar mediante la colocación de endoprótesis para evitar la colangitis que puede llevar a la muerte.

COLANGITIS ESCLEROSANTE

Es una afección de los conductos biliares intra o extrahepáticos; puede ser primaria o secundaria.

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad inflamatoria crónica que ocasiona fibrosis y engrosamiento de la pared de los conductos biliares a cualquier nivel; es de causa desconocida, predomina en hombres jóvenes entre los 30-40 años de edad; sin embargo, en 30% de los casos afecta a mujeres, puede presentarse en niños o adultos mayores. En los niños puede haber sobreposición con hepatitis autoinmune. En 60 a 80% de los casos, la CEP se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal (CUCI o enfermedad de Crohn de colon). La CEP es una enfermedad crónica colestásica con elevación de FA, GGT e ictericia (50-60% de los casos). Puede haber elevación leve de aminotransferasas. El estándar de oro para el diagnóstico de la CEP es la imagen de los conductos biliares a través de la colangiografía magnética y colangiografía endoscópica donde se observan zonas de estenosis con dilataciones segmentarias, con apariencia similar a un rosario de la vía biliar intra o extrahepática. Estas alteraciones radiológicas más la elevación de FA establecen el diagnóstico definitivo. La biopsia hepática percutánea puede apoyar el diagnóstico, pero no es indispensable; la característica más común en CEP es la fibrosis con imagen en "capas de cebolla" por la fibrosis periductal concéntrica alrededor de los conductos interlobulares y septales que se encuentra en 57% de los casos. Debe hacerse diagnóstico diferencial con la colangitis esclerosante relacionada a IgG4 (15). El ácido ursodesoxicólico es útil y mejora la colestasis, puede mejorar las pruebas de función hepática, sin cambios en la fibrosis. Estos pacientes requieren trasplante hepático (15, 16).

La colangitis esclerosante secundaria es una entidad poco frecuente; se relaciona con obstrucción de la vía biliar, colangitis piógenas recurrentes, infecciones por *Citomegalovirus*, *Cryptosporidium parvum* en pacientes trasplantados y en pacientes con SIDA (colangiopatía por SIDA), así como aneurismas arteriales por compresión del conducto biliar. Puede ser asintomática o en casos avanzados manifestarse por prurito, dolor abdominal e ictericia. Hay elevación de FA, GGT, BT y los estudios de imagen muestran zonas de estenosis y dilatación de las vías biliares. El tratamiento depende de la causa desencadenante (17).

COLANGITIS AGUDA

Es una complicación grave de la ictericia obstructiva que se caracteriza por infección de la bilis y

obstrucción biliar. La obstrucción biliar puede ser secundaria a estenosis benignas (postquirúrgicas, colangitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, coledocolitiasis, pancreatitis crónica o anomalías congénitas), estenosis malignas (colangiocarcinoma, cáncer de páncreas, de vesícula, metástasis hepáticas), obstrucción de prótesis biliar, hemobilia o infección parasitaria. La bilis es estéril y su infección bacteriana produce una migración ascendente de patógenos o una bacteremia portal. La presión de la bilis en la vía biliar intra y extrahepática es regulada por la dilatación y contracción del esfínter de Oddi. Cuando la presión excede a 30 cm de H₂O la secreción biliar hepática se inhibe y los mecanismos de defensa del hígado se comprometen, hay un reflujo retrógrado de bilis que afecta conductos intrahepáticos causando bacteremia y sepsis. Los patógenos en colangitis son frecuentemente polimicrobianos, incluyen enterobacterias (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*), anaerobios, *Enterococcus spp*; menos comunes, *Streptococcus spp* y *Pseudomonas spp* (6, 18).

En 1877, Charcot fue el primero en definir la colangitis aguda por fiebre, dolor en hipocondrio derecho e ictericia (triada de Charcot). En 1959 se describió como colangitis aguda severa cuando los pacientes desarrollaban, además, hipotensión y confusión mental (pentada de Reynolds). Estudios posteriores demostraron la poca exactitud diagnóstica y utilidad clínica limitada con la tríada de Charcot (19) y en 2007 surgieron las guías de Tokyo, que fueron modificadas en 2013 estableciendo los criterios diagnósticos para colangitis aguda con una mejor sensibilidad y especificidad 87.6% y 77.7% (respectivamente). Además, en estas nuevas guías se clasifica la gravedad de la colangitis en leve, moderada y severa (tabla 2) (20, 21).

En cualquier grado de colangitis (I, II o III) es fundamental el diagnóstico temprano, el drenaje de la vía biliar y/o resolver la causa de la obstrucción, además de la terapia antimicrobiana específica y adecuada. La toma de hemocultivos es fundamental antes del inicio de la terapia antimicrobiana. Debe iniciarse con antibióticos de amplio espectro de acuerdo con los microorganismos más frecuentes. Una opción es la piperacilina/tazobactam, la cual puede continuarse o modificarse de acuerdo con el resultado de los cultivos. El tiempo de la terapia antimicrobiana es de 7-10 días. El inadecuado uso de antibióticos tiene impacto en la mortalidad de los pacientes con bacteremia por colangitis (18).

Tabla 2. TG13 Criterios de Tokyo Diagnósticos y de Gravedad para Colangitis Aguda

TG13 Criterios diagnósticos para colangitis aguda		
A. Inflamación sistémica		
A.1. Fiebre y/o escalofríos		
A.2. Laboratorio: datos de respuesta inflamatoria sistémica (RIS)		
B. Colestasis		
B.1. Ictericia (BT ≥2mg/dl)		
B.2. Laboratorio: Pruebas de función hepática alteradas (PFH)		
C. Imagen		
C.1. Dilatación de la vía biliar		
C.2. Evidencia de la etiología por imagen (lito, stent, estenosis, etc.)		
Diagnóstico sospechoso: Un dato de A más un dato de B o C		
Diagnóstico definitivo: Un dato de A, más un dato de B, más un dato de C		
NOTA:		
<ul style="list-style-type: none"> Datos de RIS: Leucocitos anormales, aumento PCR PFH alteradas: Aumento de GGT, AST, ALT, FA 		
Otros factores que ayudan al diagnóstico de colangitis: Dolor en hipocondrio derecho, historia de cólico biliar, procedimientos biliares previos, colocación de prótesis.		
En hepatitis aguda rara vez se observa RIS importante. Es importante realizar pruebas virológicas y serológicas cuando el diagnóstico es difícil.		
Valores		
A.1. Fiebre		Temp >38°C
A.2. Evidencia de RIS	Leucocitos PCR mg/dl	<4000 o >10000 ≥1
B.1. Ictericia		BT ≥2mg/dl
B.2. PFH anormales	FA (UI) GGT (UI) AST (UI) ALT (UI)	>1.5 X arriba del límite normal
TG13 Criterios para la evaluación de la gravedad de la colangitis aguda		
Grado III. Colangitis aguda severa		
"Grado III" Colangitis aguda asociada al menos a una disfunción de los siguientes órganos o sistemas:		
-	Disfunción cardiovascular	Hipotensión que requiere > 5µg/Kg de dopamina o cualquier dosis de norepinefrina
-	Disfunción neurológica	Alteraciones en el estado de conciencia
-	Disfunción respiratoria	PaO ₂ /FiO ₂ <300
-	Disfunción renal	Oliguria, creatinina>2mg/dl
-	Disfunción hepática	TP-INR >1.5
-	Disfunción hematológica	Plaquetas <100,000/mm ³
Grado II. Colangitis aguda moderada		
"Grado II" Colangitis aguda con dos de las siguientes condiciones:		
-	Leucocitos	<4,000 o >12,000/mm ³
-	Fiebre alta	≥39°C
-	Edad	≥75 años
-	Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total ≥5mg/dl
-	Hipoalbuminemia	Límite inferior normal x 0.7
Grado I. Colangitis aguda leve		
"Grado I" Colangitis aguda que no tiene criterios de Grado III (severa) ni Grado II (moderada)		

FA: fosfata alcalina, GGT: gamaglutamil transpeptidasa, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanin aminotransferasa. Tomados de Kiriyama^{20, 21}

REFERENCIAS

1. Fitz GJ. Approach to the patient with abnormal liver chemistries or jaundice. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz GJ et al. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. Sixth ed. Chichester UK: Wiley Blackwell; 2016, Vol I, pp.819-33.
2. Jacobo JS, Valencia G. Ictericia. En: Roesch Dietlen F, Remes Troche JM, editores. *Gastroenterología Clínica*. 3ª ed. México: Editorial Alfil; 2013, pp. 423-31.
3. Bangaru S, Thiele D, Sreenarasimhaiah J. Severe elevation of liver test in choledocholithiasis. An uncommon occurrence with important clinical implications. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:728-33.
4. Mercado MA, Carrete-González AL. Cirugía de vías biliares. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78 (Supl 1):77-9.
5. Tazuma S, Unno M, Igarashi Y et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol* 2017;52:276-300.
6. Cheong-Wah DL, Christophi Ch, Murlidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg* 2017;87(7-8):554-59.
7. Wang DQ-H, Afdhal NH. Gallstone Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016, pp. 1100-133.
8. Glasgow RE, Mulvihill SJ. Treatment of Gallstone Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016, pp. 1134-51.
9. Hüsing-Kabar A, Heinzow HS, Schmidt HHJ et al. Single-operator cholangioscopy for biliary complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol* 2017;23:4064-71.
10. Sulpice L, Garnier S, Rayar M et al. Biliary cirrhosis and sepsis are two risk factors of failure after surgical repair of major bile duct injury post-laparoscopic cholecystectomy. *Langenbeck Arch Surg* 2014;399:601-8.
11. Medina G, Saccá F, Louis C. Ictericia obstructiva benigna y maligna: utilidad clínica del CA 19-9. *Revista Gen* 2016;70:54-60.
12. Bertani H, Frazzoni M, Mangiafico S et al. Cholangiocarcinoma and malignant bile duct obstruction: A review of last decades advances in therapeutic endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:582-92.
13. Blechacz B, Gores GJ. Tumors of the bile ducts, gallbladder, and ampulla. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016, pp. 1184-1200.
14. Agrawal S, Vohra S. Simultaneous Courvoisier's and double duct signs. *World J Gastrointest Endosc* 2017;9:425-27.
15. Sarkar S, Bowls ChL, Primary sclerosing cholangitis. Multiple phenotypes, multiple approaches. *Clon Liver Dis* 2016;20:67-77.
16. Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S et al. The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing colangitis. *J Gastroenterol* 2017;52:838-44.
17. Imam MH, Talwalkar JA, Lindor KD. Secondary sclerosing cholangitis. Pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Liver Dis* 2013;17:269-77.
18. Tagashira Y, Sakamoto N, Isogai T et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic colangitis: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infec* 2017;23:740-47.
19. Rumsey S, Winders J, MacCormick AD. Diagnostic accuracy of Charcot's triad: a systematic review. *ANZ J Surg* 2017;87:232-38.
20. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19:548-56.
21. Kiriya S, Takada, Strasberg SM et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:24-34.

AUTOEVALUACIÓN

1. Las alteraciones predominantes en las pruebas de función hepática de un paciente con ictericia maligna son:
 - a. Incremento en AST, DHL, bilirrubina indirecta; fosfatasa alcalina normal
 - b. Aminotransferasas normales con incremento de DHL y fosfatasa alcalina
 - c. AST y ALT mayor de 500 U/L con aumento importante de bilirrubina directa
 - d. Incremento en fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina total >15 mg/dl con predominio de bilirrubina directa
 - e. ALT >200 U/L, aumento de bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y tiempo de protrombina
3. Mujer de 65 años de edad, niega tabaquismo, alcoholismo, cirugías y transfusiones. Acude por cuadro de 2 meses de evolución caracterizado por dolor tipo cólico en hipocondrio derecho, con ictericia progresiva, coluria e hipocolia; en la última semana fiebre de 39°C, ataque al estado general y pérdida de peso de 8Kg. El dolor mejora con antiespasmódicos. Exploración física: TA 110/60 mmHg, FC 100/min, Temp 38.5°C. Ictericia generalizada, hipotrofia muscular, abdomen con dolor en hipocondrio derecho, hígado de 12 cm, signo de Courvoisier presente. Laboratorio: Hb 10g/dl, leucocitos 13,800mm³, 75% segmentados y bandas 3%. Glucosa 105 mg/dl, urea 25mg/dl, creatinina 1.2mg/dl, TGO 56 U/L, TGP 55 U/L, FA 350 U/L, GGT 224 U/L, bilirrubina total 19 mg/dl, BD 15mg/dl, albúmina 3.4g/dl, globulina 3g/dl, TP 15"/12". El diagnóstico más probable es:
 - a. Coledocolitiasis
 - b. Hidrocolecisto
 - c. Colecistitis aguda
 - d. Obstrucción maligna de vías biliares
 - e. Colecistitis aguda asociada a coledocolitiasis

Respuesta correcta: Inciso d. Incremento en fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina total >15 mg/dl con predominio de bilirrubina directa

Comentario: el paciente con ictericia maligna muestra un patrón obstructivo en las pruebas de función hepática caracterizado por elevación de fosfatasa alcalina, GGT y bilirrubina, a expensas de la directa.

Referencia: Fitz JG. Approach to the patient with abnormal liver chemistries or jaundice. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kallo AN, editors. Yamada's Textbook of Gastroenterology. Sixth Edition. Nueva Jersey: Wiley Blackwell; 2016, Vol 1, pp. 819-33.

2. La complicación más severa de la ictericia obstructiva es:
 - a. Elevación de bilirrubinas
 - b. Colangitis aguda
 - c. Carcinoma de vía biliar
 - d. Prurito
 - e. Nefrosis colémica

Respuesta correcta: Inciso b. Colangitis aguda

Comentario: la colangitis aguda es una complicación grave de la ictericia obstructiva que se genera al existir obstrucción de la vía biliar y estasis de la bilis; ésta se coloniza por patógenos y aumenta la presión intraductal, lo que favorece un reflujo colangio venoso con el desarrollo de bacteremia y choque séptico que puede condicionar la muerte.

Referencia: Cheong-Wah DL, Christophi Ch, Murlidharan V. Acute cholangitis: Current concepts. ANZ J Surg 2017;87(7-8):554-59.

Respuesta correcta: Inciso d. Obstrucción maligna de vías biliares

Comentario: la edad de la paciente asociada al dolor abdominal, ictericia progresiva, pérdida de peso, signo de Courvoisier y al patrón obstructivo de las PFH con una elevación de BT > de 15mg/dl, nos indican que se trata de una obstrucción maligna de las vías biliares con afección distal del colédoco, ampulla o cabeza de páncreas, ya que está presente el signo de Courvoisier.

Referencia: Blechacz B, Gores GJ. Tumors of the bile ducts, gallbladder, and ampulla. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016, pp. 1184-1200.

4. En esta paciente, para establecer el diagnóstico definitivo de colangitis se requiere:
 - a. La tríada de Charcot
 - b. Elevación del Ca 19-9
 - c. Péntada de Reynolds
 - d. Estudios de imagen con dilatación de la vía biliar
 - e. Todos los anteriores

Respuesta correcta: Inciso d. Estudios de imagen con dilatación de la vía biliar

Comentario: el diagnóstico definitivo de colangitis de acuerdo con las guías de Tokyo 2013 se establece en base a inflamación sistémica, colestasis y estudios de imagen. La paciente tiene inflamación sistémica (fiebre y leucocitosis); colestasis (PFH alteradas con patrón colestásico); sólo hacen falta los estudios de imagen para documentar dilatación de la vía biliar y, si es posible, determinar la causa.

Referencia: Kiriyaama S, Takada, Strasberg SM et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20:24–34.

5. El grado de severidad de la colangitis en esta paciente se clasifica como:
- Moderada
 - No tiene colangitis
 - Leve
 - Severa
 - No se puede clasificar

Respuesta correcta: Inciso a. Moderada

Comentario: de acuerdo con las guías de Tokyo 2013, la paciente tiene una colangitis aguda moderada, presenta leucocitos (<4000 o > 12,000), fiebre alta (≥ 39 °C) e hiperbilirrubinemia (BT ≥ 5 mg/dl), cumple con 3 de los 5 criterios.

Referencia: Kiriyaama S, Takada, Strasberg SM et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20:24–34.

Alternativas que ofrece la imagenología en el diagnóstico y manejo de la ictericia obstructiva

Dra. Guadalupe Valencia Pérez

Hospital General Materno Infantil de Durango
Secretaría de Salud del Estado de Durango
Durango, Durango

PUNTOS CLAVE

- Las modalidades de imagen no invasivas con mayor disponibilidad son el ultrasonido, la tomografía computada, la resonancia magnética y la cintigrafía hepatobiliar con medicina nuclear.
- El estudio de imagen inicial para el abordaje radiológico del paciente con sospecha de ictericia obstructiva es el ultrasonido.
- Las técnicas de imagen seccionales ofrecen la ventaja de brindar vistas multiplanares y volumétricas de la vía biliar.
- Las técnicas invasivas, como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica ofrecen la ventaja de poder obtener material histopatológico para el análisis.
- Las técnicas de intervención guiadas por imagenología ofrecen una alternativa de tratamiento, o bien, el apoyo al tratamiento resolutivo de la ictericia obstructiva.

TÉCNICAS DE IMAGEN

Los datos obtenidos durante la historia clínica, exploración física y los exámenes de laboratorio son útiles en identificar a pacientes con obstrucción de la vía biliar. Sin embargo, si se planea una intervención médica para solucionarla, las técnicas de imagen no invasivas son necesarias para confirmar la presencia, localización y extensión del proceso patológico (1).

Actualmente, las modalidades de imagen no invasivas con mayor disponibilidad son el ultrasonido (US), la tomografía computada (TC), la resonancia magnética (RM) y la cintigrafía hepatobiliar con medicina nuclear (HIDA). El avance tecnológico en estas técnicas de imagen durante los últimos años ha mejorado sustancialmente el diagnóstico y manejo de los pacientes con patología de la vía biliar (1).

El abordaje radiológico de la vía biliar utiliza técnicas de imagen que varían en grados de invasividad. El ultrasonido y la tomografía computada son técnicas de imagen altamente sensibles en la detección de dilatación de los conductos biliares, sin embargo, menos efectivas en identificar la causa de ésta.

El ultrasonido es el método de estudio preferido en la búsqueda de obstrucción biliar debido a su bajo costo y disponibilidad. En algunos casos puede proporcionar el diagnóstico definitivo y en el resto ayuda a decidir cuál estudio complementario deberá realizarse. La tomografía multicorte simple ha reportado una sensibilidad de 88% en la detección de litos en el conducto biliar común. La resonancia magnética también tiene gran sensibilidad en demostrar dilatación biliar y es mucho más efectiva que el ultrasonido y la tomografía en demostrar la causa (1). La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la colangiografía transhepática percutánea complementan los métodos de imagen seccionales ofreciendo acceso al interior del árbol biliar para la inyección de contraste y drenaje biliar. La colangiopancreatografía por resonancia magnética, se realiza con técnicas de adquisición en eco espín ponderadas en T2, y ofrece un método de imagen no invasivo de alta resolución de la vía biliar, similar a la colangiografía posterior a la administración de contraste biliar (2). La colangiografía transoperatoria se utiliza para visualizar litos no palpables durante la cirugía y la colangiografía por sonda en T para valorar la permeabilidad de los conductos biliares posterior a un evento quirúrgico (2). Las imágenes con radionucleótidos que utilizan tecnecio-99m-ácido iminodiacético son útiles para demostrar la potencia de las anastomosis enterobiliares y para demostrar fugas y fístulas biliares (1).

La colangiografía por resonancia magnética y por tomografía computada tienen la ventaja de proporcionar una evaluación detallada del tracto biliar con un campo de visión amplia, excelente tolerancia del paciente, además de proporcionar imágenes tridimensionales del árbol biliar. Ambas modalidades muestran menor índice de complicaciones que la colangiografía retrógrada endoscópica (3-9% de complicación y 0.2-0.5% de mortalidad), y ambos estudios se consideran como métodos de imagen iniciales no invasivos (1).

La resonancia magnética ofrece la ventaja de tener mejor visibilidad de los litos y no utilizar radiación ionizante, mientras que la tomografía es menos susceptible a los artificios.

La decisión sobre cuál método de imagen es mejor para cada paciente es determinada por varios factores: opinión del médico tratante, experiencia local y avances tecnológicos disponibles (1).

ANATOMÍA

Los conductos biliares se originan como capilares biliares entre los hepatocitos que se unen progresivamente en ramas más grandes hasta formar dos grandes troncos que drenan los lóbulos derecho e izquierdo hepáticos, los cuales se fusionan para formar el conducto hepático común. Éste se fusiona con el conducto cístico para formar el conducto biliar común, que termina en el esfínter de Oddi, el cual drena en el duodeno en la región ampular (3).

Por ultrasonido y colangiopancreatografía por resonancia magnética, los conductos intrahepáticos no deben exceder los 2 mm de diámetro en la región central hepática, o bien, no deben ser mayores a 40% del diámetro de la rama portal adyacente. La unión de los conductos biliares derecho e izquierdo marca la división entre las porciones intrahepática y extrahepática de la vía biliar. La unión del conducto cístico con el conducto hepático común marca el origen del conducto biliar común o colédoco. Sin embargo, debido a que esta unión rara vez es identificada por ultrasonido, se utiliza el término conducto común o colédoco para referirse al conducto en todo su trayecto desde la *porta hepatis*, el cual se mide de manera rutinaria en los estudios ultrasonográficos, cuyo calibre normal es de 4 a 6 mm (después de los 60 años se agregará un milímetro adicional por década al rango normal) (3).

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

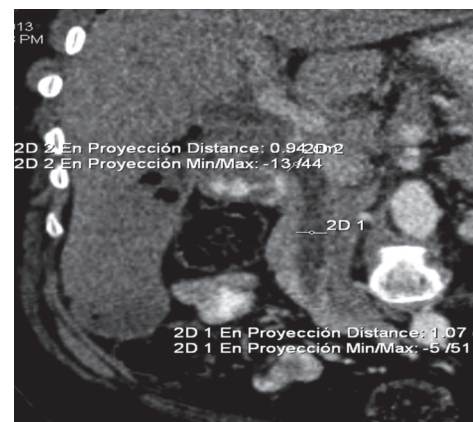
Tanto la tomografía computada como el ultrasonido y la resonancia magnética son técnicas de imagen

altamente efectivas para demostrar la dilatación de la vía biliar, la cual generalmente indica obstrucción de la vía biliar. Cabe mencionar que el abordaje radiológico es más complejo en los casos donde la obstrucción de la vía biliar se presenta de manera intermitente, o en casos en etapas tempranas (donde puede existir obstrucción de la vía biliar sin dilatación de ésta), así como cuando existe dilatación de la vía biliar sin obstrucción (como en el caso de la dilatación posterior al drenaje quirúrgico de la vía biliar) (3).

Existen pacientes con evidencia clínica de obstrucción de la vía biliar (elevación de fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia directa), pero sin dilatación biliar demostrable en estudios de imagen, como aquellos con hepatitis en quienes existe edema de los hepatocitos que oblitera los capilares biliares y condiciona colestasis intrahepática sin obstrucción evidente (4).

Independientemente del método de imagen seleccionado, los signos de dilatación del árbol biliar incluyen los siguientes hallazgos: a) múltiples imágenes tubulares ramificadas que cursan hacia la *porta hepatis*, b) dilatación del conducto biliar común mayor a 6 mm, y c) diámetro transverso de la vesícula biliar mayor a 5 cm (cuando la obstrucción es distal al conducto cístico) (3).

Figura 1



La detección de dilatación de los conductos biliares requiere de una evaluación minuciosa de los sitios de estenosis y defectos de llenado, independientemente del método de estudio seleccionado. Cuando se observa dilatación de la vía biliar, el análisis del hallazgo requiere correlación clínica y con marcadores tumorales. Las posibles causas de obstrucción de la vía biliar incluyen patología benigna (estenosis biliares, litos, inflamación) y patología maligna

(neoplasias de la vía biliar o de los órganos adyacentes). Una estenosis de bordes lisos, concéntrica y en segmentos cortos sugiere patología benigna, mientras que una estenosis abrupta, excéntrica o en segmentos alargados sugieren malignidad (3).

La patología benigna es responsable de aproximadamente 75% de los casos de ictericia obstructiva en el adulto (estenosis benigna posterior a instrumentación quirúrgica o trauma, estenosis post litiasica, pancreatitis, colangitis o quiste de colédoco; litiasis impactada en la vía biliar o parasitosis). Una interrupción abrupta de la vía biliar sugerirá patología maligna responsable del restante 25% de los casos (carcinoma pancreático, carcinoma ampular o duodenal, colangiocarcinoma o metástasis) (3).

COLEDOCOLITIASIS

La coledocolitiasis es responsable de aproximadamente 20% de los casos de ictericia obstructiva en el adulto. La litiasis vesicular está presente en 10% de la población, sin embargo, la presencia de litiasis vesicular no necesariamente significa que la obstrucción del árbol biliar será de origen litiasico. Por otro lado, 1 a 3% de los pacientes con coledocolitiasis no tiene litos en el interior de la vesícula biliar (5).

La colangiografía transoperatoria es un método de estudio de rutina en las colecistectomías por litiasis, y la colangiografía por sonda en T es útil en demostrar litiasis residual. Los pacientes con colecistectomía e ictericia muestran una mayor incidencia de coledocolitiasis (5).

Aunque el ultrasonido tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de litiasis vesicular, para la detección de litos intrabiliares su sensibilidad es baja (21 a 63%) debido a la limitación de la ventana acústica y a que más de la mitad de los pacientes con coledocolitiasis no tiene dilatación de la vía biliar al momento del estudio. Los litos en los conductos biliares se comportan como imágenes hiperecoicas dentro de la luz de la vía biliar (figura 2). No todos los litos intraluminales mostrarán sombra acústica posterior.

Si el hallazgo ultrasonográfico muestra una interrupción abrupta de la vía biliar es necesario realizar estudios complementarios seccionales (resonancia magnética vs. tomografía computada) para identificar patología maligna asociada. La calcificación de la arteria hepática puede simular la apariencia de litiasis en la vía biliar (5).

Por tomografía computada, los litos frecuentemente muestran formas geométricas y anguladas, de densidad heterogénea (desde altamente calci-

ficados e hiperdensos, hasta de apariencia hipodensa a la vía biliar cuando muestran contenido de colesterol), con apariencia laminar de las paredes, frecuentemente se acompañan de imagen de densidad aérea en forma de semi luna que rodea la pared anterior del lito (figura 3), además se acompaña de signos inflamatorios como edema periductal, engrosamiento epitelial biliar y reforzamiento mural que indican inflamación focal de la mucosa provocada por la impactación del lito, o bien, por colangitis, con sensibilidad del 72 al 88 por ciento.

Figura 2

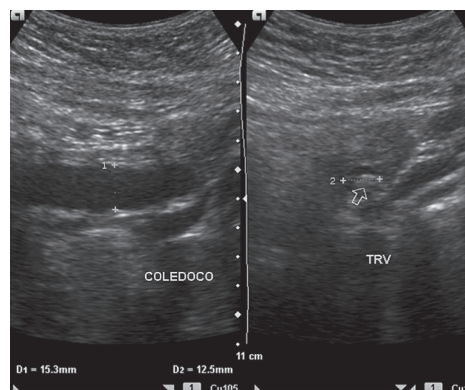
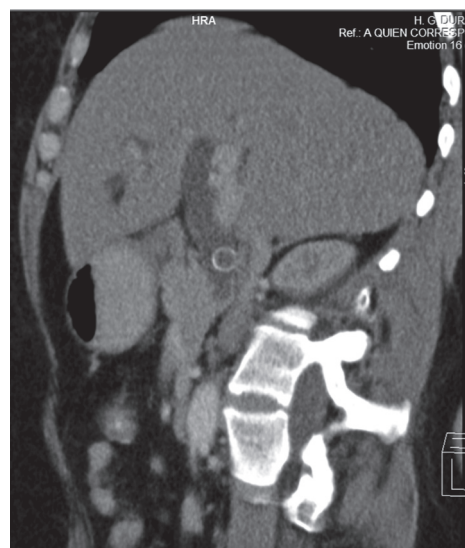


Figura 3



Por resonancia magnética, la secuencia T2 es altamente sensible y específica en la detección de defectos de llenado, en particular por litiasis, ya que se observan como focos hipointensos y de intensidad de señal variable en la secuencia T1. Tiene gran

capacidad de demostrar litos desde 2 mm, con sensibilidad de 89 a 100% y especificidad de 83 a 100% (figura 4) (5).

Figura 4



ESTENOSIS BENIGNA

Las estenosis benignas son la causa de 40 a 45% de ictericia obstructiva en el adulto. Las causas de estenosis benigna incluyen antecedentes de trauma o cirugía, procedimientos de intervención previos, colangitis recurrente, antecedentes de litiasis en vía biliar anterior, terapia de radiación y úlcera duodenal perforada (figura 5) (4). Las estenosis benignas son mejor estudiadas por tomografía y resonancia magnética donde se caracterizan por afectar segmentos cortos, de manera concéntrica y tras la administración de contraste sin reforzamiento significativo de la pared. Las imágenes contrastadas multifase (fase arterial y venosa) son indispensables en distinguir zonas de estenosis benigna y aquellas con sospecha de malignidad (4).

COLANGITIS ESCLEROSANTE

Se asocia con antecedente de colitis ulcerativa en 50% de los casos. La colangitis esclerosante se caracteriza por ictericia progresiva que afecta tanto la vía biliar intra y extrahepática, en los estudios ultrasonográficos los hallazgos son inespecíficos por ausencia de dilatación significativa de la vía biliar, pero con engrosamiento multifocal de las paredes

de la vía biliar intrahepática que condicionan imagen en “cielo estrellado” del parénquima hepático, en los estudios seccionales y con reconstrucciones volumétricas se aprecia engrosamiento concéntrico de las paredes de la vía biliar y zonas alternas de dilatación y estenosis de la vía biliar que produce una imagen de la vía biliar similar a un rosario de cuentas, y en algunos casos, con imágenes diverticulares milimétricas patognomónicas por colangiografía endoscópica (figura 6) (6).

Figura 5

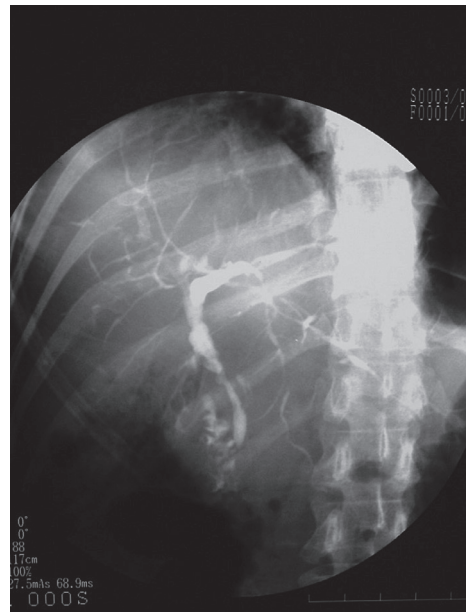
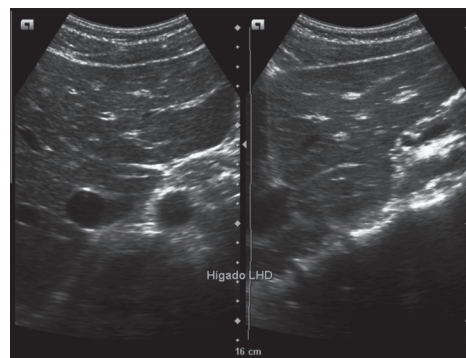


Figura 6



COLANGITIS ASOCIADA AL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

Se caracteriza por engrosamiento de las paredes de los conductos biliares y de la pared vesicular por inflamación y edema. Existe dilatación de los conductos

biliares con sitio de estenosis en la región ampular en respuesta al cambio inflamatorio por infección por gérmenes oportunistas (citomegalovirus, criptosporidium), así como la propia reacción al virus de la inmunodeficiencia humana. Los conductos biliares se dilatan con sitio de estenosis en la región ampular. Las úlceras en el conducto biliar común, los cambios inflamatorios en el duodeno y la evidencia de infecciones oportunistas, con frecuencia son hallazgos asociados (4).

COLANGIOHEPATITIS ORIENTAL

Es una enfermedad endémica en el sureste de Asia caracterizada por episodios recurrentes de ictericia, dolor abdominal y escalofríos. Los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos se encuentran dilatados y obliterados por cálculos biliares pigmentados y pus. Su etiología es incierta, pero se asocia con infestación parasítica (clonorchiasis y ascariasis), y con deficiencia nutricional. Los hallazgos de imagen incluyen litiasis intraductal, dilatación severa de la vía biliar extrahepática, estenosis focales, rectificación y rigidez de los conductos intrahepáticos (4).

ENFERMEDAD DE CAROLI

Es una anomalía congénita poco frecuente del árbol biliar caracterizada por ectasia sacular de los conductos intrahepáticos sin obstrucción biliar, los conductos biliares extrahepáticos generalmente se encuentran respetados. Puede haber afección de un solo lóbulo hepático o segmento, con mayor frecuencia el lóbulo izquierdo. La imagen característica son quistes dispersos que muestran comunicación con la vía biliar. Las complicaciones incluyen colangitis piógena, abscesos hepáticos y litiasis biliar; en 7% de los casos se presenta colangiocarcinoma (7).

QUISTE DE COLÉDOCO

Anomalía congénita infrecuente de la vía biliar caracterizado por dilatación quística de los conductos biliares. La mayoría se presenta en la infancia o la niñez (60%), algunos son descubiertos en los ultrasonidos obstétricos. La clasificación de Todani incluye 5 tipos: tipo I (80-90% de los casos) con dilatación focal sacular o fusiforme del conducto biliar común; tipo II (2%) divertículos verdaderos del conducto biliar común; tipo III (1.4-5%) también llamados coledocoeles caracterizados por dilatación de la porción intraduodenal terminal del conducto biliar común; tipo IV (19%) múltiples dilataciones quísticas con

afección intra y extrahepática; y tipo V: enfermedad de Caroli (8).

CARCINOMAS PANCREÁTICOS Y AMPULARES

Son la causa de 20 a 25% de los casos de obstrucción de la vía biliar en el adulto. En el carcinoma de páncreas se observa aumento focal de la cabeza pancreática con pérdida de la interfase grasa con la circunferencia de la arteria mesentérica superior y atrapamiento de la porción intrahepática del conducto biliar común. En las neoplasias ampulares se observa engrosamiento excéntrico de la mucosa de la segunda porción duodenal con reforzamiento homogéneo tras el contraste e hiperdensidad de la grasa mesentérica adyacente a la neoplasia intraluminal (9).

COLANGIOCARCINOMA

Dependiendo de su localización, se divide en colangiocarcinoma intrahepático: periférico (10%) o central (25%) (hiliar o tumor de Klatskin) y colangiocarcinoma extrahepático.

El colangiocarcinoma periférico se presenta como una masa intrahepática hipodensa por tomografía, en 25% de los casos asociado a dilatación biliar adyacente, con tenue reforzamiento periférico en las fases contrastadas, pero con vascularidad tardía (venosa) en los estudios dinámicos. El colangiocarcinoma hiliar (tumor de Klatskin) se presenta cerca de la confluencia de los conductos biliares intrahepáticos. El tumor generalmente es pequeño, pobremente diferenciado y agresivo, y condiciona obstrucción de ambas ramas intrahepáticas de la vía biliar.

El colangiocarcinoma extrahepático (65%) condiciona estenosis u obstrucción del conducto biliar común en la mayoría de los casos (95%), en el resto de los casos (5%) se presenta como una masa polipoidea intraductal (figura 7).

Figura 7



Existen factores predisponentes como el quiste de colédoco, colitis ulcerativa y enfermedad de Caroli. El tumor puede ser infiltrativo, desmoplásico y pequeño, lo que hace que la detección por estudios de imagen sea difícil. La estenosis abrupta con engrosamiento de la pared ductal puede ser el único hallazgo y los estudios seccionales se usan para detectar adenopatías y enfermedad metastásica hepática (1, 9).

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Actualmente, la radiología intervencionista en el tratamiento de problemas obstructivos de la vía biliar

incluye opciones variadas y que se pueden realizar como tratamiento definitivo, o bien, en apoyo al tratamiento quirúrgico definitivo (10). Entre estas opciones terapéuticas se incluye el drenaje percutáneo de bilomas y abscesos, drenaje transhepático de la vía biliar, colocación de sondas de drenaje biliar, dilatación de estenosis biliares y colocación de *stents* para mantener la permeabilidad ductal y el manejo de complicaciones de intervenciones percutáneas previas (11-12).

REFERENCIAS

1. Thomas S, Jahangir K. Noninvasive Imaging of the Biliary System Relevant to Percutaneous Interventions. *Semin Intervent Radiol* 2016;33:277-282.
2. Marolf AJ. Diagnostic imaging of hepatobiliary system: An update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:555-568.
3. Brant WE. Liver, Biliary Tree and Gallbladder. In: Brant WE, Helms CA, editors. *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2012, pp. 692-720.
4. Tatsuaki S, Yasuo S, Takehiro O et al. Multidetector CT in detection of troublesome posterior sectorial hepatic duct communicating with cystic duct. *Br J Radio*. 2017;90: 20170260.
5. Chen YY, Chen CC. Cholelithiasis. *N Eng J Med*. 2017;377:371.
6. Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S et al. The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2017;52:838-844.
7. Kamisawa T, Kaneko K, Itol T et al. Pancreatobiliary maljunction and congenital biliary dilatation. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;26:610-618.
8. Lobeck IN, Sheridan R, Lovell M et al. Cystic biliary atresia and choledochal cyst are distinct histopathologic entities. *Am J Surg Pathol* 2017;41:354-364.
9. Seo N, Kim DY, Choi JY. Cross Sectional Imaging of Intrahepatic cholangiocarcinoma development, growth, spread and prognosis. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:W64-W75.
10. Thompson CM, Saad NE, Quazi RR et al. Management of iatrogenic bile duct injuries: role of the interventional radiologist. *Radiographics* 2013;33:117-34.
11. Venkatanarasimha N, Damodharan K, Gogna A et al. Diagnosis and management of complications from percutaneous biliary tract interventions. *Radiographics*. 2017;37:665-680.
12. Sutter CM, Ryu RK. Percutaneous management of malignant biliary obstruction. *Tech Vasc Interv Radiol* 2015;18:218-226.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el estudio de imagen de elección para la valoración inicial de un paciente con sospecha de obstrucción de la vía biliar?
 - a. Tomografía computada multicorte
 - b. Ultrasonido
 - c. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
 - d. Colangiografía percutánea
 - e. Colangiografía por resonancia magnética

Respuesta correcta: Inciso b. Ultrasonido

Comentario: el estudio de elección inicial para descartar la posibilidad de obstrucción de la vía biliar es el ultrasonido, por su gran disponibilidad, costo y alta sensibilidad para detectar dilatación de la vía biliar.

Referencia: Brant WE. *Liver, Biliary Tree and Gallbladder*. In: Brant WE, Helms CA, editors. *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2012, pp. 692-720.

2. Características de estenosis benigna de la vía biliar:
 - a. Interrupción abrupta de la vía biliar
 - b. Bordes irregulares
 - c. Estenosis excéntrica
 - d. Estenosis alargada y de bordes lisos
 - e. Crecimientos ganglionares aledaños a la estenosis

Respuesta correcta: Inciso d. Estenosis alargada y de bordes lisos

Comentario: las estenosis benignas de la vía biliar se caracterizan por tener bordes lisos, regulares, con interrupción gradual de la vía biliar que condicionan imagen en pico de loro.

Referencia: Marolf AJ. Diagnostic Imaging of Hepatobiliary System: An Update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2017;47:555-568.

3. Características de estenosis maligna de la vía biliar, excepto:
 - a. Interrupción abrupta de la vía biliar
 - b. Bordes irregulares
 - c. Estenosis excéntrica
 - d. Estenosis alargada y de bordes lisos
 - e. Crecimientos ganglionares aledaños a la estenosis

Respuesta correcta: Inciso d. Estenosis alargada y de bordes lisos

Comentario: las estenosis malignas de la vía biliar en la mayoría de los casos muestran interrupción abrupta de la vía biliar, con bordes irregulares y estenosis excéntrica de la vía biliar.

Referencia: Seo N, Kim DY, Choi JY. Cross Sectional Imaging of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Development, Growth, Spread and Prognosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209:W64-W75.

4. Principal ventaja de la colangiografía retrógrada endoscópica sobre las técnicas de imagen no invasivas de la vía biliar:
 - a. Permite obtener material para análisis histopatológico
 - b. Valoración de estructuras anatómicas aledañas
 - c. Permite realizar reconstrucción multiplanar de la vía biliar
 - d. Permite realizar reconstrucción volumétrica de la vía biliar
 - e. Menor índice de complicaciones

Respuesta correcta: Inciso a. Permite obtener material para análisis histopatológico

Comentario: la principal ventaja de las técnicas invasivas para valoración de la vía biliar, como la colangiografía retrógrada endoscópica es la obtención de material para análisis histopatológico.

Referencia: Seo N, Kim DY, Choi JY. Cross Sectional Imaging of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Development, Growth, Spread and Prognosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209:W64-W75.

5. Según la clasificación de Todani, ¿cuál es tipo de quiste de colódoco más frecuente?
 - a. Tipo I
 - b. Tipo II
 - c. Tipo III
 - d. Tipo IV
 - e. Tipo V

Respuesta correcta: Inciso a. Tipo I

Comentario: el tipo de quiste de colédoco más frecuente es el tipo I, con dilatación sacular o fusiforme del conducto biliar común (80-90%).

Referencia: Lobeck IN, Sheridan R, Lovell M et al. Cystic biliary atresia and choledochal cyst are distinct histopathologic entities. *Am J Surg Pathol.* 2017;41: 354-364.

El papel de la endoscopia en la ictericia obstructiva maligna

Dra. Angélica Hernández Guerrero,

Dra. María del Carmen Manzano Robleda

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

PUNTOS CLAVE

- La causa más frecuente de ictericia obstructiva maligna es el adenocarcinoma de páncreas.
- Generalmente, la presentación clínica de la ictericia obstructiva maligna es que es progresiva e indolora.
- La colangiografía endoscópica es una opción para la obtención de tejido y contar con el diagnóstico histológico.
- El drenaje de la vía biliar a través de prótesis es la mejor opción.

INTRODUCCIÓN

La ictericia obstructiva se define como la interrupción mecánica del flujo de bilis hacia el tracto digestivo. Puede ser intrahepática o extrahepática, congénita o adquirida, completa o incompleta y de etiología benigna o maligna. La obstrucción a cualquier nivel del árbol biliar, desde los canalículos hasta el esfínter de Oddi, da lugar a la disminución de la excreción de la bilis, ocasionando la dilatación de la vía biliar y colestasis (1). Aunque la etiología es diversa, las principales causas son la coledocolitiasis, neoplasias malignas, padecimientos inflamatorios o autoinmunes, parasitosis y postquirúrgicas (1).

La ictericia se define como la coloración amarillenta de la piel, escleras o mucosas que acompaña al depósito de bilirrubina en tejidos. Se presenta cuando la bilirrubina sérica se eleva por arriba de 2.5-3 mg/dL. El primer sitio de detección de la ictericia son las escleras por su alto contenido de elastina y su afinidad por la bilirrubina.

Colestasis es una condición patológica en la que ocurre incapacidad del hígado para excretar la bilirrubina. Puede ser por disminución en la síntesis de bilis, secreción inefectiva u obstrucción de salida. La

anormalidad de laboratorio distintiva de colestasis es la elevación de FA, su elevación concomitante con bilirrubina es característico de disfunción hepatobiliar. El prurito es el síntoma inicial en 25% de los pacientes con colestasis y se presenta en 80-100% de los pacientes con ictericia y colestasis (2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ICTERICIA

La hiperbilirrubinemia puede ser resultado de múltiples enfermedades, las cuales se pueden clasificar en intrahepáticas y extrahepáticas u obstructivas. Como en cualquier otro síndrome clínico, el abordaje debe iniciar con una historia clínica detallada y exploración física. Algunos datos que pueden orientar al origen de la ictericia fueron reportados en la revisión de *Sullivan & Rockey* (3) y se muestran en la tabla 1.

Causas extra-hepáticas. Cualquier enfermedad que cause obstrucción del tracto biliar puede ocasionar hiperbilirrubinemia. Las causas más comunes incluyen: coledocolitiasis, tumores de páncreas, tumores de conductos biliares o tumores del ámpula de Vater. La principal causa de ictericia extra-hepática es la coleodocolitiasis (4). Dentro de las causas malignas, el cáncer de páncreas frecuentemente puede presentarse con ictericia. Aproximadamente 90% de los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas desarrolla ictericia obstructiva (5). Las estenosis biliares benignas por colangitis biliar primaria (CBP), pancreatitis, colangitis autoinmune, isquemia, post cirugía (trasplante o colecistectomía), parásitos o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son otras causas de ictericia extrahepática.

La coledocolitiasis es la causa extrahepática más común de obstrucción biliar. Sin embargo, otras causas

de obstrucción se deben considerar, como quistes biliares, estenosis, parásitos, pancreatitis, pseudoquistes pancreáticos, colangiopatía por VIH, enfermedad por IgG4, colangiocarcinoma, linfoma, cáncer de páncreas, enfermedad metastásica o cáncer de vesícula.

El ultrasonido es un estudio de gabinete relativamente barato con alta especificidad para identificar litos en el conducto biliar común (6). Las principales limitaciones del ultrasonido incluyen baja sensibilidad para obstrucción, especialmente en pacientes con sobrepeso, exceso de gas intestinal o con lesiones pequeñas (7). La tomografía computada helicoidal (TC) ha demostrado ser más precisa que el ultrasonido para identificar el nivel y la causa de la obstrucción biliar: para coledocolitiasis la sensibilidad es de 65-88% y la especificidad de 73-97%. Sin embargo, el costo y la exposición a radiación ha limi-

tado su uso (7, 8). La colangiografía por resonancia magnética ha demostrado sensibilidad de 85-92% y especificidad de 93-97% para detectar coledocolitiasis (>6mm), pero su utilidad disminuye en litos pequeños (8-11). El ultrasonido endoscópico lineal (USE) obtiene adecuadas imágenes de los conductos biliares extrahepáticos y ha demostrado excelente desempeño en coledocolitiasis alcanzando sensibilidad de 93-97% para litos menores de 5 mm con muy baja tasa de complicaciones (8, 12-14). La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha demostrado una sensibilidad de 89-93% y especificidad de 100% para coledocolitiasis. Sin embargo, por ser un estudio invasivo con riesgo de complicaciones mayor que otros estudios no invasivos (USE, RM), se ha dejado para pacientes con alto riesgo de coledocolitiasis o a los que requieran manejo terapéutico de la obstrucción por cualquier otra causa (8).

Tabla 1. Datos clínicos en el paciente icterico

Síntomas y antecedentes	Exploración física	Causa
Historia personal o familiar de enfermedad hepática (Cirrosis) Anorexia Pérdida de peso	Ictericia Ascitis Encefalopatía hepática	Descompensación de enfermedad hepática crónica
Cambio reciente de medicamentos FR para sobredosis de drogas	Ictericia Encefalopatía hepática Signos de depleción de volumen	Falla hepática aguda
Prodromo viral (anorexia, ataque al estado general, mialgias) FR hepatitis viral (viajes, drogas IV, exposición sexual, inmunodepresión)	Ictericia Fiebre Hepatomegalia	Hepatitis viral
Dolor epigástrico e HD Náusea Vómito	Ictericia Dolor HD	Obstrucción biliar (litiasis)
Pérdida de peso Dolor Anorexia, Náusea, Vómito	Ictericia Dolor Hepatomegalia Masa palpable	Obstrucción biliar (maligna)

Ictericia biliar maligna. La principal causa de obstrucción biliar maligna es el cáncer de páncreas (adenocarcinoma) alcanzando hasta 70% de los casos. Otra causa menos frecuente es el colangiocarcinoma, el cual representa 3% de los tumores gastrointestinales (15-17). La obstrucción puede ser severa desde el inicio y generalmente se presenta como ictericia no dolorosa. Otras causas de ictericia maligna incluyen carcinoma de ampulla de Váter, adenocarcinoma primario de duodeno, tumores neuroendocrinos del páncreas, linfadenopatía del hilio hepático (metástasis de cáncer de colon o linfoma)

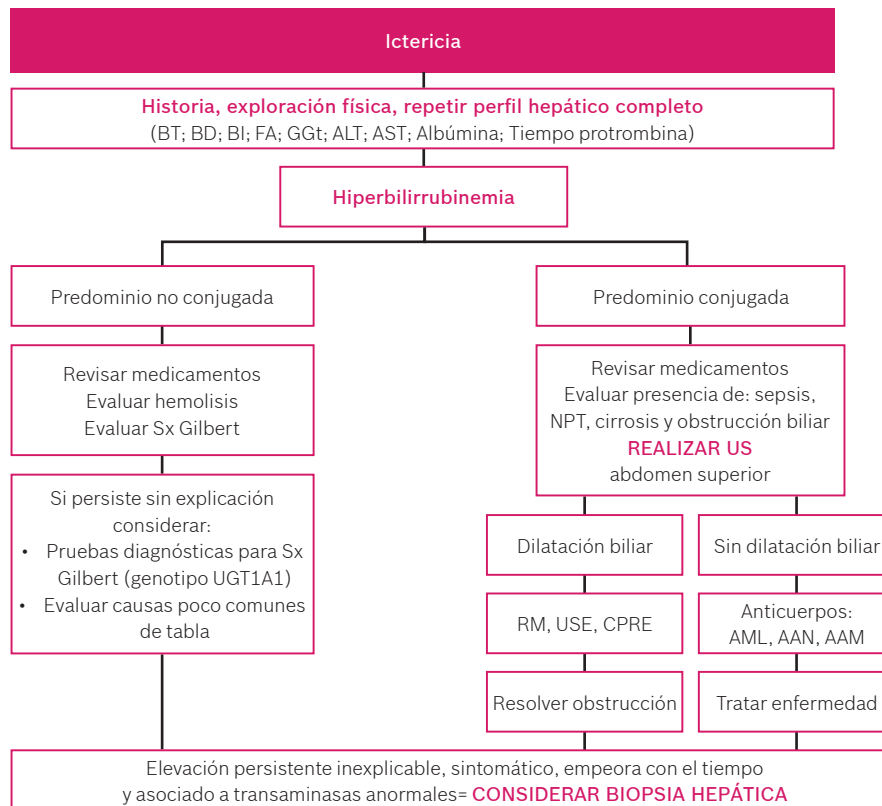
(16). Únicamente 30% de las estenosis biliares son de origen benigno (18). Por lo anterior, una estenosis biliar en un paciente icterico se debe considerar maligna hasta no demostrar lo contrario.

La obtención de tejido por vía endoscópica por colangiografía retrograda o aspiración con aguja fina por ultrasonido endoscópico y la estadificación son indispensables, ya que conociendo el diagnóstico histológico y la etapa clínica se puede seleccionar el tratamiento definitivo y seleccionar la mejor opción de drenaje de la vía biliar. Por lo anterior, debemos tener un abordaje sistematizado y estandarizado.

El abordaje clínico siempre debe iniciar con una historia clínica con interrogatorio minucioso y exploración física. Se debe insistir en los datos de alarma que sugieran cáncer tales como pérdida de peso, dolor abdominal o de espalda, deterioro del estado funcional y cirugías recientes. Una vez obtenida una

historia clínica detallada, se deben solicitar estudios de laboratorio incluyendo pruebas de funcionamiento hepático completas y en caso de hiperbilirrubinemia directa y colestasis, continuar abordaje de ictericia (figura 1).

Figura 1. Algoritmo de abordaje inicial de ictericia



Los niveles de antígeno CA 19-9 sérico por arriba de 37 U/mL tienen una sensibilidad de 74%, aproximadamente, en pacientes con cáncer, pero con muy poca especificidad con este nivel de corte y también se pueden elevar en otras condiciones tales como colestasis, colangitis, cirrosis y cáncer de estómago (19, 20).

El estudio de imagen inicial como en cualquier otra causa de ictericia obstructiva y colestasis es el ultrasonido abdominal por su bajo costo y amplia disponibilidad. A pesar de ser muy sensible para identificar dilatación biliar tiene un bajo rendimiento para detectar estenosis o masas. Por lo anterior, una vez documentada la dilatación biliar, se sugiere realizar una tomografía computada helicoidal y multidetector con medio de contraste mejora la resolución y otorga información adicional (localización, metástasis, invasión vascular). Para colangiocarcinoma, la TC

ha demostrado una sensibilidad de 40-100% para estenosis, sin embargo, no puede diferenciar entre lesiones malignas de benignas (20). La imagen por resonancia magnética (RM) y colangiopancreato resonancia magnética son modalidades que cada vez se utilizan más y su principal ventaja sobre la tomografía incluye la ausencia de radiación ionizante, así como colangiogramas de alta calidad, sin inyección de medio de contraste para determinar la localización y extensión de estenosis biliares, lo cual sirve como guía antes del abordaje endoscópico. Las principales desventajas de la resonancia magnética son su alto costo, consume tiempo, produce artefactos y no permite la obtención de tejido. Algunos expertos toman la decisión de utilizar TC o RM dependiendo de la localización de la estenosis basados en el ultrasonido abdominal y la experiencia de la institución, si la obstrucción es extra-hepática con dilatación de

vía biliar intra y extrahepática, se prefiere TC con protocolo para páncreas (20).

El ultrasonido endoscópico (USE) y la colangiografía retrógrada endoscópica (CRE) son las principales herramientas endoscópicas en el abordaje y tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, existen herramientas tales como colangioscopia, ultrasonido intraductal (USID) y endomicroscopía láser confocal (ELC). En la actualidad, el USE es el estudio de imagen de elección para la evaluación de obstrucción biliar distal, cuando se añade BAAF, ha demostrado sensibilidad cercana a 90% en estenosis hiliares. Nosotros recomendamos la realización de USE previo a la CRE siempre que se tenga disponible, ya que la colocación de prótesis previa puede acompañarse de atipia celular en el tejido obtenido o enmascarar lesiones pequeñas dentro de los conductos biliares. Actualmente, existe preocupación del riesgo de siembra tumoral en colangiocarcinomas potencialmente resecables cuando se realiza BAAF, en especial en tumores biliares proximales, sin embargo, no existen grandes series y la mayoría de la información se ha obtenido de resultados de biopsias percutáneas y/o de adenocarcinoma de páncreas; además, la BAAF no ha demostrado diferencia en supervivencia global o libre de progresión (21). Por la falta de información concluyente, se sugiere que la toma de BAAF en estos pacientes siempre se discuta con el paciente y con todo el equipo médico de forma multidisciplinaria. El USE también ayuda a identificar etiologías alternativas como linfadenopatías o coledocolitiasis.

Una vez que hemos identificado la causa, morfología, localización y la extensión de la enfermedad y si el paciente requiere descompresión de la vía biliar y toma de muestra de tejido, se debe realizar CRE. Los principales métodos de obtención de tejido por este método incluyen cepillado y biopsias transpapilares con fórceps. Siempre que se pueda, se deben combinar las técnicas de obtención de tejido, ya que han demostrado incremento en la sensibilidad (17, 22). El agregar hibridación *in situ* (FISH) a la citología incrementa la sensibilidad y especificidad a 84 y 97%, respectivamente (23).

La CRE permite utilizar otras tecnologías durante el procedimiento, como el sistema de colangioscopia peroral con SpyGlass, que permite la visualización directa de las lesiones intraductales y la toma de biopsias dirigidas a través del canal de trabajo de 4.2 mm de cualquier duodenoscopia terapéutica. Con su propio canal de 1.2 mm, el SpyGlass permite la toma de biopsias con un fórceps de 3 Fr, por lo que esta tecnología ha demostrado diferenciar estenosis

malignas de benignas en 78 y 82% (24). Las desventajas de la colangioscopia son que es una tecnología costosa, que consume tiempo y aumenta el riesgo de colangitis, por lo que se debe seleccionar bien a los pacientes que sean llevados a este procedimiento. Durante la CRE, otro procedimiento útil para evaluar las obstrucciones biliares malignas es el ultrasonido intraductal (USID), mediante la inserción guiada de una sonda de alta frecuencia al conducto biliar podemos clasificar la morfología, la extensión y el tipo de crecimiento de tumor (formador de masa, esclerosante, papilar), algunos estudios han demostrado que el USID incrementa el diagnóstico a 88% comparado con 76 y 58% de la CRE y RM, respectivamente (24). Por último, en el abordaje diagnóstico de las obstrucciones biliares malignas se puede utilizar la endomicroscopía láser confocal (ELC), técnica que mediante la inyección de medio de contraste (fluoreceína) y sonda a través del canal de trabajo del duodenoscopia obtiene imágenes epiteliales, subepiteliales y vasculares con una sensibilidad y especificidad para detectar cáncer que alcanza 83 y 88%, respectivamente, utilizando la clasificación de Miami (25, 26).

Para terminar, la CRE permite la descompresión de la vía biliar. La decisión de cuándo descomprimir los conductos biliares en un paciente con obstrucción biliar maligna (colangiocarcinoma o adenocarcinoma de páncreas) se ha discutido ampliamente y a grandes rasgos depende de la etapa clínica del paciente y de la presencia o no de colangitis y prurito. Una vez determinada la resecabilidad o no de la enfermedad, se puede determinar en mejor manejo endoscópico de la obstrucción. Por lo general se considera que la obstrucción distal potencialmente resecable se debe manejar de forma quirúrgica sin descompresión preoperatoria, siempre y cuando la cirugía planeada sea en un corto periodo y el paciente no presente colangitis ni prurito intratable. Por otro lado, la descompresión de la obstrucción hiliar preoperatoria mejora los desenlaces postquirúrgicos (16). Todas las obstrucciones por tumores irresecables que serán sometidos a neoadyuvancia o tratamiento paliativo deben ser drenados. La elección del tipo de prótesis también se debe individualizar de acuerdo con esperanza de vida, estado general y expectativas de tratamiento quirúrgico vs. paliativo en el futuro.

El abordaje de la patología maligna de la vía biliar por endoscopia en la actualidad es de suma importancia. Su diagnóstico y la adquisición de tejido para estudio histopatológico es fundamental, y nuevas técnicas han surgido para mejorar los resultados

del diagnóstico; en cuanto al tratamiento para drenaje biliar, ha demostrado ser la mejor opción como medida paliativa con la colocación de endoprótesis metálicas o plásticas.

REFERENCIAS

1. Bansal V, Schuchert VD. Jaundice in the intensive care unit. *Surg Clin N Am* 2006;86:1495-1502.
2. Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment. *World journal of gastroenterology. World J Gastroenterol* 2015;21:1404-13.
3. Sullivan JI, Rockey DC. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:164-170.
4. Pasha TM, Lindor KD. Diagnosis and therapy of cholestatic liver disease. *Med Clin North Am* 1996;80:995-1019.
5. Boulay BR, Parepally M. Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: choosing the appropriate strategy. *World journal of gastroenterology. World J Gastroenterol* 2014;20:9345-53.
6. Rogoveanu I, Gheonea DI, Saftoiu A, Ciurea T. The role of imaging methods in identifying the causes of extrahepatic cholestasis. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:265-71.
7. Gossard AA, Talwalkar JA. Cholestatic liver disease. *T Med Clin North Am* 2014;98:73-85.
8. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1-9.
9. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: A meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547-57.
10. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs. MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:248-54.
11. Sugiyama M, Atomi Y, Hachiya J. Magnetic resonance cholangiography using half-Fourier acquisition for diagnosing choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1886-90.
12. Kondo S, Isayama H, Akahane M et al. Detection of common bile duct stones: Comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005;54:271-5.
13. Aube C, Delorme B, Yzet T et al. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: A prospective, comparative study. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:55-62.
14. Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: A prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc* 1997;45:143-6.
15. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: a compact review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14:6458-66.
16. Boulay BR, Birg A. Malignant biliary obstruction: From palliation to treatment. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8:498-508.
17. Xu MM, Sethi A. Diagnosing biliary malignancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25:677-90.
18. Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Biliary strictures: diagnostic considerations and approach. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3:22-31.
19. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: Analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1941-6.
20. Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:139-54.
21. El Chafic AH, Dewitt J, Leblanc JK et al. Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. *Endoscopy* 2013;45:883-9.
22. Schoefl R, Haefner M, Wrba F et al. Forceps biopsy and brush cytology during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary stenoses. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:363-8.
23. Gonda TA, Glick MP, Sethi A et al. Polysomy and p16 deletion by fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of indeterminate biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2012;75:74-9.

24. Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF et al. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011;74:805-14.
25. Meining A, Frimberger E, Becker V et al. Detection of cholangiocarcinoma in vivo using miniprobe-based confocal fluorescence microscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1057-60.
26. Chennat J, Konda VJ, Madrigal-Hoyos E et al. Biliary confocal laser endomicroscopy real-time detection of cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2011;56:3701-6.

AUTOEVALUACIÓN

1. Según las recomendaciones, ¿cuál es el estudio de imagen inicial en un paciente con ictericia de patrón colestático?
 - a. Colangiopancreatografía endoscópica
 - b. Ultrasonido abdominal
 - c. Resonancia Magnética
 - d. Tomografía computarizada
 - e. Gamagrama Biliar

Respuesta correcta: Inciso b. Ultrasonido abdominal

Comentario: una vez que se ha confirmado que la elevación de la fosfatasa alcalina es de origen hepático, se debe realizar un ultrasonido hepático para evaluar en parénquima hepático y los ductos biliares. La presencia de dilatación biliar sugiere una causa extrahepática. Un ultrasonido del cuadrante superior derecho abdominal debe practicarse en todo paciente con elevación de la bilirrubina conjugada y de la fosfatasa alcalina para establecer dilatación ductal.

Referencia: Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.

2. ¿Cuál es la principal causa de obstrucción biliar maligna?
 - a. Colangiocarcinoma
 - b. Cáncer de páncreas
 - c. Cáncer de vesícula biliar
 - d. Linfoma
 - e. Metástasis por cáncer de mama

Respuesta correcta: Inciso b. Cáncer de páncreas

Comentario: la obstrucción de los ductos biliares extrahepáticos por un proceso maligno representa un reto diagnóstico y terapéutico. Es un problema común, ya que 70% de los pacientes con cáncer de páncreas presenta obstrucción al momento del diagnóstico.

Referencia: Boulay BR, Birg A. Malignant biliary obstruction: From palliation to treatment. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8:498-508.

Kruse EJ. Palliation in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2010;90:355-364.

3. ¿Qué porcentaje de las estenosis biliares son benignas?
 - a. 70%
 - b. 10%
 - c. 30%
 - d. 50%
 - e. 2%

Respuesta correcta: Inciso c. 30%

Comentario: aunque hasta 30% de las estenosis biliares puede ser benigno, la mayoría es maligna, y las dos principales enfermedades malignas son el adenocarcinoma pancreático y el colangiocarcinoma.

Referencia: Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Biliary strictures: Diagnostic considerations and approach. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3:22-31.

4. ¿Cuál es el mejor estudio de imagen para evaluar coledocolitiasis con litos <5 mm?
 - a. Tomografía computarizada
 - b. Ultrasonido abdominal
 - c. Ultrasonido endoscópico
 - d. Gamagrafía biliar
 - e. Colangiografía intravenosa

Respuesta correcta: Inciso c. Ultrasonido endoscópico

Comentario: dos metanálisis, cada uno compuesto por más de 25 ensayos y más de 2,500 pacientes, informaron una sensibilidad de 89% a 94% y una especificidad del ultrasonido endoscópico (USE) de 94% a 95% para detectar coledocolitiasis. El USE sigue siendo muy sensible para litos menores de 5mm, y

su rendimiento no parece verse afectado negativamente por la disminución del tamaño del lito.

Referencia: ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ben-Menachem T et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1-9.

Pancreatitis aguda. Factores, pronóstico y su tratamiento

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

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

PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico de pancreatitis aguda (PA) se establece en bases clínicas y se apoya con la elevación de enzimas pancreáticas en sangre.
- La gravedad en los enfermos con PA se clasifica con base en la persistencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, al desarrollo de insuficiencia orgánica (IO) y complicaciones locales. Se identifican tres grados: leve, moderada y grave.
- Necrosis pancreática no es sinónimo de pancreatitis grave, aunque la mayoría de los enfermos con PAG la presenta.
- La hidratación adecuada es una medida esencial en el tratamiento de todo enfermo con PA. El enfermo con PA debe recibir analgesia de acuerdo con las guías clínicas del tratamiento de dolor perioperatorio. La alimentación por vía bucal puede iniciarse pronto en los enfermos con PA leve. En los graves se debe colocar una sonda nasoyeyunal para iniciar tan pronto como sea posible apoyo nutricio que también puede aplicarse en forma de bolos a través de una sonda nasogástrica.
- Ninguna medida farmacológica ha mostrado utilidad en reducir inflamación o complicaciones en los enfermos con PA. Existe evidencia en contra del uso profiláctico de antibióticos aun en casos en los que se predice un curso grave.
- En el contexto de una PA, la colangiografía endoscópica sólo se justifica en caso de colangitis.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio del páncreas que afecta de manera variable tejidos vecinos y órganos distantes y 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 hacia 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 de 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-D o RMN con fines de diagnóstico. La TAC-trifásica de páncreas realizada en las primeras 72 horas de evolución infra diagnóstica 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, 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 en la PA está determinada por la existencia de insuficiencia orgánica (IO) que se considera de muy 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 premonitory 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 la urea que indican hemoconcentración y se asocian al desarrollo de necrosis pancreática y a mayor letalidad (8-10).

La gravedad en los enfermos con PA se clasifica con base en la persistencia de SRIS, el desarrollo de IOM y complicaciones locales. De acuerdo con estas características, se identifican tres grados: 1. Leve: cuando no hay ni IO ni complicaciones locales, 2. Moderada: IO transitoria (< 48 horas) o complicaciones locales (acúmulos líquidos, necrosis peri-intrapaneática), y 3. Grave: con IO múltiple y complicaciones locales.

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 de clasificación, que aplica un modelo matemático, agrega una cuarta categoría (PA crítica) que agrupa a un grupo de 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 puede ser tan alta como 30% en los identificados como 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 FO, prácticamente todos los casos graves exhiben distintos grados de necrosis pancreática y/o peri-pancreática que magnifica la respuesta inflamatoria inicial 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).

Necrosis pancreática no es sinónimo de pancreatitis grave. Sin embargo, la mayoría de los enfermos con PAG la presenta. La necrosis peri-pancreática se asocia a menos complicaciones y a una mejor evolución clínica.

HIDRATACIÓN VIGOROSA

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 recomiendan 250 a 500 ml de solución salina isotónica por hora durante las primeras 12-24 horas con re-evaluaciones frecuentes evaluando la evolución con niveles de nitrógeno de la urea (15). Las del grupo de trabajo de la Sociedad Internacional de Pancreatología y Asociación Americana de Páncreas sugieren cristaloides a razón de 5-10 ml/Kg/h hasta alcanzar los objetivos de la resucitación (16). Desde el punto de vista práctico y tomando en cuenta publicaciones

recientes, 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 que debe emplearse 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, un análisis retrospectivo reciente ha 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 diferentes diseños que no han podido evitar sesgos de selección como el de causa reversa, en el cual el fenómeno que quiere evitarse aparece antes de la maniobra y, por tanto, la modifica, esto es, los enfermos con más datos de mal pronóstico reciben mayor cantidad de líquidos. Este sesgo de selección (causa reversa) trató de evitarse en un estudio reciente 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 de ingreso al hospital evitando el hecho de que una vez hospitalizados las condiciones clínicas modificaran la velocidad de infusión de las soluciones. 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). Por ahora, la administración de soluciones guiada por las condiciones hemodinámicas y diuresis de los enfermos con datos bioquímicos simples que se usan como subrogados de hemoconcentración (niveles de nitrógeno de urea o hematocrito) parece ser la mejor alternativa terapéutica.

La hidratación adecuada es una medida esencial en el tratamiento de todo enfermo con PA. Debe iniciarse con un bolo de 500-1000 cc de solución fisiológica. La cantidad y velocidad de infusión se ajusta de acuerdo con la diuresis (0.5 ml/K/h) y

a los niveles de nitrógeno de urea (< 25 mg/dL) y hematocrito (entre 35% y 44%). No hay evidencia suficiente para apoyar el empleo de alguna solución en particular.

CONTROL DEL DOLOR

Prácticamente todos los enfermos con PA acuden a consulta médica por dolor abdominal que suele ser intenso. 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: a) no hay evidencia para contraindicar el empleo de morfina y sus derivados, b) los anestésicos locales (procaína) administrados por vía parenteral no ofrecen ningún beneficio, c) en casos especiales se puede utilizar analgesia epidural. El enfermo con PA debe recibir analgesia de acuerdo con las guías clínicas del tratamiento de dolor perioperatorio.

APOYO NUTRICIO

El ayuno ha sido durante años una medida terapéutica no sujeta 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 re-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 nasoyeyunal en las primeras 72 horas para iniciar un aporte nutricional 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.

La alimentación por vía bucal puede iniciarse pronto en los enfermos con PA leve. En los graves se debe colocar una sonda nasoyeyunal para iniciar tan pronto como sea posible apoyo nutricional que también puede aplicarse en forma de bolos a través de una sonda nasogástrica.

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).

Ninguna medida farmacológica ha mostrado utilidad en reducir inflamación o complicaciones en los enfermos con PA. Existe evidencia en contra del uso profiláctico de antibióticos aun en casos en los que se predice un curso grave.

COLANGIOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

La litiasis biliar es la causa más frecuente de pancreatitis aguda. El mecanismo fisiopatogénico 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, blanco terapéutico fácilmente alcanzable a través de una colangiografía endoscópica. Estudios iniciales demostraron que la colangiografía endoscópica con esfinterotomía disminuía 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 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). En el contexto de una PA, la colangiografía endoscópica sólo se justifica en caso de colangitis. Una estrategia adecuada es seleccionar a los enfermos con sospecha de obstrucción biliar mediante ultrasonido endoscópico.

REFERENCIAS

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt 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.
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, Bollent 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, Devernish C et al. 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, Hwang 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. *UEG Journal* 2017;5:491-498.
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;66:2024-2032.
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 Sur* 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.

AUTOEVALUACIÓN

Una mujer de 62 años de edad acude al servicio de urgencias por un cuadro de 3 días de evolución caracterizado por dolor en epigastrio, irradiado a espalda, con náusea y vómito. Al inicio se presentó de manera episódica, pero en las últimas horas ha sido continuo y de intensidad progresiva. La exploración física mostró una persona inquieta, sudorosa, polipneica (frecuencia respiratoria= 24x') con taquicardia (pulso= 110x') y cifras normales de tensión arterial (TA= 130/90 mmHg). El abdomen era blando, con dolor en epigastrio, pero sin visceromegalia o masas palpables. Ruidos intestinales disminuidos en intensidad y frecuencia. Sin signos de irritación peritoneal. Usted piensa que podría tener pancreatitis aguda:

1. ¿Qué estudio le confirmaría su sospecha de diagnóstico?
 - a. Amilasa
 - b. Lipasa
 - c. Elastasa leucocitaria
 - d. Péptido de activación del tripsinógeno

Respuesta correcta: Inciso b. Lipasa.

Comentario: tanto amilasa como lipasa pueden emplearse para diagnóstico, sin embargo, la lipasa es más específica, su producción se limita a una lipasa salival y una gástrica que en el adulto es mínima y su vida media es más larga, ya que se depura de manera más lenta a través del riñón (2).

Referencia: Lankish PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet 2015;386:85-96.

2. ¿Qué método emplearía para identificar al enfermo que podría desarrollar un cuadro de pancreatitis aguda grave?
 - a. Criterios de Ranson
 - b. Criterios de Glasgow
 - c. Componentes de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)
 - d. Criterios Modificados de Atlanta

Respuesta correcta: Inciso c. Componentes de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).

Comentario: aunque existen varias escalas de clasificación pronóstica ninguna ha mostrado ser la mejor, todas tienen una elevada especificidad y son más

útiles para identificar al sujeto que no tendrá problema. Prácticamente, todos los enfermos graves tienen SRIS persistente.

Referencia: Singh VK, Wu BU, Bollent TL et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1247-1251.

3. ¿Qué parámetro tipifica gravedad en los casos de pancreatitis aguda?
 - a. Insuficiencia orgánica
 - b. Necrosis peri-pancreática
 - c. Necrosis pancreática
 - d. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Respuesta correcta: Inciso a. Insuficiencia orgánica.

Comentario: los criterios modificados de Atlanta clasifican a los enfermos con pancreatitis en tres grupos dependiendo de la existencia de insuficiencia orgánica y complicaciones locales. Los casos graves son aquellos que tienen insuficiencia orgánica y complicaciones locales.

Referencia: Banks PA, Bollen TL, Devernis C et al. The Acute Pancreatitis Classification of Acute Pancreatitis-2012: Revision of The Atlanta Classification and definition by international consensus. Gut 2013;62:102-111.

4. ¿En qué caso justificaría el uso de antimicrobianos?
 - a. En todo enfermo con necrosis pancreática documentada
 - b. En los que existe SIRS persistente
 - c. Sólo cuando se confirma infección
 - d. En los enfermos con insuficiencia orgánica

Respuesta correcta: Inciso c. Sólo cuando se confirma infección.

Comentario: la evidencia actual indica que los antibióticos administrados de manera profiláctica no tienen cabida en el tratamiento de los enfermos con pancreatitis aguda. No disminuyen la tasa de infección ni la mortalidad, por lo que las guías clínicas sólo justifican su empleo en casos de infección documentada.

Referencia: Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:e1-e15.

5. ¿Qué tipo de apoyo nutricional recomendaría en los enfermos con pancreatitis aguda?
- Nutrición parenteral total
 - Apoyo nutricional mixto
 - Nutrición parenteral parcial
 - Nutrición enteral

Respuesta correcta: Inciso d. Nutrición enteral.

Comentario: la evidencia en favor de la nutrición enteral es contundente. Disminuye el riesgo de infecciones locales y generalizadas y se asocia a menor tasa de complicaciones y mortalidad.

Referencia: 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.

6. ¿Cómo evaluaría el efecto de la hidratación vigorosa?
- Midiendo presión venosa central
 - Cuantificando diuresis horaria
 - Monitorizando los niveles séricos de creatinina
 - Evaluando los componentes del SRIS

Respuesta correcta: Inciso b. Cuantificando diuresis horaria.

Comentario: ningún parámetro único refleja de manera adecuada el estado de hidratación de un enfermo. Por lo que la mayoría de expertos ha sugerido utilizar parámetros clínicos como la cuantificación horaria de la diuresis o condiciones hemodinámicas. Como análisis subrogados se recomiendan los niveles de hematocrito y de nitrógeno de urea.

Referencia: Van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC et al. Acute pancreatitis: Recent advances through randomised trials. *Gut* 2017;66:2024-2032.

Estado actual de la cirugía laparoscópica

Dr. Guillermo Ponce de León Ballesteros, Dr. Miguel Francisco Herrera

Servicio de Cirugía Endocrina y Laparoscopia Avanzada
Departamento de Cirugía General del INCMNSZ
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La cirugía pancreática laparoscópica ha evolucionado a la par de la evolución tecnológica, en estudios de imagen, instrumental y equipo para la cirugía de invasión mínima, siendo cada vez más frecuente y con resultados clínicos iguales o mejores que los de la cirugía abierta.
- Debido a la alta morbimortalidad potencial de la cirugía pancreática, se recomienda que la cirugía de invasión mínima sea realizada en centros especializados, de alto volumen, con servicios especializados de endoscopia, radiología intervencionista, unidad de cuidados intensivos y en los que además existe un manejo multidisciplinario.
- Las indicaciones más frecuentes para cirugía pancreática por invasión mínima son: 1) neoplasias quísticas, 2) tumores neuroendocrinos (TNE), 3) pancreatitis crónica, 4) complicaciones locales de pancreatitis aguda, 5) adenocarcinoma periampular y 6) adenocarcinoma de cuerpo y cola del páncreas.
- Las contraindicaciones absolutas para cirugía laparoscópica de páncreas son la presencia de comorbilidades que impidan su realización. Algunas de las contraindicaciones relativas son la presencia de adherencias importantes por cirugías abdominales previas, infiltración tumoral locorregional, invasión vascular, tumores de gran tamaño, incapacidad para la identificación preoperatoria de la lesión pancreática motivo de la intervención y la existencia de un conducto pancreático principal delgado.
- Algunas de las ventajas que ha demostrado la cirugía de mínima invasión pancreática son: menor estancia hospitalaria, menor frecuencia de infecciones de herida quirúrgica superficial,

menor sangrado operatorio y menor frecuencia de readmisión hospitalaria perioperatoria.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los múltiples avances de la cirugía laparoscópica en el tratamiento de diversas enfermedades gastrointestinales, durante mucho tiempo las intervenciones quirúrgicas del páncreas se realizaron casi exclusivamente en forma abierta. La localización del páncreas y sus relaciones anatómicas suponen un reto mayor para el tratamiento quirúrgico de sus enfermedades, sin embargo poco a poco se han ido realizando intervenciones laparoscópicas con mayor frecuencia, lográndose resultados clínicos similares con las ventajas de la invasión mínima como menor estancia hospitalaria, menor dolor y lesión traumática limitada en la pared abdominal, entre otras (1, 2). Revisiones recientes han demostrado menor respuesta inflamatoria y menor inmunosupresión perioperatoria, lo que pudiera acompañarse de mejores resultados oncológicos (1, 3).

En atención a la complejidad de la cirugía pancreática y en un afán de disminuir su morbimortalidad, se han propuesto ciertos indicadores de calidad para su realización, los cuales se muestran en la tabla 1.

De las diversas enfermedades pancreáticas tanto benignas como malignas tributarias de cirugía, existen algunas cuyas características particulares las hacen más susceptibles de ser tratadas por laparoscopia. Las entidades tratadas con mayor frecuencia por esta vía son: 1) neoplasias quísticas zplasia intraductales papilares mucinosas (IPMN), neoplasias sólido-pseudopapilares), 2) tumores neuroendocrinos (TNE), 3) pancreatitis crónica, 4) complicaciones locales de pancreatitis aguda

Tabla 1. Principales indicadores de una cirugía pancreática de calidad

Características específicas del centro de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Servicio de radiología intervencionista disponible • Servicio de endoscopia disponible • Unidad de terapia intensiva • Servicio de patología con experiencia en patología pancreática • Servicio de medicina nuclear • Servicio de medicina interna y radio-oncología con experiencia en el área • Servicio de endocrinología • Servicio de especialistas en manejo de dolor agudo y crónico • Duración de lista de espera aceptable
Características específicas del procedimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de la pérdida sanguínea estimada. • Evaluación de la textura del muñón (parénquima) pancreático • Evaluación del conducto pancreático principal • Evaluación personalizada del caso
Características específicas de los resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del riesgo de mortalidad asociado • Aplicación de los protocolos ERAS • Manejo adecuado de las transfusiones sanguíneas • Evaluación del Índice de morbilidad postoperatoria (PMI) • Reducción de los costos relacionados

ERAS (Protocolo para la Recuperación Temprana Posterior a la Cirugía; por sus siglas en inglés, Early Recovery After Surgery). *Modificado de referencia (2)*

(necrosis y pseudoquistes), 5) adenocarcinoma periampular y 6) adenocarcinoma de cuerpo y cola del páncreas, aunque estas indicaciones son las más debatidas en la actualidad (1, 4).

Las primeras intervenciones laparoscópicas sobre el páncreas datan de los años 90. Sopper fue uno de los primeros en realizar una pancreatectomía distal y una pancreatoduodenectomía en un modelo porcino (5). Gagner y colaboradores por su parte informaron en 1994 la primera pancreatoduodenectomía laparoscópica en un humano (6) y en 1996 la primera serie de casos de 12 pacientes, en quienes se realizó pancreatectomía distal o enucleación de tumores neuroendocrinos de forma laparoscópica con baja morbilidad (7). Palanivelu reportó en 2007 la primera serie exitosa de 42 pacientes en quienes se realizó una pancreatoduodenectomía laparoscópica, en un periodo de 8 años (1998 a 2006), siendo tumores malignos la principal indicación, 40 de 42 pacientes, con una morbimortalidad aceptable (8). Durante largo tiempo la laparoscopia tuvo gran auge en la estadificación de tumores pancreáticos y la realización de derivaciones paliativas en

pacientes con cáncer periampular (1). Asimismo, durante la década pasada el número de series de procedimientos laparoscópicos más complejos aumentó significativamente, siendo la pancreatectomía distal la intervención realizada con mayor frecuencia.

En forma inicial la mayoría de procedimientos se realizaron para el tratamiento de enfermedades benignas, considerándose el cáncer como contraindicación para cirugía laparoscópica o su hallazgo transoperatorio como causa de conversión a cirugía abierta. A pesar de que no existe suficiente evidencia a favor de ninguno de los dos abordajes en cuanto a los resultados oncológicos finales y la supervivencia a largo plazo, en la actualidad el cáncer pancreático y periampular se trata en diversos centros por vía laparoscópica, con resultados similares en cuanto a la extensión de la disección ganglionar, estado de los márgenes quirúrgicos y tiempo de inicio de quimioterapia (4, 9).

Las únicas contraindicaciones absolutas para cirugía laparoscópica de páncreas en la actualidad son la presencia de comorbilidades que impidan su

realización ya sea desde el punto de vista técnico o funcional. Dentro de las contraindicaciones relativas y/o indicaciones para convertir a un procedimiento abierto, son la presencia de adherencias importantes por cirugías abdominales previas, infiltración tumoral locorregional, invasión vascular, tumores grandes, generalmente mayores de 5 cm, incapacidad para identificar la lesión pancreática y sangrado incontrolable (4, 9, 10)

Algunos procedimientos como la pancreatectomía distal (preservadora y no preservadora de bazo) y la pancreato-esplenectomía modular anterior radical (RAMPS; por sus siglas en inglés) laparoscópicas, han demostrado gran eficacia, reproducibilidad, así como un porcentaje de complicaciones similar al de las técnicas abiertas (1, 4, 11). Dentro de ellas, la pancreatectomía distal laparoscópica ha sido la técnica más aceptada debido a su relativa simplicidad técnica ya que no requiere de reconstrucción, ni la realización de una anastomosis. La pancreatectomía central y la enucleación laparoscópicas han demostrado también ser técnicas seguras y reproducibles (1). A diferencia de lo que ha sucedido con los procedimientos anteriores la pancreatoduodenectomía laparoscópica ha tenido un menor grado de penetración, probablemente por su complejidad y tiempo quirúrgico. No obstante, en la actualidad existe evidencia suficiente que demuestra que es una técnica segura y reproducible en centros especializados.

Probablemente la cirugía de páncreas sea una de las áreas en la que la selección meticulosa de los pacientes, así como la formación y experiencia de los cirujanos sea de mayor importancia (1, 4). La cirugía robótica se ha incorporado también en esta área y algunas series que han comparado la pancreatoduodenectomía laparoscópica y/o robótica contra la técnica abierta, donde no se han demostrado diferencias significativas en cuanto al porcentaje de complicaciones mayores, fístulas pancreáticas y mortalidad, sin embargo aún faltan estudios con mayor nivel de evidencia que lo confirme (1).

Múltiples estudios comparativos han demostrado que el costo de la cirugía laparoscópica es más elevado que el de la abierta, sin embargo, debido a la menor estancia hospitalaria y menor número de complicaciones, los costos finales son similares e incluso cuando se emplean protocolos para recuperación temprana, el costo total del abordaje laparoscópico llega a ser menor, demostrando ser un procedimiento costo-efectivo (12).

A continuación, se detallan las indicaciones, contraindicaciones y resultados de los 3 procedimientos de cirugía laparoscópica de páncreas más frecuentes.

PANCREATECTOMÍA DISTAL

Las indicaciones más frecuentes para realizar una pancreatectomía distal son: a) tumores neuroendocrinos y quísticos benignos, b) secuelas de pancreatitis aguda y/o crónica, c) tumores malignos como el adenocarcinoma ductal de páncreas o los tumores neuroendocrinos malignos y d) tumores con riesgo de malignidad, como los tumores mucinosos, el IPMN y tumor pseudo-papilar sólido.

Se ha demostrado en algunos estudios que la pancreatectomía distal laparoscópica se asocia a un porcentaje de morbilidad entre 12% a 40% que al compararse con 17% a 57% de la técnica abierta, resulta ser menor (10, 13-15). Su tasa de conversión a cirugía abierta es tan baja como 0, aunque se ha informado hasta 28% de conversión (10, 11, 16).

La pancreatectomía distal laparoscópica ha demostrado algunos beneficios cuando se compara contra su contraparte abierta y así, por ejemplo, la técnica laparoscópica se asocia a una menor tasa de infección de herida quirúrgica (2.9% vs 4.7% OR=0.29; 95% IC) menor readmisión hospitalaria (1% vs 11%), de pérdida sanguínea (263cc vs 553cc) y estancia hospitalaria (5.9 - 8 días vs 9 - 12 días). Otras variables de desenlace como reintervención quirúrgica, abscesos intra-abdominales, complicaciones médicas y desarrollo de fístula pancreática tienen comportamiento similar en ambos abordajes. (1, 4, 9, 10, 13-15). Cuando se le agrega a la intervención asistencia robótica, la magnitud del sangrado todavía es menor (181cc vs 282cc), la frecuencia de conversión también es más baja (1% vs 12%) y la posibilidad de preservar el bazo es más alta (23% vs 14%) (10).

Stauffer y colaboradores en una serie de 82 pacientes operados de pancreatectomía distal laparoscópica y 90 abierta, por diversas indicaciones (adenocarcinoma de páncreas, IPMN, tumor neuroendocrino, neoplasias quísticas), demostraron que tanto la pérdida sanguínea, estancia hospitalaria, estancia en unidad de terapia intensiva, como la frecuencia de complicaciones mayores (Clavien-Dindo III-V), respiratorias y cardiovasculares fueron menores en los pacientes tratados con el abordaje laparoscópico (17). Estos datos se han confirmado también por otros autores (10, 18). Rosok y colaboradores por su parte realizaron un análisis de 15 estudios observacionales en los cuales se compararon los resultados oncológicos de la pancreatectomía distal laparoscópica contra el abordaje abierto, en dicho análisis encontraron una menor frecuencia de márgenes positivos en el

abordaje laparoscópico, en uno de ellos se documentó mayor número de ganglios linfáticos reseca- dos (26 vs 13), y no se encontraron diferencias en cuanto al tiempo de inicio de la quimioterapia pos- terior al procedimiento quirúrgico. Adicionalmente encontraron que la supervivencia también fue si- milar entre los 2 grupos (26 meses vs 25 meses), así como el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento adyuvante (78% vs 75%). Sin embargo los resultados oncológicos favorables en la técnica laparoscópica, pudieran estar sesgados debido a la selección de los casos, ya que generalmente se seleccionan para este abordaje pacientes con tu- mores de menor tamaño (10).

En un metaanálisis realizado por Ricci y colabora- dores, no se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de mortalidad, morbilidad, fístula pancreática postoperatoria, reoperación y proporción de pacien- tes en quienes se administró quimioterapia adyu- vante entre la pancreatomectomía distal laparoscópica y abierta y como en otros estudios, el tiempo quirúr- gico fue mayor para el abordaje laparoscópico, mien- tras que la pérdida sanguínea estimada y la estancia hospitalaria fueron menores, concluyendo que esta técnica es segura y no compromete los resultados oncológicos finales (19).

Strasberg, por su parte ha reportado resultados oncológicos favorables con la técnica RAMPS, ob- teniendo márgenes negativos hasta en 91% de los pacientes, con un promedio de supervivencia de 21 meses y supervivencia a 5 años de 26% (11).

A pesar de la falta de ensayos clínicos contro- lados que comparen ambas técnicas, la evidencia actual sustenta que la pancreatomectomía distal lapa- roscópica es una técnica segura y reproducible en pacientes seleccionados para el manejo de las neo- plasias tanto benignas como malignas del cuerpo y la cola del páncreas. El consenso actual indica que la única contraindicación para realizar este abordaje es la invasión vascular y/o al menos de 1 órgano (10).

PANCREATODUODENECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

En un informe de los Estados Unidos que analiza las pancreatoduodenectomías realizadas entre 2010 y 2011, encontraron que solo 9% fueron realizadas por laparoscopia, con una tasa de mortalidad de hasta el 7.5%, probablemente en relación a que un alto número de procedimientos fueron realizados en centros con bajo volumen y experiencia (20).

La indicación más frecuente es la presencia de un carcinoma periampular (adenocarcinoma ductal

de la cabeza del páncreas o carcinoma del ámpula de Vater), así como tumores neuroendocrinos en la cabeza del páncreas y/o periampulares, compli- caciones asociadas a pancreatitis crónica, tumores quísticos, IPMN y otros en menor proporción.

La única contraindicación absoluta es la presencia de una comorbilidad médica que contraindique el abordaje laparoscópico y algunas de las contrain- dicaciones relativas son la presencia de tumores mayores a 3 cm, obesidad concomitante, pancrea- titis crónica concomitante, conducto pancreático principal menor a 2 mm de diámetro, antecedente de intervenciones quirúrgicas abdominales que imposibiliten el procedimiento, antecedente de radio- terapia neoadyuvante e invasión vascular o tumores con potencial limítrofe de reseccabilidad. Aunque vale la pena señalar que varios autores han informa- do reconstrucciones vasculares mayores mediante abordajes de invasión mínima (21, 22). La tasa pro- medio de conversión es de 7.1% con un rango de (0 a 24.1%). Una forma propuesta para simplificar el procedimiento es la realización de un abordaje mix- to, en el cual se realiza la disección y resección vía laparoscópica y la reconstrucción de forma abierta mediante una incisión limitada (23).

Con base a diversas series de casos y estudios retrospectivos se ha observado que la pancreato- duodenectomía laparoscópica y robótica se aso- cian a un mayor tiempo operatorio, sin diferencia en cuanto a las complicaciones perioperatorias, como fístula pancreática, retraso en el vaciamiento gástrico, hemorragia postoperatoria, reoperación, readmisión y mortalidad asociada. Asimismo, tanto el sangrado transoperatorio como la estancia hospi- talaria son menores en los pacientes con abordaje laparoscópico (23).

En cuanto a los aspectos oncológicos los resul- tados han sido similares e incluso favorecen el abor- daje laparoscópico, en cuanto al número de ganglios reseca- dos y las resecciones R0. Sin embargo, se cree que la tendencia favorable pudiera estar en re- lación a la selección de los casos ya que en algunas series se han informado márgenes libres hasta en 100% de los pacientes, mientras que la frecuencia de márgenes libres con el abordaje abierto va de 70 a 80%. Probablemente la misma selección de casos sea responsable de que la supervivencia general y libre de enfermedad también sean superiores. La su- pervivencia media lograda con este procedimiento va de 33 a 46 meses y la supervivencia a 5 años es de 19.1% en pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas. Algunos autores han encontrado ade- más que puede iniciarse quimioterapia adyuvante de

manera más rápida (48 días vs 59 días), comparado contra el abordaje abierto, lo que pudiera asociarse también a la mejoría en la supervivencia (20, 24-29).

A pesar de la ausencia de ensayos clínicos controlados, que comparen los resultados de la pancreatoduodenectomía laparoscópica contra el abordaje abierto, cada día es mayor el número de centros y cirujanos que adquieren experiencia en este campo, por lo que la tendencia de aplicación parece que continuará en aumento.

ENUCLEACIÓN PANCREÁTICA LAPAROSCÓPICA

Una de las tendencias actuales es la preservación de tejido en las resecciones pancreáticas para tener una mejor función endocrina y exocrina residual. Dentro de estas técnicas, se encuentran la enucleación y la pancreatectomía central, siendo más compleja esta última, sin embargo con una morbilidad aceptable (30). Algunos autores que han evaluado la función pancreática posterior a diversos tipos de resección, han encontrado que la enucleación es la técnica que menos se asocia a insuficiencia endocrina y exocrina, con una prevalencia cercana a 5% y 9.9% respectivamente (31).

Desde 1996 se informó el manejo exitoso de insulinosomas mediante enucleación, con una muy baja morbilidad y estancia hospitalaria y desde entonces la frecuencia de enucleaciones laparoscópicas de tumores benignos ha ido en aumento. La técnica es mucho más compleja en los tumores localizados en la cabeza del páncreas, lo cual se traduce en una frecuencia de complicaciones mayor, que ha llegado hasta 75%, sin embargo, múltiples series demuestran su seguridad y efectividad (7, 16, 30, 32).

Probablemente la mayoría de tumores tratados por esta vía correspondan a insulinosomas, sin embargo, otras lesiones susceptibles de ser tratadas por esta vía son tumores benignos o limitrofes para malignidad, como los TNE, IPMN, tumores quísticos y casos seleccionados de metástasis de carcinoma renal de células claras (33). Las lesiones deben ser preferentemente menores de 3 cm y no deben de estar en contacto con el conducto pancreático principal, o incluso existir una distancia de entre 2 y 3 mm entre el margen tumoral y el conducto. No se recomienda enucleación de tumores de gran tamaño, que abarquen un segmento importante del tejido pancreático, lesiones multifocales, lesiones infiltrantes o sin una pseudocápsula bien definida, así como aquellas lesiones cuya resección ponga riesgo de lesión al conducto pancreático principal (34-36).

Las ventajas de la enucleación laparoscópica son múltiples, sin embargo, algunos estudios sugieren que la presencia de fístula pancreática postoperatoria es mayor en estos pacientes, cuando se compara con una resección pancreática formal (34, 37, 38).

Turrini y colaboradores en 2011 informaron una serie de 117 pacientes con diagnóstico de IPMN localizados en la cabeza del páncreas y/o proceso uncinado, en 17 de los cuales se realizó enucleación. Los autores demostraron que este grupo tuvo un menor tiempo operatorio y sangrado. La frecuencia de readmisión, tiempo de estancia hospitalaria y morbimortalidad fueron similares, por lo que sugieren que se puede realizar enucleación de IPMN en pacientes seleccionados, siempre y cuando estos sean de rama accesoria (39).

NECROSECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

La necrosis pancreática infectada es la complicación con mayor morbimortalidad de la pancreatitis aguda y se presenta en 5% a 12% de los pacientes con pancreatitis aguda (40, 41). Hasta hace dos décadas el tratamiento quirúrgico de la necrosis pancreática infectada se realizaba de forma abierta, incluyendo múltiples procedimientos como el empaquetamiento, lavados y exploraciones seriadas o el lavado continuo cerrado, teniendo una mortalidad asociada de 25 a 40% (42, 43). Sin embargo, como en otras patologías, el abordaje laparoscópico se ha implementado y popularizando cada vez más. Una de las principales ventajas que supone este abordaje es una limitada respuesta sistémica agregada, a la ya presente, con lo que se disminuye el riesgo de una nueva falla orgánica posoperatoria, además de menor riesgo de complicaciones respiratorias e infecciosas y en algunas técnicas evitar la entrada a cavidad abdominal, además de tener una mortalidad asociada de 2.5% (42, 44).

Existen principalmente 4 técnicas de necrosectomía por mínima invasión, en las que se incluyen la necrosectomía percutánea, endoscópica, laparoscópica con abordaje transperitoneal y laparoscópica con abordaje retroperitoneal (VARD, por sus siglas en inglés), teniendo estas una efectividad cercana al 80-85% (41, 43).

Hoy en día el manejo invasivo de la necrosis pancreática únicamente está indicado en aquellos pacientes con datos de infección asociada que presentan un deterioro clínico pese a tener el manejo médico indicado, cuando existe una complicación abdominal importante como es el síndrome compartimental abdominal, sangrado agudo,

obstrucción intestinal debido a efecto de masa, incluso cuando no existiera sospecha franca de infección. Sin embargo, estos procedimientos deben retrasarse el mayor tiempo posible, siendo lo más recomendable al menos 4 semanas y seguir un manejo “escalonado” o “step-up approach”, que consiste en un drenaje percutáneo de forma inicial y posteriormente un abordaje de mínima invasión, ya que se ha asociado a una menor morbi-mortalidad (45).

En 1996 Baron describió el primer drenaje endoscópico exitoso, realizando una cistogastrostomía (46) y en el mismo año Gagner fue el primero en describir la necrosectomía laparoscópica, incluyendo la necrosectomía retrocólica, por retroperitoneoscopia y transgástrica (47). Carter y colaboradores describieron en el 2000 la necrosectomía percutánea guiada por tomografía, empleando un catéter cola de cochino de 8F, con la posterior dilatación hasta 30F, con lo que fue posible realizar la necrosectomía con el uso de un cistoscopio. En el mismo reporte, describieron el drenaje endoscópico a través del trayecto fistuloso creado previamente, empleando un endoscopio rígido o flexible (42).

El abordaje retroperitoneal o VARD tiene una efectividad cercana al 80%, por lo que al menos el 20% de los pacientes requieren un segundo lavado abierto. Algunas de las complicaciones que se pueden presentar en este abordaje son la lesión visceral del bazo y colon, así como la lesión de sus vasos y la presencia de una fístula pancreática (41).

En cuanto al drenaje transgástrico laparoscópico, este ha sido empleado para el drenaje de colecciones crónicas principalmente. Sin embargo, existen algunas series donde se ha reportado su uso para la necrosectomía pancreática infectada de forma temprana. Una de las principales ventajas es que tiene una mayor tasa de efectividad que el abordaje retroperitoneal, además de que se puede realizar la colecistectomía de forma concomitante en aquellos casos de etiología biliar, además de tener una menor tasa de complicaciones, comparado con la necrosectomía abierta (29% vs 40-95%) (48). Su principal desventaja es la comunicación que se genera entre la cavidad intraabdominal y el retroperitoneo, aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas en los 2 espacios (41).

REFERENCIAS

1. Stauffer JA, Asbun HJ. Minimally invasive pancreatic surgery. *Semin Oncol*, 2015; 42: 123-33.
2. Bassi C, Andrianello S. Identifying key outcome metrics in pancreatic surgery, and how to optimally achieve them. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 178-181.
3. Carter JJ, Whelan RL. The immunologic consequences of laparoscopy in oncology. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10: 655-77.
4. Magge D, Zureikat A, Hogg M, Zeh HJ 3rd. Minimally invasive approaches to pancreatic surgery. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25: 273-86.
5. Soper NJ, Brunt LM, Dunnegan DL, Meininger TA. Laparoscopic distal pancreatectomy in the porcine model. *Surg Endosc* 1994; 8:57-60.
6. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 1994; 8: 408-10.
7. Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* 1996; 120: 1051-4.
8. Palanivelu C, Jani K, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Rajapandian S, Madhankumar MV. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: technique and outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 222-30.
9. Shimizu S, Tanaka M, Konomi H, Mizumoto K, Yamaguchi K. Laparoscopic pancreatic surgery: current indications and surgical results. *Surg Endosc* 2004; 18: 402-6.
10. Røsok BI, de Rooij T, van Hilst J, et al. Minimally invasive distal pancreatectomy. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 205-214.
11. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG., Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 244-9.

12. Conlon KC, de Rooij T, van Hilst J, et al. Minimally invasive pancreatic resections: cost and value perspectives. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 225-233.
13. Tran Cao HS, Lopez N, Chang DC, et al. Improved perioperative outcomes with minimally invasive distal pancreatectomy: results from a population-based analysis. *JAMA Surg* 2014; 149: 237-43.
14. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, Lidor AO, Makary MA, Wolfgang CL, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012; 255: 1048-59.
15. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008; 248: 438-46.
16. España-Gómez MN, Velázquez-Fernández D, Bezaury P, Sierra M, Pantoja JP, Herrera MF. Pancreatic insulinoma: a surgical experience. *World J Surg* 2009; 33: 1966-70.
17. Stauffer JA, Rosales-Velderrain A, Goldberg RF, Bowers SP, Asbun HJ. Comparison of open with laparoscopic distal pancreatectomy: a single institution's transition over a 7-year period. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 149-55.
18. Nakamura M, Wakabayashi G, Miyasaka Y, et al. Multicenter comparative study of laparoscopic and open distal pancreatectomy using propensity score-matching. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 731-6.
19. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 770-81.
20. Sharpe SM, Talamonti MS, Wang CE, et al., Early national experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: A comparison of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy from the national cancer data base. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 175-84.
21. Khatkov IE, Izrailov RE, Khisamov AA, Tyutyunnik PS, Fingerhut A. Superior mesenteric-portal vein resection during laparoscopic pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 2017; 31: 1488-1495.
22. Kendrick ML, Sclabas GM. Major venous resection during total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 454-8.
23. Kendrick ML, van Hilst J, Boggi U, et al., Minimally invasive pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 215-224.
24. Dokmak S, Ftériche FS, Aussilhou B. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy should not be routine for resection of periampullary tumors. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 831-8.
25. Gooiker GA, van Gijn W, Wouters MW, et al. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg* 2011; 98: 485-94.
26. Boggi U, Amorese G, Vistoli F, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a systematic literature review. *Surg Endosc* 2015; 29: 9-23.
27. Coppola A, Stauffer JA2, Asbun HJ. Laparoscopic pancreatoduodenectomy: current status and future directions. *Updates Surg* 2016; 68: 217-224.
28. Stauffer JA, Coppola A, Villacreses D, et al. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: long-term results at a single institution. *Surg Endosc* 2017; 31: 2233-2241.
29. Croome KP, Farnell MB, Que FG, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches? *Ann Surg* 2014; 260: 633-8.
30. Chan C, Podgaetz E, Torres-Villalobos G, Anthón FJ, Herrera MF. Central pancreatectomy as an indication for various benign pancreatic tumors. *Am Surg* 2004. 70: 304-6.
31. Iacono C, Verlato G, Ruzzenente A, et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2013; 100: 873-85.
32. Song KB, Kim SC2, Hwang DW, et al. Enucleation for benign or low-grade malignant lesions of the pancreas: Single-center experience with 65 consecutive patients. *Surgery* 2015; 158:1203-10.
33. Shi Y, Peng C, Shen B, et al., Pancreatic enucleation using the da Vinci robotic surgical system: a report of 26 cases. *Int J Med Robot* 2016; 12: 751-757.

34. Fernández-Cruz L, Molina V, Vallejos R, Jiménez Chavarria E, López-Boado MA, Ferrer J. Outcome after laparoscopic enucleation for non-functional neuroendocrine pancreatic tumours. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 171-6.
35. Crippa S, Boninsegna L, Partelli S, Falconi M. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 782-7.
36. D Dedieu A, Rault A, Collet D, Masson B, Sa Cunha A. Laparoscopic enucleation of pancreatic neoplasm. *Surg Endosc* 2011; 25: 572-6.
37. Fernández-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendón H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg*, 2008; 32: 904-17.
38. Su AP, Ke NW, Zhang Y, et al. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2014; 186: 126-34.
39. Turrini O, Schmidt CM, Pitt HA, et al. Side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreatic head/uncinate: resection or enucleation? *HPB (Oxford)*, 2011; 13: 126-31.
40. Allardyce DB. Incidence of necrotizing pancreatitis and factors related to mortality. *Am J Surg* 1987; 154: 295-9.
41. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13412-23.
42. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000; 232: 175-80.
43. Alsfasser G, Hermeneit S, Rau BM, Klar E. Minimally invasive surgery for pancreatic disease - Current status. *Dig Surg* 2016; 33: 276-83.
44. Horvath K, Freeny P, Escallon J, et al. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch Surg* 2010; 145: 817-25.
45. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1491-502.
46. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1996; 111: 755-64.
47. Gagner M. Laparoscopic treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Semin Laparosc Surg* 1996; 3: 21-28.
48. Worhunsky DJ, Qadan M1, Dua MM, et al., Laparoscopic transgastric necrosectomy for the management of pancreatic necrosis. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 735-43.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes es contraindicación absoluta para realizar una pancreatometomía laparoscópica?
 - a. La presencia de adherencias importantes por antecedentes quirúrgicos.
 - b. La presencia de un conducto pancreático principal menor a 5 mm.
 - c. La presencia de tumores neuroendocrinos multifocales.
 - d. La presencia de una comorbilidad médica que impida el abordaje laparoscópico.
 - e. La presencia de necrosis pancreática infectada.

Respuesta correcta: Inciso d. La presencia de una comorbilidad médica que impida el abordaje laparoscópico.

2. ¿Cuál de las siguientes es una contraindicación relativa para realizar un abordaje laparoscópico?
 - a. La presencia de un pseudoquiste pancreático menor a 10 cm.
 - b. La presencia de tumores neuroendocrinos multifocales en la cola del páncreas.
 - c. La presencia de un conducto pancreático principal mayor a 3 mm.
 - d. La evidencia de pancreatitis crónica.
 - e. El antecedente de radioterapia neoadyuvante en carcinoma periampular con tumores limítrofes para su reseccabilidad.

Respuesta correcta: Inciso d. La evidencia de pancreatitis crónica.

3. ¿Cuál es una ventaja significativa de la pancreatometomía distal laparoscópica con respecto al abordaje abierto?
 - a. Menor tasa de infección de herida quirúrgica.
 - b. Menor tasa de fístula pancreática perioperatoria.
 - c. Menor tasa de reintervención quirúrgica.
 - d. Inicio más temprano de quimioterapia adyuvante en adenocarcinoma de cuerpo y cola de páncreas.
 - e. Menor tasa de abscesos intraabdominales.

Respuesta correcta: Inciso a. Menor tasa de infección de herida quirúrgica.

4. De acuerdo al manejo escalonado de la necrosis pancreática infectada posterior a una pancreatitis aguda grave ¿Cuándo es el mejor momento para intervenir quirúrgicamente a un paciente?
 - a. En cuanto se realice el diagnóstico.
 - b. Una vez que el paciente ya no presente dolor.
 - c. Por lo menos 4 semanas después de haberse iniciado el cuadro o en presencia de una complicación como perforación intestinal.
 - d. A las 2 semanas de haberse iniciado el cuadro o en aquellos pacientes que no se pueda realizar un drenaje percutáneo.
 - e. Únicamente en pacientes estables.

Respuesta correcta: Inciso c. Por lo menos 4 semanas después de haberse iniciado el cuadro o en presencia de una complicación como perforación intestinal.

Epidemiología, factores de riesgo y diagnóstico del hígado graso no alcohólico

Dr. Heriberto Rodríguez Hernández¹, Dra. Sofía Rodríguez Jacobo²

¹Facultad de Medicina y Nutrición. Universidad Juárez del Estado de Durango
Durango, Durango

²Hospital Zambrano. Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey
Residente de Medicina Interna. Programa Multicéntrico de Residencias Médicas, TecSalud/SSNL
Monterrey, Nuevo León

PUNTOS CLAVE

- El desarrollo de hígado graso debe tener relación con factores genéticos o de la dieta.
- La frecuencia de hígado graso ha aumentado en los últimos años, lo que dará como consecuencia un aumento en la frecuencia de hepatopatía crónica.
- La edad, obesidad, diabetes mellitus e hipertrigliceridemia son los principales factores de riesgo para el desarrollo de hígado graso.
- Identificar el estado del paciente, sólo presencia de esteatosis o cambios por inflamación, ya que la primera fase es reversible y la segunda es progresiva a la cronicidad.
- El diagnóstico se basa en la determinación de marcadores de inflamación como elevación de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasas (ALT) y gamma glutamiltransferasa (GGT), así como estudios de ultrasonido y el que más sensibilidad presenta es la elastografía por resonancia magnética.

INTRODUCCIÓN

El exceso en el consumo calórico es un problema mundial que explica la epidemia global de la obesidad. En un análisis reciente, la Organización Mundial de la Salud refiere que la obesidad ha aumentado al doble sus cifras desde 1980. Se calcula que 39% de la población mundial tiene sobrepeso y 600 millones (13%) obesidad. Esto ha condicionado un aumento en el desarrollo de enfermedades crónicas: prácticamente, el exceso de calorías mata más gente que la desnutrición (1). El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad crónica y progresiva, cuya frecuencia puede ser mayor a 30%, y sus complicaciones a largo plazo son importantes. Ac-

tualmente, el HGNA forma parte del síndrome metabólico y su historia natural se conoce cada vez mejor, ya que puede progresar de hígado graso a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis, cirrosis hepática, hipertensión portal y carcinoma hepatocelular; constituyendo hoy en día la tercera causa de trasplante hepático a nivel mundial. El HGNA se define como el desarrollo de esteatosis hepática sin la presencia de otras etiologías como la ingestión de alcohol, hepatitis viral B o C, consumo de fármacos como amiodarona o tamoxifen; presencia de hepatitis autoinmune, hemocromatosis o enfermedad de Wilson. El diagnóstico de HGNA requiere no consumir más de 20 gr de alcohol al día en la mujer y 30 gr en el hombre, o también por el número de bebidas por semana de 14 a 21, respectivamente (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de HGNA a nivel mundial se ha reportado en el rango de 10% a 30%, y la mayoría de los pacientes presenta factores de riesgo como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DT2), hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, los que también pueden ser factores para enfermedad cardiovascular (3). En México, Rodríguez et al. (4) reportaron una prevalencia de HGNA de 36% en mujeres obesas, y los factores de riesgo más frecuentes fueron DT2, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial; mientras que en un metanálisis realizado por Younossi et al. (5), en donde se incluyeron 86 estudios de 22 países y con un total de 8'515,431 pacientes, en los cuales demostraron una prevalencia de HGNA de 25.2% (IC 95% 22.1-28.6), mayor en América del Sur (31%), en Israel, Turquía e Irán 32%; y una menor frecuencia en África (14%). Además, observaron ma-

yor prevalencia de EHNA en pacientes mayores de 65 años. En la Unión Europea se ha documentado una prevalencia de 33% con variación entre los países, ya que en el Reino Unido es de 46.2% en pacientes diabéticos, en Alemania de 30%, en Italia 26% y en España 25.8% sólo en adultos (6). La incidencia es variable, entre 10% y 52% y el tiempo de progresión de estos pacientes a cirrosis hepática depende sólo de si tienen esteatosis o esteatohepatitis, ya que puede variar de 57 a 28 años, respectivamente (7). Por otra parte, el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma es de 2.4% a 12.8%, aunque existen muchos factores implicados, quizá edad avanzada y las comorbilidades que influyen en su desarrollo (8).

FACTORES DE RIESGO

Edad. Se ha demostrado que la prevalencia del (HGNA) es más frecuente en el hombre de hasta 31% y que no se modifica con la edad, mientras que en la mujer se presenta en 16%, aumenta con la edad y su frecuencia es mayor durante la etapa postmenopáusica (9, 10). La edad de presentación en mujeres es de 51 ± 7.7 años y en el hombre de 47.9 ± 8.4 años. Se ha concluido que la edad sí puede ser un factor predisponente para el desarrollo de HGNA (9). Yang et al. (11) mencionan que la prevalencia de HGNA y EHNA es de 46% y 12.2%, respectivamente; y que factores de riesgo como la edad, DT2 y obesidad están asociados a fibrosis hepática severa. Por lo general, las mujeres postmenopáusicas acumulan varios factores de riesgo como grasa visceral, hiperlipidemia y resistencia a la insulina que favorecen el desarrollo de HGNA y que están relacionados con la disminución en los niveles de estrógenos, los cuales durante su etapa reproductiva pueden actuar como un factor protector para el desarrollo de hígado graso (9, 11). Una pequeña proporción (7%) de los pacientes sin obesidad puede cursar con HGNA y su comportamiento clínico puede ser diferente: más frecuente en la mujer, a edad más temprana y con niveles de enzimas hepáticas normales. Sin embargo, la hepatopatía puede ser progresiva y cursar con las complicaciones en forma semejante al paciente con obesidad (12).

Obesidad. De entre los principales factores de riesgo observados, la obesidad se presenta en 51.3% (IC 95%: 41.4-61.2), seguido de DT2 en 22.5% (IC 95% 17.92-27.89). Las comorbilidades más frecuentes en la obesidad como la hipertensión arterial, DT2, apnea del sueño, síndrome de ovario poliquístico y otras alteraciones de tipo endocrinológico, pueden aumentar la prevalencia del HGNA y empeorar el

pronóstico de la enfermedad (5, 12). La obesidad es considerada como un factor de riesgo que favorece un estado inflamatorio crónico persistente; asociado a DT2, hipertensión, enfermedad cardiovascular, cáncer y otras enfermedades. La prevalencia de HGNA asociado a obesidad puede ser muy alta, como de 90%-95% y ser un poco mayor a 70% en pacientes diabéticos. Los pacientes con obesidad e HGNA pueden tener elevación de enzimas como la alanino aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) y la disminución de peso puede favorecer la reducción en estos niveles (13). Dentro de la patogénesis del HGNA existen varios factores como exceso nutricional, alteraciones metabólicas, microbianas y factores genéticos. La esteatosis hepática resulta de una sobrecarga calórica y la acumulación ectópica de triglicéridos, lo que contribuye a lipotoxicidad hepática. Los pacientes con esteatosis hepática tienen riesgo de desarrollar fibrosis y cirrosis. Asimismo, 20% de los pacientes con EHNA y menos de 5% con esteatosis aislada desarrollan cirrosis. La edad, el grado de inflamación y el estado de fibrosis al momento del diagnóstico aumentan el riesgo de fibrosis. Se ha demostrado que los pacientes con obesidad, sometidos a tratamiento que favorecen pérdida de peso mayor a 5% mejoran la inflamación y la fibrosis (14).

Diabetes mellitus. El HGNA es la causa más común de enfermedad hepática crónica en países occidentales, lo que se ha relacionado a un aumento en las tasas de DT2 y obesidad en la población adulta y en los niños (15). Componentes del síndrome metabólico, particularmente DT2 y obesidad, son factores de riesgo para el desarrollo de EHNA. La edad, el grado de inflamación y de fibrosis pueden favorecer la progresión de fibrosis (cirrosis). La resistencia a la insulina puede ser a nivel hepático y muscular (periférica). Ésta última, es definida como el efecto menor de la insulina para la disponibilidad de la glucosa al músculo, provocando hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatoria, lo que favorece una lipogénesis *de novo* (LDN) a nivel hepático. La LDN normal en hígado es de 5%, en los pacientes con HGNA y alteraciones metabólicas la LDN aumenta a 26% (14). El significado clínico de la resistencia a la insulina parece funcionar como un mecanismo de daño hepático. La determinación de resistencia a la insulina hepática y periférica, así como la sensibilidad a la insulina desempeñan un papel importante en pacientes con obesidad y diabetes, así como para el riesgo de desarrollo de HGNA (16). La prevalencia de DT2 en HGNA y EHNA se reporta en 22.5% (IC 95% 17.9-27.9) y 43.6% (IC 95% 30.3-58), respectivamente

(6). Los pacientes con DT2 tienen una mayor predisposición a desarrollar fibrosis hepática, medida mediante elastografía con más de 8 kilopascales (kPa), asociado a otros parámetros como edad mayor a 65 años con OR 2.4 (IC 95% 1.72-3.36), elevación de ALT (OR 1.24, IC 95% 1.12-1.38), tabaquismo (OR 1.77, IC95% 1.16-2.70), diabetes y esteatosis (OR 5.20, IC 95% 3.01-8.98), así como la presencia de virus de la hepatitis B y C (OR 5.38, IC 95% 3.01-8.98). La fibrosis (mayor rigidez hepática) se presentó en 5.6% de los pacientes y se asoció fuertemente a esteatosis y DT2 (17).

Hiperlipidemia. La relación de la hiperlipidemia y el desarrollo de HGNA en pacientes con obesidad se ha asociado en forma importante. La prevalencia de hiperlipidemia en pacientes con HGNA y EHNA ha sido de 69.1% y 72.1%, respectivamente (6).

Disbiosis intestinal. La composición de la microbiota intestinal depende de muchos factores como la vía del parto (vaginal o por cesárea), la alimentación al seno materno, la dieta, el uso de inhibidores de bomba de protones, de antiinflamatorios no esteroideos, de laxantes y de antibióticos que pueden modificar la microbiota. Cambios en la microbiota se han observado en pacientes con obesidad y DT2. La microbiota provee 10% de la energía vía la fermentación de componentes de la dieta. La digestión de la fibra en el colon produce ácidos grasos de cadena corta, principalmente acetato, propionato y butirato. Este último sirve de energía a los colonocitos, mientras que el butirato sirve de apoyo a los colonocitos, mientras que el propionato y acetato sirven para apoyo calórico al hígado (18).

Cambios en la microbiota condicionan alteraciones metabólicas y se considera disbiosis, lo que se ha demostrado en pacientes con obesidad, síndrome metabólico, DT2 y enfermedad cardiovascular. En los pacientes con HGNA se ha documentado disbiosis intestinal, aunque sin poder determinar la severidad de ésta en la progresión del daño hepático. Las modificaciones de la microbiota pueden favorecer el desarrollo de EHNA y fibrosis en pacientes con HGNA, ya que el predominio de *Bacteroides* se asocia con EHNA y la variedad *Ruminococcus* con fibrosis (19).

PACIENTES DELGADOS

El desarrollo de HGNA por lo general se presenta en pacientes con obesidad y DT2, mientras que los pacientes delgados pudieran contar con un comportamiento clínico diferente, sin alteraciones metabólicas o frecuencias muy bajas, por lo general la

mayoría tiene hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina, y sólo una minoría tiene manifestaciones de síndrome metabólico (20).

En un estudio realizado, Leung et al. (21) estudiaron pacientes obesos, y el grupo no obeso correspondió a 23.5%, el 70% de los pacientes presentó síndrome metabólico comparado con 43% de los no obesos, y los que presentaron HGNA tuvieron menos esteatosis y menor fibrosis, aunque con un grado similar de inflamación lobulillar. Una proporción similar de pacientes obesos y no obesos tuvieron EHNA, 51.9 versus 43.5 por ciento.

DIAGNÓSTICO

El HGNA es considerado como una enfermedad benigna, mientras que la EHNA puede progresar a cirrosis y a hepatocarcinoma. Su prevalencia depende del método de diagnóstico utilizado. En estudios en los que el diagnóstico se hizo por ultrasonido, varía de 17% a 46%, según la población estudiada. El diagnóstico de EHNA por ultrasonido puede demostrar una prevalencia de 46%, mientras que histológicamente el grado de inflamación o EHNA puede ser de 12.2%. En otros estudios, se ha utilizado elastografía por resonancia magnética (ERM) y la prevalencia de HGNA en la población general ha sido de 31%. Por otra parte, determinar prevalencia utilizando marcadores de inflamación como aminotransferasas sin métodos de imagen o estudios histológicos varía de 7% a 11%, aunque hay que considerar que una buena parte de los pacientes con HGNA puede tener aminotransferasas normales (22). Las pruebas no invasivas como variables bioquímicas, técnicas de imagen y evaluación de la rigidez hepática son utilizadas actualmente, así como las pruebas genéticas y las que determinan el fenotipo diagnóstico de los pacientes con HGNA y EHNA, que son de mucha utilidad y con las que se obtienen muy buenos resultados (23). Existen varios estudios en donde se ha demostrado la utilidad de la ERM para diagnóstico de esteatosis y fibrosis, y se ha demostrado que los pacientes con DT2 desarrollan una mayor rigidez hepática (17, 24).

CONCLUSIONES

El HGNA es un problema que va en aumento desde hace varios años. Su prevalencia es mayor, particularmente porque los factores de riesgo son múltiples y favorecen a la progresión de la enfermedad y al desarrollo de EHNA. El HGNA es una patología benigna, que se caracteriza por un proceso inflama-

torio, que conlleva a la progresión y desarrollo de cirrosis y complicaciones, así como al desarrollo de hepatocarcinoma a largo plazo. El HGNA se asocia principalmente a obesidad, DT2 e hiperlipidemia y pudiéramos pensar que el control de estos factores permitiría regresión de la enfermedad. No obstante, en los pacientes delgados con complicaciones metabólicas, la evolución natural de HGNA a EHNA puede

ser similar a los pacientes con obesidad. Un diagnóstico temprano utilizando los diferentes métodos de diagnóstico, desde los métodos bioquímicos hasta la ERM, pudieran determinar grados de esteatosis y fibrosis leve o avanzada para establecer medidas que permitan mejorar su estado de inflamación y detener su progresión.

REFERENCIAS

1. Rinella M, Charlton M. The globalization of non-alcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on World Health. *Hepatology* 2016;64:19-22.
2. Li Z, Xue J, Chen P, Chen L, Yan S, Liu L. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:42-51.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
4. Rodríguez-Hernández H, Cervantes-Huerta M, González JL, Márquez-Ramírez MD, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic obese women. *Ann Hepatol* 2010;9:144-149.
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assesment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
6. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017;37:81-84.
7. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver versus nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54.
8. White DI, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1342-1348.
9. Hamaguchi M, Kojima T, Ohbora A, Takeda N, Fukui M, Kato T. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *W J Gastroenterol* 2012;18:237-243.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
11. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, Suzuki A. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014;59:1406-1414.
12. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
13. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: Epidemiology, risk factors and markers of inflammation. *Int J Endocrinol* 2013;678159:1-11.
14. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal complications of obesity. *Gastroenterology* 2017;152:1656-1670.
15. Geiss LS, Wang J, Cheng YL et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980-2012. *JAMA* 2014;312:1218-1226.
16. Rosso Ch, Mezzabotta L, Gaggini M et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016;63:107-116.
17. Koehler E, Plompen EPC, Schouten JN et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology* 2016;63:138-147.

18. Bouter KE, van Realte DH, Groen AK, Nieuwdrop M. Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction. *Gastroenterology* 2017;152:1671-1678.
19. Boursier J, Mueller O, Barret M et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016;63:764-775.
20. Wei JL, Leung JC, Loong TC et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: A population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1306-1314.
21. Leung JC, Loong TC, Wei JL et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology* 2017;65:54-64.
22. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J et al. The diagnosis and management no non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-1609.
23. Lonardo A, Targher G. NAFLD: Is there anything new under the sun. *Int J Mol Sci* 2017;18:1-12.
24. Bernal-Reyes R. Novedades en hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82(supl 1):1-3.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Por qué se elevan los niveles de ALT en suero de pacientes con hígado graso?
 - a. Se elevan sólo en algunos pacientes
 - b. Se elevan en pacientes con resistencia a la insulina y acumulación de triglicéridos, y con niveles bajos de adiponectina
 - c. Sólo se elevan en pacientes con sobrepeso y fibrosis hepática
 - d. La elevación de ALT tiene un mal pronóstico
 - e. Las cifras elevadas de ALT carecen de significado clínico

Respuesta correcta: Inciso b. Se elevan en pacientes con resistencia a la insulina y acumulación de triglicéridos, y con niveles bajos de adiponectina

Comentario: es importante determinar la presencia de inflamación, ya que la elevación de marcadores como ALT indican inflamación tisular, que es favorecida por cambios hormonales y desarrollo de resistencia a la insulina. Dichos cambios suceden posterior a la elevación en los niveles de leptina por el tejido adiposo y disminución en la adiponectina que tiene una función antiinflamatoria.

Referencia: Rosso Ch, Mezzabotta L, Gaggini M et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016;63:107-116.

2. Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y niveles elevados de ALT...
 - a. Tienen mal pronóstico a corto plazo

- b. Por lo general se asocia a diabetes mellitus
- c. Tienen mayor resistencia a la insulina y niveles más altos de triglicéridos
- d. Sólo se presenta en pacientes con peso normal
- e. Su espectro clínico puede ser variable

Respuesta correcta: Inciso c. Tienen mayor resistencia a la insulina y niveles más altos de triglicéridos

Comentario: muchos pacientes con hígado graso tienen elevación de aminotransferasas, que no sólo expresa cambios inflamatorios, sino también cambios hormonales como lo es la resistencia a la insulina, cuyo factor desencadenante es la elevación en los niveles de leptina y disminución de adiponectina. Estos cambios pueden condicionar una mayor lipogénesis, lo que explica una mayor elevación de triglicéridos.

Referencia: Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernacki D, Suman A, Weber M, Cusi K. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015;61:153-160.

3. ¿Cuál es el significado clínico de la elevación de gamma glutamiltransferasa (GGT) en pacientes con hígado graso?
 - a. En pocas ocasiones se elevan sus cifras
 - b. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes con alcoholismo

- c. Se eleva frecuentemente y puede ser un marcador de alta mortalidad
- d. Suele estar más elevada en pacientes con insuficiencia hepática
- e. Se acompaña de elevación de ferritina en más de 50% de los pacientes

Respuesta correcta: Inciso c. Se eleva frecuentemente y puede ser un marcador de alta mortalidad

Comentario: la elevación persistente de marcadores de inflamación en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica refleja el grado de actividad inflamatoria y, por otra parte, la persistencia del grado inflamatorio predice progresión de la enfermedad a estadios avanzados y complicaciones típicas del paciente con hepatopatía crónica.

Referencia: Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: The diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:525-540.

4. ¿Cuál es el comportamiento del paciente delgado con hígado graso?
- a. El desarrollo de inflamación es semejante al paciente con obesidad, pero desarrollan mayor rigidez hepática
 - b. Hay un mayor grado de inflamación hepática
 - c. No desarrollan inflamación
 - d. Se comportan en forma semejante pacientes delgados y obesos
 - e. Tienen una mayor morbilidad y mortalidad

Respuesta correcta: Inciso a. El desarrollo de inflamación es semejante al paciente con obesidad, pero desarrollan mayor rigidez hepática

Comentario: los marcadores de inflamación son métodos de diagnóstico accesibles, deben ser tomados en cuenta, ya que la persistencia en su elevación condiciona mayor severidad y puede determinar un mal pronóstico. Por otra parte, pacientes delgados con hipertrigliceridemia pueden tener grados de inflamación semejante al paciente con obesidad aunque con mayor grado de fibrosis, como se ha confirmado.

Referencias: Bernal-Reyes R. Novedades en hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82(supl 1):1-3.

Lonardo A, Targher G. NAFLD: Is there anything new under the sun. *Int J Mol Sci* 2017;18:1-12.

Papel de la microbiota y la disbiosis en la hepatopatía grasa no alcohólica

Dr. Raúl Bernal Reyes

Sociedad Española de Beneficencia
Pachuca, Hidalgo

PUNTOS CLAVE

- La relación entre la microbiota intestinal y su hospedero es de tipo simbiótica.
- La microbiota tiene sus propias funciones e interactúa estrechamente con el hospedero.
- La disfunción de la microbiota se conoce como disbiosis.
- La disbiosis puede provocar aumento en la producción y absorción de energía, incrementar los depósitos de grasa en el hígado y facilitar el paso de enterotoxinas al hígado.
- En el hígado, la esteatosis induce una respuesta inflamatoria, que puede agravarse por la respuesta inmune a las enterotoxinas provenientes de la circulación portal.

En años recientes, se han revelado muchos conocimientos de la microbiota del tracto gastrointestinal, antes llamada *flora intestinal*; se sabe ahora que su composición y funcionamiento son muy complejos y la relación entre ésta y su hospedero es de tipo simbiótica. A decir verdad, la microbiota intestinal se comporta casi como un órgano más del ser humano, interviene en la homeostasis y puede participar en la fisiopatología de varias enfermedades, está compuesta de una enorme cantidad de microorganismos, entre los que destacan bacterias, virus y hongos, cuyo contenido genético supera en 150 veces los genes del propio hospedero.

A partir del nacimiento, el ser humano entra en contacto con el medio ambiente y en ese momento empieza a conformar su propia microbiota. Algunos factores como la vía de nacimiento (parto natural o cesárea), alimentación al seno materno, lugar de residencia o uso de antibióticos son determinantes para que se integre la microbiota propia de cada ser humano; los efectos de una u otra condición pueden

determinar el desarrollo a *posteriori* de múltiples enfermedades.

Si bien es cierto que durante los primeros dos años de vida su diversidad es limitada, es a partir del tercer año que la microbiota se diversifica, así aumenta su complejidad y se hace mucho más parecida a la microbiota de los adultos. Este mayor grado de complejidad permite que la microbiota se comporte, entonces, casi como un órgano independiente capaz de realizar sus propias funciones, algunas de las cuales comparte con el hospedero. De particular interés son algunas funciones de tipo digestivo que originalmente no son propias del ser humano, por ejemplo, la síntesis de algunas vitaminas o el metabolismo de algunos compuestos alimenticios que nutren al hospedero (1).

Los beneficios de esta simbiosis son muchos, de manera muy directa intervienen además de la microbiota, el propio intestino y el hígado, y a este intercambio constante se le ha denominado eje microbiota-intestino-hígado, el cual opera de manera eficiente debido a la integridad de la mucosa intestinal y su adecuada función inmunológica. Se suman algunas funciones neuroendocrinas y otras complejas funciones del metabolismo hepático.

Esta estrecha interacción del eje microbiota-intestino-hígado implica una compleja interacción metabólica, inmunológica y neurohumoral y en los últimos años se ha acumulado importante evidencia que apoya la hipótesis de que son varios los mecanismos por los cuales la microbiota puede contribuir a la aparición de algunas enfermedades hepáticas, en particular el hígado graso no alcohólico.

Cuando por alguna razón se altera el funcionamiento de este eje microbiota-intestino-hígado, se dice que ha ocurrido una disbiosis, y en estas

condiciones, el hígado se ve expuesto a múltiples agentes nocivos provenientes de la circulación portal, los cuales inicialmente pueden inducir inflamación tisular y una respuesta inmune que, de no corregirse con oportunidad, exponen al tejido hepático a un daño mayor como la fibrosis y hasta al desarrollo de neoplasias malignas.

Cuando ocurre la disbiosis, el hígado es el órgano más expuesto debido a que a través de la circulación portal recibe directamente el flujo proveniente del intestino, el cual representa 70% de su aporte sanguíneo.

La microbiota intestinal tiene una activa participación en el metabolismo energético y consecuentemente en el estado nutricional del hospedero; se calcula que hasta 15% de la energía que se produce en el organismo podría estar siendo generada a partir de las acciones metabólicas de la microbiota en la luz intestinal; un ejemplo de esto es el poder de la microbiota para digerir algunos azúcares vegetales que son transformados en ácidos grasos de cadena corta y los cuales de forma natural el hospedero sería incapaz de digerir (2).

En un trabajo clásico se demostró la importancia del papel que desempeña la microbiota intestinal cuando ésta se trasplantó de ratones obesos a ratones no obesos y se observó pocas semanas después que los ratones trasplantados habían desarrollado obesidad de igual forma que los donadores (3).

La disbiosis puede detonar el daño hepatocelular de diferentes maneras, una de las vías iniciales es la gran capacidad que tiene la microbiota intestinal para absorber monosacáridos de la luz intestinal, este hecho promueve la llegada de un mayor aporte de azúcares al hepatocito, lo cual se traduce en un aumento de la lipogénesis y el consecuente incremento de los depósitos de grasa a nivel intracelular, lo que se conoce como esteatosis hepática.

Otra función no menos importante es la desconjugación de ácidos biliares que son necesarios para la absorción de vitaminas liposolubles y grasas en general. Además, los ácidos biliares actúan como ligandos del receptor farnesoide X (FXR) cuya activación provoca la supresión de la enzima que sintetiza los ácidos biliares a partir del colesterol. Los ácidos biliares y el FXR han sido implicados en el síndrome metabólico (SM); en ratones con deficiencia de FXR se ha observado que aunque no son obesos, tampoco están protegidos contra la fibrosis; es por eso que recientemente se ha propuesto al ácido obeticólico, un agonista FXR, como alternativa terapéutica contra la inflamación y fibrosis de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (4).

El tipo de alimentación puede influir en la composición de la microbiota intestinal. Se sabe, por ejemplo, que una dieta alta en carbohidratos y grasas favorece el aumento de firmicutes y disminuye el de bacteroidetes (5), al igual que una dieta abundante en grasas saturadas favorece también un aumento en la densidad de firmicutes y disminuye la diversidad en general de la microbiota (6). Otro efecto nocivo de la dieta alta en carbohidratos y grasas saturadas es la promoción de la sobrepoblación y la facilitación de la translocación bacteriana, mecanismos que en conjunto van a promover el daño hepático mediante el desarrollo inicial de inflamación y eventualmente de fibrosis hepática (7).

Para entender mejor el papel de la microbiota en el desarrollo del daño hepático, debemos partir del concepto del SM, el cual se caracteriza por la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y/o dislipidemia. Ahora se sabe que los mecanismos mediante los cuales la disbiosis es capaz de promover la obesidad, son los mismos para la aparición de resistencia a la insulina y diabetes mellitus. Tales mecanismos se encuentran también presentes en muchos de los pacientes que tienen hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica; razón por la cual se considera que el HGNA es la expresión a nivel hepático del síndrome metabólico.

Dichos mecanismos son los siguientes:

1. Un aumento significativo del aprovechamiento de energía a partir de la dieta.
2. Un trastorno en el metabolismo de los ácidos grasos y sus depósitos en tejido adiposo e hígado.
3. Modulación de la secreción del péptido YY y de GLP-1.
4. Activación del lipopolisacárido TLR-4.

El efecto de estos mecanismos se traduce en una alteración del metabolismo de los ácidos grasos y en una significativa modificación de sus patrones de emulsificación y absorción y se incrementan los depósitos de grasa en el hígado, lo cual dispara la peroxidación de los lípidos y la activación de múltiples agentes proinflamatorios a nivel hepático, todo lo cual explica primero la aparición de la esteatosis, posteriormente de la esteatohepatitis y eventualmente el desarrollo de fibrosis (8). Así entonces, cada día se acumula más y más evidencia respecto de la relación causal que existe entre la disbiosis, el síndrome metabólico y el multicitado hígado graso no alcohólico.

Otro de los mecanismos fisiopatológicos que explican la disbiosis y aparición del hígado graso

a partir de una dieta abundante en lípidos, ocurre cuando la colina se transforma primordialmente en metilaminas hepatotóxicas que viajan por la circulación portal y al llegar al hígado promueven la esteatosis, aumentan la resistencia a la insulina e inducen la peroxidación de los lípidos, lo cual da inicio a la activación del proceso inflamatorio en el tejido hepático (8). Otros mecanismos fisiopatológicos descritos, además de la absorción de lipoproteínas tóxicas por medio de la translocación bacteriana, son algunos que directamente activan y promueven la respuesta inflamatoria, como la producción endógena de alcohol, la endotoxemia y, por supuesto, la activación directa e indirecta de múltiples citosinas y otros agentes proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α).

Sobre la producción endógena de alcohol, se ha observado que ésta es una peculiaridad sólo de algunos de los agentes que componen la microbiota, en particular de aquellos que pertenecen a la familia de las enterobacterias, entre las cuales sobresale la *Escherichia coli* que es capaz de producir y liberar etanol a partir de la fermentación de algunos alimentos (9). Este hallazgo correlaciona con el resultado de algunas investigaciones de otros autores que han confirmado el potencial efecto hepatotóxico del alcohol en pacientes con EHNA, en quienes mediante el análisis de su microbiota intestinal, se ha podido comprobar un aumento significativo de *Escherichia coli* a la vez que se ha documentado un aumento de etanol circulante en sangre. El aumento de los niveles circulantes de alcohol favorece en un primer momento el depósito de triglicéridos en el hepatocito y posteriormente estos depósitos provocarán la aparición de especies reactivas de oxígeno que por su propia naturaleza van a contribuir al desarrollo de esteatohepatitis. Por otra parte, al aumentar la producción endógena de etanol se incrementan los niveles de acetaldehído, un metabolito muy activo del alcohol que tiene, entre otras, la peculiaridad de debilitar la barrera mucosa intestinal, lo cual incrementa el daño hepático mediante la facilitación de la translocación bacteriana y la llegada de lipoproteínas potencialmente hepatotóxicas a través de la circulación portal (10).

Así entonces, a partir de la disbiosis pueden ocurrir alteraciones metabólicas similares a las que se observan en el paciente con alcoholismo activo, lo cual podría explicar en parte la similitud del daño que ocurre a nivel hepático entre los pacientes con esteatohepatitis alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica.

Uno de los factores que con mayor frecuencia puede modificar la microbiota es el tipo de dieta que consume habitualmente el individuo. Al respecto, se ha logrado documentar que la dieta con un alto contenido calórico, con predominio de grasas, puede debilitar la barrera mucosa intestinal y permitir el paso indiscriminado de bacterias y lipopolisacáridos con potencial efecto hepatotóxico, primero a la circulación portal y a partir de ahí pasar libremente al hígado; este hecho ha sido plenamente documentado en pacientes con EHNA, en quienes se ha demostrado que pueden llegar a cursar con endotoxemia (11). Una vez que la endotoxemia se instala, se activan en el hígado los receptores TLR-4 y TLR-9 de las células estelares y células de Kupffer para inducir mediante la activación de IL-1, IL-6 y FNT α la activación de potentes vías proinflamatorias y profibróticas (11).

CONCLUSIONES

El conocimiento actual de algunas funciones de la microbiota ha permitido establecer, sin duda alguna, la importancia que tiene ésta en la fisiopatología de varias enfermedades; ahora sabemos que se relaciona directamente con la obesidad, el síndrome metabólico y el HGNA, entre otras. Funciones como una mayor absorción de nutrientes, debilitamiento de la barrera intestinal, translocación bacteriana, endotoxemia y efecto proinflamatorio a nivel hepático de múltiples endotoxinas pueden explicar el desarrollo del daño hepatocelular en los pacientes con HGNA y EHNA. Por otro lado, se sabe que la microbiota favorece los depósitos de grasa en el hígado y a partir de ahí se activan múltiples y complejos mecanismos que favorecen un estado proinflamatorio y profibrótico que explica la evolución a esteatohepatitis o a cirrosis hepática.

En resumen, podemos considerar que la microbiota intestinal puede inducir HGNA y EHNA por medio de tres mecanismos fundamentales que explican gran parte de la fisiopatología: el primero se relaciona con los productos metabólicos de la microbiota intestinal (como ejemplo tenemos la producción endógena de alcohol y la desconjugación de sales biliares); en segundo término se encuentra la disfunción que provoca en la barrera intestinal lo que ocasiona el paso de endotoxinas; y por último, la respuesta inmune que se produce en el hígado a partir de la activación de los TLR, en particular el TLR-4, cuyo efecto final será la producción del FNT α e interferón gama que inducen más daño hepático.

REFERENCIAS

1. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915–192.
2. Usami M, Miyoshi M, Yamashita H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015;21:11597–11608.
3. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001;291:881–884.
4. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956–965
5. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009;137:1716-1724.
6. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G589-G599.
7. Shang M, Yang XJ. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2016;22:8905-8909.
8. Musso G, Gambino R, Cassder M. Obesity, diabetes and gut microbiota the hygiene hypotesis expanded? *Diabetes Care* 2010;33:2277–2284.
9. Dawes EA, Foster SM. The formation of ethanol in *Escherichia coli*. *Biochim Biophys Acta*. 1956;22:253–265.
10. Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004;34:9–19.
11. Heno-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179–185.
12. Tyrer, PC, Bean, EG, Foxwell R, et. al. Effects of bacterial products on enterocyte-macrophage interactions *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;413:336–341.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué porcentaje de la energía que se produce en el organismo proviene del metabolismo de la microbiota?
 - a. 5%
 - b. 15%
 - c. 30%
 - d. 45%
 - e. 60%
3. Efecto inicial de la microbiota en la génesis de la esteatosis hepática
 - a. Aumenta la absorción de energía a partir de la dieta
 - b. Aumenta la motilidad intestinal
 - c. Activación de TL-4
 - d. Inhibe la peroxidación de los lípidos
 - e. Activa las células estelares y promueve la fibrosis

Respuesta correcta: Inciso b. 15%

Comentario: la microbiota intestinal produce hasta 15% de la energía que se produce en el organismo a partir de diferentes compuestos, incluyendo algunos que en forma natural el hospedero es incapaz de digerir.

Referencia: Usami M, Miyoshi M, Yamashita H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015;21:11597–11608.

2. Una dieta abundante en carbohidratos y grasas saturadas:
 - a. Inhibe la traslocación bacteriana
 - b. Inhibe la síntesis de vitaminas
 - c. Reduce la absorción de grasas
 - d. Promueve la sobrepoblación bacteriana
 - e. Reduce la producción de metano por la microbiota

Respuesta correcta: Inciso d. Promueve la sobrepoblación bacteriana.

Comentario: la dieta alta en carbohidratos y grasas saturadas favorece el aumento de firmicutes y reduce los bacteroidetes; lo cual favorece la sobrepoblación y la traslocación bacteriana a nivel intestinal.

Referencia: Shang M, Yang XJ. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2016;22:8905-8909.

Respuesta correcta: Inciso a. Aumenta la absorción de energía a partir de la dieta.

Comentario: la microbiota por sí sola puede digerir algunos azúcares y los transforma en ácidos grasos de cadena corta, lo cual favorece obesidad y esteatosis hepática, a partir de la cual se inicia el proceso inflamatorio en el hepatocito.

Referencia: Usami M, Miyoshi M, Yamashita H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015;21:11597–11608.

4. Es integrante de la microbiota y es capaz de producir alcohol endógeno:
 - a. *Escherichia coli*
 - b. *Protheus mirabillis*
 - c. *Streptococo viridans*
 - d. *Clostridium perfringens*
 - e. *Pseudomona aeruginosa*

Respuesta correcta: Inciso a. *Escherichia coli*.

Comentario: la producción de alcohol endógeno es una propiedad de las enterobacterias, entre las que destaca *E. coli*. Este efecto promueve la inflamación y daño del hepatocito.

Referencia: Dawes EA, Foster SM. The formation of ethanol in *Escherichia coli*. *Biochim Biophys Acta* 1956;22:253–265.

Hígado graso no alcohólico. ¿A quién tratar y cuándo tratar?

Dr. Marco Antonio Olivera Martínez, *FACP, FAASLD*

University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska, Estados Unidos.

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es una de las principales causas de hepatopatía crónica terminal.
 - La NAFLD se asocia frecuentemente a enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, la obesidad/obesidad mórbida y la dislipidemia, y el tratamiento debe orientarse a la corrección de estas co-morbilidades.
 - La NAFLD tiene un espectro que va desde la esteatosis hepática que es reversible, seguida por inflamación, presencia de cuerpos hialinos de Mallory, fibrosis y cirrosis.
 - Los pacientes con NAFLD y obesidad/obesidad mórbida deben evaluarse como candidatos a cirugía bariátrica.
 - Los pacientes con enfermedad hepática terminal secundaria a NAFLD deben evaluarse como candidatos a trasplante hepático.
 - El paciente con cirrosis y obesidad mórbida puede beneficiarse de la creación de una manga gástrica antes del trasplante hepático.
1. Esteatosis hepática, bien sea histológica o por algún método de imagen (el más utilizado es el ultrasonido).
 - a. Histológicamente, la esteatosis se define como la presencia de $\geq 5\%$ de infiltración grasa, SIN evidencia de daño hepatocelular en la forma de presencia de “balonocitos”.
 - b. Histológicamente, la esteatohepatitis se caracteriza por la presencia de $\geq 5\%$ de infiltración grasa en presencia de daño inflamatorio de los hepatocitos (presencia de “balonocitos”) con o sin fibrosis.
 2. Ausencia de otras causas de infiltración grasa como: abuso en el consumo de alcohol, consumo de sustancias lipogénicas (incluyendo nutrición parenteral total) o enfermedades hereditarias como la lipodistrofia.

A pesar de los puntos anteriores, es importante resaltar que los pacientes que sufren NAFLD sufren de enfermedades metabólicas como diabetes mellitus, dislipidemia u obesidad (1-3).

La incidencia de NAFLD en la población general es difícil de calcular y se ha determinado en varios estudios que es aproximadamente de 29 por 100,000 habitantes /año (4). Por otro lado, la prevalencia de NAFLD ha sido bien documentada por Younossi y colaboradores en aproximadamente 25% con mayor porcentaje en la población del medio oriente (aproximadamente 32%), en tanto que la menor prevalencia se documenta en África (13.5%) (5).

Es importante mencionar que el estándar de oro para diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es la biopsia hepática y la prevalencia se calcula

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática no alcohólica por infiltración grasa (NAFLD, por sus siglas en inglés) es una entidad con un espectro amplio de presentación que va desde la esteatosis (infiltración hepática grasa reversible) hasta la esteatohepatitis que implica la asociación de infiltrado inflamatorio en el parénquima hepático, que tiene como origen la peroxidación de los lípidos de las membranas celulares.

Para definir esta entidad como ya se expresó, debe existir evidencia de los siguientes componentes:

en 59% exclusivamente en aquellos individuos que tienen indicación de una biopsia hepática por diagnóstico de NAFLD, en tanto que este número es menor para aquellos individuos en quienes se realiza una biopsia hepática por otras indicaciones; principalmente, en aquellos pacientes que la requieren por alteraciones no específicas de las pruebas funcionales hepáticas (5).

HISTORIA NATURAL DE LA NAFLD

Existe evidencia suficiente de que aquellos individuos que desarrollan EHNA tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones de esta condición que quienes únicamente padecen esteatosis. También es sabido que los pacientes con EHNA tienen mayores posibilidades de progresión de la enfermedad hacia formas más avanzadas como fibrosis y cirrosis, así como una mayor mortalidad relacionada con enfermedades hepáticas incluyendo el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). De hecho, la NAFLD se considera ahora como la tercera causa de CHC entre los pacientes con enfermedad hepática y la segunda indicación más frecuente para trasplante hepático en Estados Unidos de Norteamérica (1, 6, 7).

La tasa de progresión de EHNA a fibrosis es de aproximadamente 0.09% anual y la incidencia de CHC entre los pacientes con NAFLD es de 0.44 por 1,000 personas/año (1-7). Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes que tienen cirrosis criptogénica presenta realmente formas terminales de NAFLD; esto es relevante debido a que estos individuos tienen mayores posibilidades de presentar prevalencia alta de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, obesidad y también tienen una mayor tasa de mortalidad por eventos cardiovasculares (8).

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON NAFLD

Como se mencionó en la introducción de este capítulo, para llegar al diagnóstico de NAFLD existen algunos requerimientos al momento de la historia clínica y en los estudios de tamizaje:

- Debe existir esteatosis hepática en estudios de imagen (ultrasonido) o en la biopsia hepática.
- Se debe descartar el uso significativo del alcohol.
- Descartar otras etiologías metabólicas de la infiltración grasa del hígado.
- Descartar otras causas de enfermedad hepática crónica.

Durante el abordaje diagnóstico se debe tomar en cuenta que elevaciones mínimas de ferritina no cons-

tituyen un obstáculo diagnóstico, ya que la ferritina se puede encontrar discretamente elevada como reactante de fase aguda en diversas enfermedades hepáticas, incluyendo la NAFLD, y no necesariamente implica que el paciente padezca hemocromatosis. Por otro lado, se debe recordar que títulos bajos de auto-anticuerpos como los antinucleares o anti músculo liso son órgano-no específicos y no necesariamente documentan la presencia de hepatitis autoinmune (9, 10).

Métodos diagnósticos. Desde el punto de vista de la investigación clínica, actualmente se utiliza la imagen por resonancia magnética con espectroscopía o por fraccionamiento de la densidad de protones en la grasa. Sin embargo, estos métodos no son de uso común en la práctica clínica, al igual que la determinación de citoqueratina (18).

A pesar del uso de algunos estudios no invasivos para el diagnóstico de NAFLD y cirrosis como el Fibrotest, Esteatotest, proporción de AST/ plaquetas (APRI, por sus siglas en inglés) y otros, el “estándar de oro” para el diagnóstico de NAFLD/EHNA y la cuantificación de fibrosis es la biopsia hepática (3).

¿A QUIÉN TRATAR?

El primer aspecto a tomar en cuenta para decidir a qué pacientes tratar consiste en tomar en cuenta sólo aquellos individuos que muestran esteatosis, ya que tienen un pronóstico excelente a largo plazo al compararlos con aquellos que presentan esteatohepatitis o fibrosis en la biopsia hepática. También es importante considerar la asociación de esta enfermedad con la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, ya que se aconseja que se manejen estas entidades en forma concomitante a la enfermedad hepática. El tratamiento farmacológico se debe reservar para aquellos pacientes que presenten EHNA y/o fibrosis demostrados mediante biopsia hepática, en tanto que las condiciones asociadas deben recibir el tratamiento correspondiente.

TRASTORNOS METABÓLICOS

Una práctica común es prescribir metformina en aquellos individuos con diabetes y EHNA. Sin embargo, hasta el momento, no se ha demostrado que este medicamento ayude a mejorar la histología de la enfermedad hepática, aunque transitoriamente induzca disminución de las aminotransferasas (11).

En el paciente con sobrepeso, en quien la asociación con EHNA es evidente, la recomendación de pérdida ponderal, mediante los cambios en su estilo

de vida, es la primera línea de tratamiento. Se ha demostrado que una pérdida ponderal de 5 a 10% logra disminuir las aminotransferasas y la inflamación presente en el parénquima hepático (12).

Dado que la metformina no ha demostrado utilidad en el manejo de esta enfermedad (véase párrafo anterior), se recomienda el uso de pioglitazona, cuyo mecanismo de acción cubre una gama amplia de efectos sobre la diabetes mellitus, el metabolismo de los lípidos, la obesidad y el tejido adiposo propiamente dicho. El resultado de este medicamento en estudios controlados es una disminución de la inflamación del tejido hepático sin empeoramiento o incluso mejoría de la fibrosis hepática (13).

Dado que el estrés oxidativo se considera un componente importante en la fisiopatología de la NAFLD, múltiples suplementos alimenticios se han usado para su tratamiento. Entre ellos se destaca la betaína, que es un azúcar ácido derivado del betabel que interviene en la donación de grupos metilo a nivel hepático mediante enriquecimiento de la vía metabólica de la betaine-hidroxi-metil-transferasa y de la sulfo-adenosil metionina. Hasta el momento, estudios pequeños, abiertos y no controlados, no han logrado demostrar su utilidad (14). También en un intento de disminuir el estrés oxidativo hepático se ha intentado el uso de vitamina E. Esta vitamina ha demostrado mejorar la histología (esteatosis e inflamación) de pacientes con EHNA en ausencia de diabetes mellitus cuando se utiliza a una dosis de 800 unidades internacionales al día. Sin embargo, su uso en pacientes diabéticos no ha mostrado los mismos resultados (15).

OBESIDAD Y OBESIDAD MÓRBIDA

La pérdida ponderal es una de las estrategias principales en aquellos pacientes con NAFLD y con obesidad u obesidad mórbida. Se ha demostrado que la pérdida de peso mejora la histología de los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, es también conocida la tendencia a ganar de nuevo el peso perdido durante los programas de dieta y acondicionamiento físico. La cirugía bariátrica en todas sus modalidades (derivación bilio-intestinal, banda gástrica, derivación gastroyeyunal y manga gástrica) ha sido utilizada con éxito en pacientes con NAFLD y obesidad. Estos procedimientos han demostrado mejoría de la histología en lo que respecta a inflamación, esteatosis y presencia de “baloncitos” en el tejido hepático. La fibrosis también muestra mejoría en estudios prospectivos de seguimiento hasta 5 años después de los procedimientos. Es importante

señalar que el procedimiento quirúrgico con menor número de complicaciones es la creación de una manga gástrica (*gastric sleeve*) que puede ser realizada mediante abordaje laparoscópico y es la cirugía de elección en aquellos individuos que son considerados como candidatos a trasplante hepático, pero que tienen un índice de masa corporal superior a 40 Kg/m² (16, 17).

TRASPLANTE HEPÁTICO

La cirrosis asociada a NAFLD/NASH es una de las principales indicaciones para trasplante hepático en Estados Unidos de Norteamérica, en la siguiente década se espera que sea la primera causa de enfermedad hepática crónica terminal, sobrepasando a las hepatitis virales y la enfermedad hepática inducida por el abuso de alcohol.

Hay varias consideraciones que son pertinentes en un paciente con obesidad y NAFLD para trasplante hepático:

1. Un índice de masa corporal mayor de 40 Kg/m² se asocia a una mayor cantidad de complicaciones post-quirúrgicas y mayor posibilidad de pérdida del injerto.
2. La prevalencia de nefropatía en pacientes con NAFLD es mayor que en otras hepatopatías.
3. La cirrosis asociada a NAFLD se relaciona con una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular, por lo que los pacientes deben ser evaluados por el servicio de cardiología al momento de la evaluación pre-trasplante con medidas no invasivas (ecocardiograma con dobutamina) e invasivas (coronariografía y cateterismo cardíaco).
4. La sarcopenia grave se asocia frecuentemente a la NAFLD y es importante documentarla e iniciar manejo nutricional, ya que se asocia a una mayor mortalidad post trasplante.

Como se mencionó en el apartado anterior, en caso de que el paciente requiera de cirugía bariátrica, se recomienda la creación de una manga gástrica, ya que además de tener una técnica quirúrgica más simple, tiene la ventaja de que no interfiere con la absorción intestinal de los nutrientes que requieren estos pacientes para mantener una adecuada masa muscular (18-20).

HACIA EL FUTURO

Actualmente, se encuentra disponible en el mercado un antagonista del receptor X farsenoide: el ácido

obeticólico. Se encuentra aprobado para su uso en la colangitis biliar primaria que no responde al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (21) y, por su mecanismo de acción, se ha sugerido que puede utilizarse para el tratamiento de la NAFLD. Lo mismo se ha sugerido sobre otra molécula con mecanismo de acción similar: elafibranor. Sin embargo, ninguno de los dos ha sido aprobado para su uso en NAFLD, ya que existen algunos datos que sugieren un discreto deterioro de la función renal después de cierto tiempo de utilización (22).

CONCLUSIÓN

La NAFLD es una enfermedad asociada a trastornos metabólicos y obesidad y puede progresar a formas

terminales de la enfermedad hepática incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. Su tratamiento es multidisciplinario e involucra al médico internista, gastroenterólogo, hepatólogo, endocrinólogo y cirujano. Los cambios en el estilo de vida, la pérdida ponderal, el control glicémico, el tratamiento de la hiperlipidemia o cualquier otro trastorno metabólico, resultan en mejoría bioquímica e histológica de esta enfermedad abatiendo la inflamación e infiltración grasa, así como mejoría de la fibrosis. El trasplante hepático es una alternativa terapéutica para los pacientes con lesión hepática irreversible y debe siempre ir acompañada del tratamiento de la enfermedad metabólica de base y soporte nutricional apropiado para prevenir la sarcopenia que se asocia a complicaciones post-trasplante y pérdida del injerto.

REFERENCIAS

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
2. Eddy DM. A manual for assessing health practices and designing practice policies: The explicit approach. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 1992.
3. Olivera Martínez MA. Enfermedad hepática por infiltración grasa y esteatohepatitis no alcohólica. En: Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera MA, editores. Principios de Gastroenterología. 4a edición. México: Méndez Editores; 2015: 677-682.
4. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: A study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med* 2007;7:119-124.
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
6. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62 (1 Suppl): S47-S64.
7. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015; 62:1723-1730.
8. Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, Al-Osaimi AM, Argo CK, Northup PG et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. *Ann Hepatol* 2009;8:346-352.
9. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:77-85.
10. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: Results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2012;6:379-385.
11. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013;1:57-64.
12. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378.
13. Cusi K, Orsak B, Bril F et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-315.
14. Sookoian S, Puri P, Castaño GO et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a state of betaine-insufficiency. *Liver Int.* 2017;37:611-619.

15. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:3924-3934.
16. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Obes Surg* 2015;25:1518-1526.
17. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002;35:105-109.
18. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients—results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant* 2008;8:667-672.
19. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology* 2014;59:1772-1778.
20. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:640-648.
21. Jhaveri MA, Kowdley KV. New developments in the treatment of primary biliary cholangitis—role of obethicolic acid. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:1053-1060.
22. Ratziu V, Harrison SA, Francque S et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147-1159.

AUTOEVALUACIÓN

1. El mecanismo fisiopatológico de la esteatohepatitis no alcohólica es...
 - a. La peroxidación de lípidos de las membranas celulares en el hígado
 - b. La acumulación de quilomicrones en el espacio de Dissé
 - c. La falla de los transportadores de LDL y colesterol a nivel muscular
 - d. Todas las anteriores
 - e. Ninguna de las anteriores

Respuesta correcta: Inciso a. La peroxidación de lípidos de las membranas celulares en el hígado

Comentario: la esteatohepatitis no alcohólica tiene una fisiopatología compleja y los principales factores involucrados en ella son la resistencia hepática a la insulina, el flujo incrementado de ácidos grasos en el hígado seguido de su peroxidación.

Referencia: Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liv Dis* 2018;22:23-37.
2. Sobre la enfermedad por infiltración grasa del hígado todas las aseveraciones son ciertas, excepto...
 - a. La EHNA puede progresar a fibrosis y cirrosis
 - b. La estosis pura es irreversible en estos pacientes
 - c. La EHNA se asocia a otros trastornos metabólicos
 - d. La EHNA presenta cuerpos hialinos de Mallory en la biopsia hepática
 - e. La EHNA es una causa importante de carcinoma hepatocelular

Respuesta correcta: Inciso b. La estosis pura es irreversible en estos pacientes

Comentario: en humanos, las llamadas dietas con "baja energía" reducen rápidamente el depósito de grasa en el hígado y mejoran el control glucémico. Esto ha sido demostrado en modelos murinos y los hepatocitos sufren una reducción de triacil- y diacilglicéoles seguida de disminución del hiper-insulinismo y esteatosis.

Referencia: Kowalski GM, Hamley S, Selathurai A et al. Reversing diet unduced metabolic dysregulation by diet switching leads to altered hepatic *de novo* lipogenesis and glycerolipid synthesis. *Sci Rep* 2016;6:27541.
3. En el paciente diabético con EHNA se recomienda tratamiento con:
 - a. Metformin 500-850 mg tres veces al día
 - b. Betaína 16-20 gramos al día
 - c. Vitamina E 800 UI al día
 - d. Pioglitazona 15-45 mg al día
 - e. Todas las anteriores

Respuesta correcta: Inciso d. Pioglitazona 15-45 mg al día

Comentario: la pioglitazona es un ligando para el receptor gamma del factor de transcripción y proliferación de peroxisomas que tiene efectos tanto en metabolismo de glucosa y de los lípidos y ha demostrado ejercer un papel importante en la inhibición de la cascada inflamatoria, mejora la sensibilidad a la insulina y mejora las aminotransferasas en pacientes con NAFLD.

Referencia: Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Eng J Med* 2006;355:2297-2307.

4. En pacientes con obesidad y EHNA, es cierto que...
 - a. Un índice de masa corporal >40 se asocia a mayor pérdida de injerto en pacientes que reciben un trasplante hepático
 - b. La sarcopenia (baja masa muscular) es un hallazgo común

- c. Se benefician de procedimientos de cirugía bariátrica, resultando en mejoría de las pruebas funcionales hepáticas
- d. Tienen mayor prevalencia de enfermedad renal asociada
- e. Todas las anteriores son ciertas

Respuesta correcta: Inciso e. Todas las anteriores son ciertas

Comentario: los pacientes obesos con IMC >40 y NAFLD tienen mayor riesgo de complicaciones tanto metabólicas, renales, malignidad y progresión de la fibrosis hepática que aquellos individuos con IMC menor. Estos pacientes se benefician de cirugía bariátrica que va seguida de mejoría de la histología, aminotransferasas y disminución de la infiltración grasa cuando se analizan a 1 y 5 años después del procedimiento.

Referencia: Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009;137:532-40.

Estado actual de la Hepatitis C. ¿Es curable?

Dr. Marco Antonio Olivera Martínez, *FACP, FAASLD*

University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska, Estados Unidos.

PUNTOS CLAVE

- Aproximadamente 7 millones de personas tienen hepatitis C en Estados Unidos de Norteamérica y 50% de estos individuos desconoce su diagnóstico.
- Población de riesgo: aquellas personas nacidas entre 1941 y 1965; los pacientes con infección por VIH que tienen contacto sexual no protegido con hombres; los usuarios de drogas intravenosas que comparten agujas; aquellos transfundidos antes de 1992 son grupos de riesgo para contraer la enfermedad.
- Se recomienda que los individuos del grupo correspondiente a VIH tengan una prueba de tamizaje anual para investigar la infección por el virus de la hepatitis C.
- Los tratamientos actuales con antivirales de acción directa garantizan una respuesta viral sostenida superior a 95%.
- Respuesta viral sostenida es la negatividad del HCV RNA en sangre periférica, 12 semanas después de haber terminado el tratamiento antiviral.
- El término respuesta viral sostenida (RVS) es sinónimo de curación.

INTRODUCCIÓN

El panorama del tratamiento de la hepatitis C era muy estrecho; la terapéutica se limitaba a la administración de interferón o interferón pegilado (polietilén-glicolado) hasta el advenimiento de los inhibidores de proteasa en el año 2011. A partir de esa fecha, ha habido grandes cambios en el tratamiento y la disponibilidad de nuevos agentes, con diferentes mecanismos de acción sobre el virus de la hepatitis C (VHC). Se calcula que en Estados Unidos

de Norteamérica hay aproximadamente 7 millones de individuos que padecen hepatitis C y a su vez se calcula que 50% de ellos no tiene conocimiento de que padece la enfermedad (1). En vista de lo anterior, los centros para control de las enfermedades de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en Inglés) han recomendado que todas las personas nacidas entre 1941 y 1965, así como personas con factores de riesgo para contraer la enfermedad, se sometan a una prueba para la detección del anticuerpo contra el VHC por lo menos una vez durante su vida (2). Para aquellos individuos que mantienen una exposición continua a factores de riesgo, como los usuarios de drogas intravenosas, hombres con VIH que mantienen contacto sexual sin protección con otros hombres, se recomienda una prueba anual de este anticuerpo (3).

Una vez hecho el diagnóstico de infección crónica por VHC, se debe decidir quién es candidato a tratamiento para la enfermedad y el momento más adecuado para iniciarlo. En este punto, cabe señalar que el tratamiento exitoso de la hepatitis C se caracteriza por la presencia de respuesta viral sostenida (RVS), que consiste en la ausencia de RNA viral en la circulación sanguínea 12 semanas después de haber completado el tratamiento de la enfermedad. En términos clínicos, a ello se le conoce como erradicación viral o curación. Es por ello válido decir que, en el momento actual, la hepatitis C es una enfermedad infecciosa curable.

En este punto es importante preguntarse por la importancia clínica de la curación como se definió anteriormente. Aquellos pacientes que alcanzan RVS tienen 99% de posibilidades de mantener una carga viral negativa durante el seguimiento a largo plazo (4).

Estos individuos mantienen positividad del anticuerpo anti-HCV (anti-HCV), pero el RNA viral es negativo en sangre, hígado y células mononucleares que constituyen los reservorios naturales de este virus.

¿QUÉ ES LA CURACIÓN EN LA HEPATITIS C?

Desde el punto de vista bioquímico, un paciente que mantiene RVS presenta normalización de las aminotransferasas, lo que traduce una disminución en la inflamación hepática. No sólo eso, sino que como se demostró en los estudios realizados con interferón por Poynard y colaboradores, la normalización de la alanino-aminotransferasa y la aspartato-aminotransferasa va acompañada de mejoría histológica del hígado con documentada disminución de la fibrosis por lo menos en un estadio en la clasificación de Metavir; es decir, con estos estudios se demostró que el proceso de fibrosis no puede sólo detenerse, sino que incluso puede revertirse (5).

Este concepto es importante, ya que conlleva la suposición de que la cirrosis es también curable; el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular como complicación de la cirrosis tiene una disminución sólo de 70%. Ello quiere decir que los pacientes que son curados de hepatitis C continúan teniendo riesgo de desarrollar esta neoplasia y el consenso es que deben continuar con pruebas de tamizaje como ultrasonido 2 veces al año (6).

¿SÓLO MEJORA EL HÍGADO?

El VHC se considera uno de los virus inmunomoduladores. Ello quiere decir que las interacciones de este virus con el sistema inmunológico del huésped pueden dar origen a manifestaciones tanto hepáticas como extrahepáticas de naturaleza autoinmune. Algunos ejemplos de este fenómeno son la presencia de anticuerpos anti-nucleares falsamente positivos, crio-globulinemia y vasculitis. Algunas de estas manifestaciones constituían contraindicaciones para el tratamiento con interferón, ya que al ser este medicamento un inmuno-modulador, estas manifestaciones podrían exacerbarse. Con los nuevos tratamientos disponibles, con los antivirales de acción directa, las manifestaciones inmunes extrahepáticas también mejoran al momento de alcanzar la RVS (7).

Uno de los aspectos más sorprendentes de la curación de la infección por VHC es la resolución de algunas enfermedades hematológicas que se han asociado con la hepatitis C. Tal es el caso de la anemia hemolítica autoinmune, pero aún más importante es la resolución en 75% de los casos de

linfomas no Hodgking y otras enfermedades linfoproliferativas. El resultado final de la resolución de estos problemas es que el tratamiento exitoso de la hepatitis C también contribuye a la disminución de la mortalidad de todas las causas y éste es uno de los aspectos que deben ser considerados al momento de evaluar pacientes con esta enfermedad (7, 8).

Todos estos beneficios ponen en tela de juicio uno de los primeros conceptos utilizados al decidir tratar a los pacientes con hepatitis C en la década de 1990 y los primeros años de este milenio; se daba preferencia a aquellos individuos con fibrosis en estadios 3 y 4, ya que eran estos pacientes en quienes el tratamiento era más "urgente". Esta conceptualización estaba basada en un modelo meramente utilitario de la medicina, en la que la relación costo-beneficio era la que cobraba prioridad.

¿CUÁNDO DEBEN RECIBIR TRATAMIENTO LOS PACIENTES CON HEPATITIS C?

Actualmente, sabemos que dados todos los beneficios que vienen con la RVS, el tratamiento de la hepatitis C no debe restringirse a aquellos individuos con enfermedad avanzada. Hoy en día, la tendencia es el tratamiento temprano de todos los pacientes que padezcan hepatitis C, antes del desarrollo de enfermedad hepática avanzada y sus complicaciones. De hecho, se recomienda que el tratamiento inicie en todo paciente con estadios tempranos de fibrosis. McCombs y colaboradores han demostrado que los beneficios del tratamiento del VHC son más evidentes, con un mayor impacto en la disminución de la mortalidad si los pacientes inician el tratamiento antes de desarrollar fibrosis en estadio 3 (escala de Metavir) (9).

En estudios de seguimiento a largo plazo se ha demostrado que la mortalidad se reduce en aquellos individuos que alcanzan la RVS al compararse con aquellos pacientes que tuvieron falla al tratamiento o en aquellos que nunca fueron tratados (10). También existe evidencia de que los pacientes que reciben tratamiento con estadios avanzados de fibrosis tienen una mayor mortalidad por causas relacionadas con el hígado que representa hasta 5 veces aquella de los pacientes que han presentado RVS después de recibir tratamiento para la enfermedad (9).

Siempre se debe tener presente que aquellos individuos con enfermedad hepática avanzada tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones, como retención hídrica, encefalopatía y hemorragia digestiva por hipertensión portal. Estas tres complicaciones o la combinación de cualquiera de ellas conlleva

una disminución substancial en la supervivencia de estos pacientes. La mortalidad de estos pacientes supera 10% anual y los individuos que tienen una posibilidad de supervivencia a un año menor de 90%, deben ser considerados como candidatos a trasplante hepático (11). Es importante señalar que los pacientes con enfermedad hepática avanzada también pueden beneficiarse del tratamiento del VHC que al presentar RVS, ésta va acompañada de una reducción de la mortalidad por complicaciones propias de esta etapa de la cirrosis hepática (12).

También debemos tener en consideración a aquellos pacientes que no se beneficiarán del tratamiento para la hepatitis C. A pesar de lo controversial que puede parecer este abordaje, aquellos individuos que por motivos de la enfermedad hepática *per se* o por otras enfermedades concomitantes (co-morbilidades) tengan un pronóstico pobre en lapso de un año o menos, no se benefician de recibir tratamiento para la hepatitis C y, por tanto, no se recomienda su uso (13). Ello está bien sustentado por los lineamientos terapéuticos de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés).

¿CÓMO EVALUAR A UN PACIENTE CON HEPATITIS C?

Dado que la fibrosis hepática es uno de los factores pronósticos más importantes en la progresión de la hepatitis C, es muy importante evaluar su presencia y de ser posible su cuantificación, bien sea por métodos no invasivos (ultrasonido, elastografía transitoria, Fibrotest, APRI, entre otros) como por medio de una biopsia hepática (14).

Es también importante mantener vigilancia y tamizaje de las complicaciones de la cirrosis, entre ellas, la presencia de várices esofágicas y gástricas que puedan ser susceptibles de tratamiento endoscópico o radiológico, acumulación de ascitis y presencia de peritonitis bacteriana espontánea, así como carcinoma hepatocelular (CHC).

¿CÓMO TRATAR A LOS PACIENTES CON HEPATITIS C?

El virus de la hepatitis C es un virus RNA de la familia de los flavivirus cuyo genoma codifica aproximadamente 3,000 aminoácidos y diversos polipéptidos estructurales y no estructurales. Estas últimas forman un complejo con el RNA para iniciar la replicación viral. Este virus tiene 6 genotipos que tienen una homología estructural de 90% entre ellos. Esto

le confiere un comportamiento peculiar en respuesta al tratamiento a cada uno de estos genotipos.

El tratamiento del virus de la hepatitis C se basa actualmente en la utilización de antivirales de acción directa (AAD) con actividad en diferentes niveles del genoma viral. Por otro lado, la decisión básica de la duración del tratamiento depende en gran parte de la presencia o ausencia de cirrosis y si está compensada o descompensada.

Se procura utilizar medicamentos que tengan diferentes mecanismos de acción en combinaciones determinadas que inhiben diferentes estructuras genómicas del virus de la hepatitis C.

El sofosbuvir es un análogo nucleótido de la polimerasa NS5B que es básica en la mediación de la replicación viral. Esta droga es considerada pan-genotípica. Esto significa que puede ser utilizada para el tratamiento de los 6 genotipos del VHC. El sofosbuvir constituye la columna vertebral del tratamiento de la hepatitis C (15).

El sofosbuvir se combina con otros medicamentos entre los que se encuentra el daclatasvir, que es un inhibidor de la proteína no estructural 5A (NS5A), y aunque su mecanismo de acción preciso se desconoce, se asume que inhibe el ensamblaje de la partícula viral (16). El imeprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC y ejerce su mecanismo de acción mediante su unión en forma no covalente en esta proteasa que se encarga de la codificación de la poliproteína del VHC (17). El ledipasvir es un inhibidor potente de la fosfoproteína NS5A que ocupa un papel importante en la replicación, ensamblaje y secreción viral, ya que produce una terminación temprana de la cadena de RNA (18). El velpatasvir es un inhibidor del complejo de replicación localizado en NS5A y se considera una droga pangenotípica (19). Todos estos medicamentos se asocian al sofosbuvir y se utilizan para el tratamiento de la mayoría de los genotipos del VHC con RVS de entre 96 y 99 por ciento.

También se utilizan combinaciones con glecaprevir; un inhibidor de la partición de la poliproteína del VHC con pibrentasvir, que es un inhibidor NS5A con actividad pangenotípica y que se caracteriza por tener actividad importante contra las variantes de posición única NS5A de este virus y ello le da una ventaja sobre otros medicamentos de primera generación con el mismo mecanismo de acción. Este régimen resulta en RVS en 98% de los pacientes con infección por VHC genotipo 1 que es el más común en Norteamérica, incluyendo México (20).

Otros regímenes de combinación de medicamentos se consideran también para el tratamiento de la hepatitis C, aunque dependiendo del genotipo pue-

den ser considerados como regímenes alternativos. Tal es el caso de la combinación de paritaprevir, ritonavir, ombitasvir más dasabuvir y ribavirina. En este tratamiento se recomienda la ribavirina, ya que cuando se omite, la RVS es discretamente menor, principalmente en pacientes con genotipo 1a (21).

REFERENCIAS

1. Edlin BR, Eckhardt BJ, Shu MA, Shu MA. Toward a more accurate estimate of the prevalence of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2015;62:1353-63.
2. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1-32.
3. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2012;55:279-290.
4. Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G et al. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat* 2013;20:524-529.
5. Poynard T, McHutchison JG, Manns M et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
6. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-337.
7. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2016;63:408-417.
8. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509-516.
9. McCombs JS, Tonnu-MiHara I, Matsuda T, McGinnis J, Fox S. Can hepatitis C treatment be safely delayed? Evidence from the Veterans administration healthcare system. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). 2015: S191.
10. Jezequel C, Bardou-Jacquet E, Desille Y et al. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and FOF1 fibrosis at baseline after a 15 year follow-up. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). 2015: S589.
11. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-1310.
12. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-2593.
13. Maddison AR, Fisher J, Johnston G. Preventive medication use among persons with limited life expectancy. *Prog Palliat Care* 2011;19:15-21.
14. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:772-779.
15. Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. *J Hepatol* 2017;66:910-918.
16. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):714-725.
17. Kwo PY, Gitlin N, Nahass R et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology* 2016;64:370-80.
18. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.
19. Hézode C, Reau N, Svarovskaia ES, Svarovskaia ES. Resistance analysis in 1284 patients with genotype 1-6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase 3 ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3, and ASTRAL-4 studies. In 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL) April 13-17. Barcelona, Spain; 2016.
20. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:263-271.

21. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-1992.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes grupos de riesgo debe tener una prueba de VHC anual?
- Pacientes en quimioterapia
 - Pacientes con trasplante renal
 - Pacientes con VIH que tienen sexo sin protección con hombres
 - Todos los anteriores
 - Ninguno de los anteriores

Respuesta correcta: Inciso c. Pacientes con VIH que tienen sexo sin protección con hombres

Comentario: si bien no existe evidencia sólida de que repetir la prueba de tamizaje para VHC es útil en población general o en pacientes inmunosuprimidos, queda a criterio del médico si algunas poblaciones especiales requieren de ella, el mejor ejemplo son aquellos individuos que continúan exponiéndose a factores de riesgo como los individuos que comparten agujas para el uso de drogas intravenosas y aquellos individuos con VIH que tienen sexo sin protección con otros hombres

Referencia: Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update for the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58:1-10.

2. ¿Cuál de los siguientes medicamentos NO se usa en el tratamiento del VHC?
- Sofosbuvir
 - Ledipasvir
 - Paritaprevir
 - Grazoprevir
 - Telaprevir

Respuesta correcta: Inciso e. Telaprevir

Comentario: el tratamiento de elección para hepatitis C son los antivirales de acción directa de segunda y tercera generación. En la actualidad, la AASLD y la EASL no recomiendan el uso de telaprevir o boceprevir para el tratamiento de la hepatitis C dados sus efectos colaterales y una menor actividad antiviral en variables mutantes del VHC.

Referencia: Gedday A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct acting anti-hepatitis C virus drugs; Clinical pharmacology and future direction. *J Transl Int Med* 2017;5:8-17.

3. El tratamiento para VHC se debe considerar...
- Cuando el paciente desarrolla fibrosis meta-vir 3-4
 - Cuando el paciente es listado para trasplante hepático
 - Después de que el paciente recibe un trasplante hepático
 - Lo más temprano posible en el curso de la enfermedad
 - Cuando el paciente tiene >6'000,000 UI de RBA VHC

Respuesta correcta: Inciso d. Lo más temprano posible en el curso de la enfermedad

Comentario: a pesar de que no existe el potencial de tratar a todos los pacientes que padezcan esta enfermedad, y en el pasado se favorecía el tratamiento de aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones de la enfermedad hepática avanzada, esto es, aquellos con fibrosis avanzada, los expertos coinciden en afirmar que el tratamiento temprano de la hepatitis C crónica permite disminuir las manifestaciones hepáticas y extra-hepáticas de la enfermedad y disminuye también la mortalidad a causa de la hepatopatía.

Referencia: Morgan RL, Baack B, Smith BD et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158 (pt 1):329-37.

4. Se conoce como respuesta viral sostenida o curación de la hepatitis C...
- Negatividad del RNA VHC en sangre periférica, 12 semanas después de terminado el tratamiento contra el VHC
 - Negatividad del RNA VHC en sangre periférica 4 semanas dentro del tratamiento contra el VHC y 4 semanas después del mismo

- c. Ausencia de anticuerpo anti VHC
- d. Ausencia de RNA VHC en el paciente cirrótico
- e. La hepatitis C no tiene curación

Respuesta correcta: Inciso a. Negatividad del RNA VHC en sangre periférica, 12 semanas después de terminado el tratamiento contra el VHC

Comentario: se define como respuesta viral sostenida a la ausencia de carga viral de VHC detectable en la circulación periférica medida por PCR cuantitativa a las 12 semanas de completado el tratamiento de la

enfermedad y se ha demostrado que esta respuesta es duradera en múltiples estudios prospectivos a largo plazo. La respuesta viral sostenida y duradera se ha demostrado con todos los tratamientos diseñados para el tratamiento de esta enfermedad.

Referencia: Swain MG, Lai MY, Schiffman ML et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with Peginterferonalpha-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139: 1593-1601.

Obesidad y manifestaciones gastrointestinales

Dra. Sandra Concepción Solórzano Olmos

Hospital Mac Bernardette
Guadalajara, Jalisco

PUNTOS CLAVE

- La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial.
- Tradicionalmente, se considera que la obesidad incrementa la mortalidad al aumentar el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 (DM II) y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, incrementa el riesgo de cáncer en aparato digestivo: cáncer de esófago, antro gástrico, páncreas, hígado y colon.
- Los desórdenes gastrointestinales resultado de la obesidad son más frecuentes y se presentan más temprano que la DM II que la enfermedad cardiovascular. Por tanto, debe ser una señal de alarma para manejar el exceso de adiposidad más agresivamente.
- En el aparato digestivo, la obesidad causa trastornos de motilidad esofágica, incrementa el reflujo gastroesofágico y sus consecuencias, altera la absorción intestinal, se asocia al incremento de diarrea, enfermedad diverticular, pólipos de colon, alteraciones de la vesícula y del páncreas, entre otras.
- La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la causa más frecuente de incremento de los niveles de transaminasas con incremento del riesgo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en un problema mayor de salud pública en todo el mundo. Se asocia con diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y distintos tipos de cáncer (1). Sin embargo, es importante destacar que también es la causa directa de muchas enfermedades gastrointestinales y hepáticas como el hígado graso no alcohólico (EGNHA)

y en otros casos es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedades como en la esofagitis por reflujo y la litiasis vesicular. Cuando la obesidad es un factor de riesgo, puede interactuar con otros mecanismos patógenos y resultar en la presentación temprana de la enfermedad o complicarla (2). El sobrepeso y la obesidad van en franco incremento y aunque se consideraba un problema que afectaba principalmente en países occidentales con alta tasa de industrialización, ahora se reporta su incremento global. Aunado a esto, se ha observado un incremento del sedentarismo como consecuencia de las comodidades tecnológicas (1-3).

La obesidad es una enfermedad crónica, recidivante, multifactorial y compleja que resulta del incremento de energía ingerida y la disminución de la energía gastada con acumulación excesiva de tejido adiposo, que puede deteriorar la salud e incrementar el riesgo de la aparición de enfermedades (4). Las personas no mueren por la obesidad en sí misma, pero sí por las complicaciones que acortan su vida. Más del 20% de todos los cánceres pueden ser atribuidos a la obesidad (5, 6).

El sistema gastrointestinal ejerce un papel clave en la patogénesis de la obesidad y facilita el desequilibrio calórico. Los cambios en las hormonas gastrointestinales y de la inhibición de los mecanismos que reducen la ingesta calórica resultan en la ganancia de peso. Aún no es claro si el papel del sistema gastrointestinal es causa o efecto de esta enfermedad (7).

Los desórdenes gastrointestinales resultado de la obesidad son más frecuentes y se presentan más temprano que la diabetes mellitus y que la enfermedad cardiovascular, por tanto, la morbilidad gastrointestinal en las personas obesas debe ser una señal

de alarma para manejar el exceso de adiposidad más agresivamente (7).

DEFINICIÓN DE SOBREPESO Y OBESIDAD

Una persona presenta sobrepeso cuando su índice de masa corporal (IMC) es igual o superior a 25 kg/m² y menor a 30 kg/m², en tanto que presenta obesidad cuando su IMC supere el valor de 30 kg/m². Según la Organización Mundial de la Salud, una persona presenta sobrepeso abdominal cuando su circunferencia de cintura es superior a 80 cm en mujeres y 94 cm en varones y presenta obesidad abdominal cuando es superior a 88 cm en mujeres y 102 cm en varones (1).

Es necesaria la distinción entre el sobrepeso y la obesidad común con el sobrepeso y la obesidad de tipo abdominal, que es una fuente importante de adipocitoquinas vinculadas fuertemente al desarrollo de distintas neoplasias (1). La obesidad abdominal desempeña un papel importante al crear un ambiente sistémico pro-inflamatorio, el cual resulta en el desarrollo de diabetes y cáncer (8, 9).

En la fisiopatología de la carcinogénesis por obesidad se ha descrito que el sobrepeso y la obesidad inducen el incremento de ácidos grasos libres, leptina, inhibidor del activador del plasminógeno 1, factor de necrosis tumoral alfa, resistina y disminución de adiponectina. Esto resulta en resistencia a la insulina e incremento del factor de crecimiento similar a la insulina unido a proteína 1 y 2. Consecuentemente, esto incrementa la biodisponibilidad del factor de crecimiento similar a la insulina, inhibe la apoptosis e incrementa la proliferación celular en las células blanco (5, 10).

ESÓFAGO

Dismotilidad esofágica. La obesidad incrementa la prevalencia de desórdenes de motilidad esofágica. El tiempo de tránsito esofágico se prolonga significativamente en sujetos con obesidad comparados con sujetos delgados, posiblemente por incremento de la resistencia gástrica y de la unión esófago gástrica. Las anormalidades típicas de la motilidad esofágica son anormalidades inespecíficas de la peristalsis esofágica, raramente, disfunción del esfínter esofágico inferior incluyendo hipertensión o hipotensión aisladas. En un estudio reciente, los síntomas de disfagia fueron más comunes en pacientes con obesidad. En un estudio prospectivo de 53 pacientes canadienses con un IMC de 46 kg/m² se documentaron síntomas en al menos 50% en esófago y dismotilidad

del esfínter esofágico inferior (EEI), principalmente hipomotilidad (pirosis 66%, regurgitación 26%, disfagia 43%, dolor torácico 6%). La dismotilidad fue similar en los sintomáticos y en los asintomáticos. En otro estudio de 116 pacientes obesos con IMC de 42.9 kg/m², se observaron en 41% de los pacientes anormalidades manométricas, pero no se asociaron a síntomas.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico. El sobrepeso y, en particular, los incrementos de la circunferencia abdominal producen una mayor presión intra abdominal, reducen la presión del EEI, reducen la longitud de su porción intra abdominal y causan disfunción peristáltica del esófago. También se incrementa la exposición ácida del esófago (11), y esto puede estar en parte relacionado con el incremento de los niveles de estrógeno, que son mayores en la obesidad. Todas estas alteraciones pueden provocar regurgitación, esofagitis y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), que puede progresar a esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago. La prevalencia de ERGE se ha incrementado significativamente en los últimos 20 años en paralelo con el incremento de la obesidad. Varios metanálisis han mostrado una asociación positiva entre el peso corporal y la ERGE. Además, la obesidad central es un factor de riesgo independiente para ERGE (2, 3). La asociación de IMC y ERGE es más fuerte en mujeres con obesidad que en hombres, esto atribuido a los mayores niveles de estrógenos. Esta asociación también es mayor en caucásicos. Se ha demostrado la mejoría de los síntomas después de la pérdida de peso (7).

Esofagitis erosiva. La obesidad es uno de los factores de riesgo conocidos para desarrollar esofagitis erosiva, además del sexo masculino, edad avanzada, ingesta crónica de alcohol, tabaquismo y larga historia de ERGE. Varios metanálisis han mostrado la asociación de un IMC alto, aumento de la circunferencia de la cintura o incremento de la relación cadera cintura con la presencia y severidad de esofagitis erosiva. La obesidad central aumenta el riesgo en 1.87 veces comparado con los controles (12). En contraste, el incremento de la circunferencia de la cadera se relaciona inversamente a esofagitis erosiva, esófago de Barrett, además de ser protectora en la progresión de la DM II y la enfermedad cardiovascular (13).

Esófago de Barrett. Usualmente es consecuencia de ERGE y predispone al adenocarcinoma de esófago. Varios estudios han demostrado la asociación entre obesidad, circunferencia abdominal y síndrome metabólico con esófago de Barrett. El IMC alto puede ser factor de riesgo indirecto para

el esófago de Barrett, y la obesidad abdominal es un factor de riesgo independiente (12). Los mecanismos potenciales son los niveles elevados de leptina, la disminución de la adiponectina de bajo peso molecular y el incremento de citoquinas que median inflamación crónica. La relación entre la grelina y leptina en el esófago de Barrett es compleja. Los niveles elevados de grelina se asociaron con incremento del riesgo de esófago de Barrett y en contraste la leptina se asoció positivamente con síntomas frecuentes de ERGE, pero inversamente con el riesgo de esófago de Barrett (2).

Adenocarcinoma esofágico. Su incidencia se ha incrementado y esto se atribuye al incremento de la prevalencia de esófago de Barrett, de la esofagitis erosiva y del ERGE que se han asociado con la obesidad (14). En un metanálisis de 2,488 casos con adenocarcinoma, se encontró una fuerte asociación con la obesidad en ambos sexos (2). Se ha informado que los varones con sobrepeso y obesidad tienen respectivamente 13% y 21% más probabilidades de sufrir adenocarcinoma esofágico y adenocarcinoma gastro-cardial que los sujetos con peso normal; y las mujeres 15 % y 20% más probabilidades que las mujeres con peso normal según su IMC (1, 2). Los mecanismos incluyen el incremento de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina. Estos factores 1 y 2 inducen angiogénesis y proliferación celular, disminuyen la apoptosis e incrementan las citoquinas secundarias a la inflamación crónica inducida por obesidad con inducción del factor de crecimiento vascular endotelial, disminución de la adiponectina, e incremento de la leptina. La leptina estimula la proliferación celular al activar el receptor del factor de crecimiento epidérmico, también inhibe la apoptosis de las células esofágicas (2).

ESTÓMAGO

No está claro cuando las anomalías en la función gástrica son la causa o consecuencia de la obesidad, como el dolor abdominal alto, náusea, vómito y gastritis (7, 15). Entre más alto el IMC, mayor volumen gástrico en ayuno y disminución de la saciedad demostrado por una reducción de la sensación de plenitud y una mayor tolerancia de volumen máximo con Ensure® ingerido a un ritmo constante (Abbott Nutrition, Chicago IL). Se ha confirmado que la obesidad se asocia a una disminución en la saciedad, y por cada 5 kg/m² de IMC hay un consumo mayor de 50 kcal antes de sentir plenitud (2). Sin embargo, la disfunción gástrica más prevalente en los sujetos obesos cuando se comparan con los controles

delgados es el rápido vaciamiento gástrico de los sólidos (7).

Gastritis erosiva. La obesidad es un factor de riesgo para la gastritis erosiva, la úlcera gástrica y duodenal (16). Se ha reportado la asociación de gastritis erosiva y disminución de la adiponectina independientemente del IMC o de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) (2).

Cáncer gástrico. La obesidad se considera un estado pro inflamatorio y pro carcinogénico y es reconocido como un factor de riesgo para cáncer importante y potencialmente modificable, incluyendo el cáncer gástrico. Diferentes metanálisis han reportado la asociación de la obesidad e IMC alto con cáncer gástrico y cáncer del cardias. También puede acelerar la carcinogénesis gástrica mediada por el Hp (2).

Un metanálisis hecho por Chen y cols. (17) que incluyó 24 estudios prospectivos con un número total de más de 10 millones de sujetos, mostró que aunque el sobrepeso y la obesidad no se asociaban con el riesgo total de cáncer gástrico, el incremento del IMC se asoció positivamente con el riesgo de cáncer del cardias gástrico (RR= 1.21 para sobrepeso y 1.82 para obesidad), pero no para el cáncer gástrico no cardial (2).

INTESTINO DELGADO

No se ha observado evidencia de que la síntesis de ácidos biliares o la circulación enterohepática estén alterados por la obesidad. Pero el intestino delgado es capaz de adaptar sus funciones absorptivas para 3 clases de macronutrientes: a) la capacidad de absorción de lípidos se adapta a la cantidad de grasa de la dieta; b) la toma de energía proveniente de la infusión intra duodenal de proteína de suero hidrolizada tiende a ser mayor en hombres obesos no diabéticos que en los controles delgados, y c) en obesidad mórbida, la absorción de glucosa en el intestino proximal está acelerada y esto es en relación con el incremento de la expresión del transportador-1 vinculado a sodio-glucosa (SGLT-1) (2). El incremento de la absorción de glucosa en el intestino proximal puede predisponer a la obesidad y a la diabetes tipo II (2).

Diarrea. La prevalencia de diarrea es mayor en la gente obesa. En un estudio poblacional de 2,660 individuos, la prevalencia de diarrea fue de 30% comparado con 17% en sujetos controles de peso normal. En un estudio epidemiológico de diarrea funcional en Francia, en 35,000 personas hubo una asociación mayor en mujeres con IMC alto, pero no en hombres. Esto se atribuye a múltiples mecanismos

potenciales asociados a cambios con la obesidad: cambios en los ácidos biliares, tránsito colónico acelerado, incremento en la permeabilidad de la mucosa (18) o inflamación intestinal que se evidencia por el incremento en los niveles de calprotectina fecal. Además, los medicamentos utilizados por los individuos obesos como la metformina para la DM 2 o en el ovario poliquístico también pueden causar diarrea (2, 7).

Enfermedad celiaca. Paradójicamente, la prevalencia de la enfermedad celiaca en la población obesa se ha incrementado. En pacientes de nuevo diagnóstico de enfermedad celiaca la prevalencia de obesidad varía de 39 a 44% (2, 7).

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En un metanálisis de 24 estudios que incluyó a 1,442 pacientes adultos con enfermedad inflamatoria intestinal y 2,059 controles sanos mostraron que la obesidad fue menos prevalente en pacientes con enfermedad de Crohn (OR 1.88; 95% CI, -2.77 a -1.00) y no hubo diferencia en la colitis ulcerativa. En los niños, la prevalencia de obesidad en la enfermedad inflamatoria intestinal fue similar a la de la población general, pero los niños obesos con EII tenían enfermedad más severa que los niños con peso normal. Esto puede ser confuso de interpretar, ya que el uso de corticoides en EII puede contribuir a la obesidad (2). Aunque hay similitudes entre la fisiopatología del síndrome metabólico y EII que incluyen desregulación del tejido adiposo, respuesta inmune inadecuada, disbiosis e inflamación, hay estudios contradictorios en EII que han reportado elevación y en otro disminución de adiponectinas, por lo que el significado de esto aún no está claro. Se ha reportado incremento en la liberación del péptido 1 similar al glucagón que retarda el vaciamiento gástrico.

La obesidad es uno de los factores asociados al incremento del riesgo quirúrgico en pacientes con EII. En un estudio de 124 pacientes con EII naive a terapia biológica, en los que se inició infliximab, se observó que un mayor peso corporal se asoció con una pérdida temprana de respuesta al infliximab que fue independiente de la dosis en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. Se han reportado hallazgos similares con el adalimumab en pacientes obesos con enfermedad de Crohn que tuvieron una pérdida significativa de respuesta comparado con los controles delgados (2).

COLON Y RECTO

La asociación de constipación y obesidad es aún controversial. En niños sí es más común la constipación

en individuos obesos, pero no el síndrome de intestino irritable con predominio de constipación (2).

Enfermedad diverticular. La obesidad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diverticulosis, incremento del número de divertículos, incremento en el sangrado diverticular y de diverticulitis recurrente comparados con individuos de peso normal (19).

Pólipos en colon. Varios estudios han documentado un incremento en la prevalencia de pólipos adenomatosos con los cuartiles más altos de IMC (OR, 2.1; 95% CI, 1.4-2.3) (OR, 2.30; 95% CI 1.25-4.22) comparados con los cuartiles bajos, esta asociación es mayor en mujeres que en hombres. La ganancia de peso es otro factor de riesgo para adenomas. La obesidad, además, se asocia a un incremento en el riesgo de recurrencia de los adenomas, riesgo de pólipos sésiles serrados en el colon y de pólipos serrados mayores de 1 cm (2, 7, 20).

Cáncer de colon y recto. El cáncer colorrectal es el 4º cáncer más común en Estados Unidos y es la 2ª causa de muerte. En un metanálisis de más de 70,000 casos de cáncer de colon se mostró que la obesidad es un factor de riesgo, por cada incremento de 5 kg/m² de IMC, el riesgo de cáncer de colon se incrementa en 18%, esta asociación es mayor en hombres (RR, 1.24; 95% CI, 1.20-1.28) que en mujeres (RR, 1.09; 95% CI 1.04-1.12). El riesgo aumenta con el incremento de la circunferencia de la cintura (2, 3, 7). En otro metanálisis realizado en Canadá, se determinó que los varones con sobrepeso abdominal presentan 88% más probabilidades de sufrir este cáncer y los varones con obesidad abdominal 93% comparadas con personas de peso normal y en mujeres 25% y 55%, respectivamente (1). En Europa, en un metanálisis de 7 estudios prospectivos de cohorte que incluyeron 18,668 hombres y 24,751 mujeres con edad promedio de 62 y 63 años con un seguimiento de 12 años promedio, también se demostró el incremento de cáncer colorrectal en IMC alto en 16%, pero en obesidad con aumento de la circunferencia de cintura en 21% (21).

Las evidencias sugieren que los hábitos dietarios como el alto consumo de carnes rojas, alimentos procesados, azúcar refinada junto con el exceso de calorías favorecen el desarrollo de este tipo de cáncer. Existen estudios que demuestran que la actividad física regular representa un factor protector (1).

La relación entre cáncer de colon y obesidad parece ser multifactorial con cambios en la leptina, adiponectina, el microbioma, ácidos biliares secundarios, hormonas esteroideas, alteración en los niveles de los factores de crecimiento y resistencia a la insulina (7, 22).

Infección por *Clostridium difficile*. En un estudio en Israel retrospectivo en 6,800 pacientes hospitalizados, 148 con infección por *Clostridium difficile* comparados con 148 controles hospitalizados, se asoció un mayor IMC con la infección. Se requieren más estudios para verificar esta relación (2).

CANAL ANAL Y PISO PÉLVICO

Defecación disinérgica. En una cohorte representativa sueca de 1,001 personas de la población general, la obesidad se asoció a una evacuación rectal incompleta, ajustado por edad, sexo y educación (2).

Incontinencia fecal. Los estudios han reportado desde la no asociación hasta más de 69% de sujetos obesos con incontinencia fecal. La obesidad está emergiendo como un factor de riesgo potencial modificable para incontinencia fecal. La obesidad (IMC >30kg/m²) fue un factor de riesgo significativo para el incremento de la dificultad funcional/dependencia como resultado de incontinencia fecal (2).

HÍGADO

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) ha sobrepasado otras enfermedades crónicas hepáticas en Estados Unidos de Norteamérica y es la causa más frecuente de incremento de los niveles de transaminasas, afecta aproximadamente a 30% de la población, con una prevalencia mundial con rangos de 5 a 46%. Las poblaciones con diabetes mellitus o síndrome metabólico coexistente tienen significativamente más frecuencia de NAFLD cercana a 70%. La obesidad es también un factor de riesgo para carcinoma hepatocelular y este riesgo puede ocurrir independientemente del NAFLD (23).

Enfermedad hepática grasa no alcohólica. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) y la esteatosis aislada muestran esteatosis macro vesicular en más de 5% de los hepatocitos, sin embargo, en NASH se muestra además daño hepático incluyendo hepatocitos balonizados, focos inflamatorios y fibrosis (2).

La patogénesis de NAFLD involucra una compleja interacción de sobrecarga nutricional y factores metabólicos, microbianos y genéticos que en parte pueden explicar la heterogénea naturaleza de la obesidad. La acumulación de grasa en el hígado resulta de la sobrecarga calórica y de la acumulación ectópica de los triglicéridos en el hígado, aunque otras especies de lípidos incluyendo los esfingolípidos y los fosfolípidos también pueden

acumularse en los hepatocitos. La lipólisis de tejido adiposo suple la mayoría de los ácidos grasos libres que subsecuentemente son esterificados para formar triglicéridos hepáticos, sin embargo, la lipogénesis de novo y la grasa de la dieta también contribuyen. La acumulación anormal de lípidos contribuye a la lipotoxicidad, generalmente definida como la consecuencia deletérea de la acumulación de lípidos. El daño del órgano blanco de esta manera lleva a la resistencia a la insulina, que posteriormente exacerba la esteatosis hepática.

Los pacientes con NAFLD tienen el riesgo de desarrollar fibrosis progresiva y cirrosis. Se estima que 20% de los pacientes con NASH y menos del 5% en los pacientes con esteatosis aislada pueden progresar a cirrosis. En un metanálisis, la hipertensión arterial y una relación AST/ALT baja, confieren riesgo para progresión a fibrosis. Se ha calculado que los sujetos con NASH pueden progresar un estadio de fibrosis en 7 años, mientras que los sujetos con esteatosis pueden progresar un estadio de fibrosis en aproximadamente 14 años. Sin embargo, un pequeño número de pacientes progresa rápidamente a fibrosis, se desconoce realmente el número estimado, los factores para la rápida progresión aún no se conocen por completo. Finalmente, una proporción sustancial de pacientes (30-60%) con NASH comprobado por biopsia pueden tener niveles de transaminasas séricas normales.

La NAFLD confiere incremento en el riesgo de mortalidad cardiovascular y carcinoma hepatocelular, NASH confiere incremento en el riesgo de mortalidad relacionada con el hígado.

El tratamiento de primera intención incluye la pérdida de peso a través de la reducción de calorías, actividad física y procedimientos bariátricos. En sujetos con NASH y biopsias hepáticas pareadas antes y después de pérdida de peso, se observó mejoría histológica en esteatosis, balonización de los hepatocitos, inflamación y fibrosis al perder >5% del peso, aunque la mejoría histológica se correlaciona con el grado de pérdida de peso. La mayor resolución de la fibrosis ocurre en aquellos con pérdida de más de 10% de peso corporal. Es interesante que todos los pacientes que pierden 10% de peso o más muestran mejoría histológica. Sin embargo, la cirrosis secundaria a NASH es la 3ª indicación para trasplante hepático y se proyecta que sea la causa más frecuente en el futuro cercano (1).

Carcinoma hepatocelular. Su incidencia ha aumentado en los últimos años y ha llegado a ubicarse en el 5to lugar dentro de las enfermedades oncológicas mundiales y como 3a causa de muerte por

cáncer después del cáncer de pulmón y gástrico en varones (24).

La obesidad y la NAFLD incrementan el riesgo de HCC, que es el cáncer hepático primario más común. En un análisis de vigilancia, epidemiología y registro de resultados finales en Estados Unidos de 2004 a 2009, NAFLD fue la tercera causa más común de HCC después de la hepatitis crónica por virus C y la enfermedad hepática por alcohol. Este estudio mostró un incremento de 9% anual de HCC relacionado con NAFLD (2). En Asia, se han realizado estudios prospectivos desde entonces: un metanálisis de 26 estudios prospectivos de Chen et al. han demostrado el incremento del riesgo de HCC en sujetos que tienen sobrepeso y obesidad (25).

Estudios han mostrado que algunos pacientes con NAFLD desarrollan HCC en ausencia de cirrosis, mientras otros análisis sistemáticos no han mostrado incremento en el riesgo de HCC en ausencia de cirrosis. La coexistencia de obesidad confiere peor pronóstico, impactando la respuesta a la terapia y disminuyendo la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia del paciente (2). En pacientes con hepatitis C crónica que además son obesos y diabéticos, se incrementa también el riesgo de HCC (10). Se han propuesto como mecanismo de acción relacionando la obesidad y el HCC la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia crónica junto con el aumento en los niveles de IGF-1 y de adiponectina que generarían un ambiente proinflamatorio propicio para la proliferación celular (1). Varios estudios han vinculado el sistema inmune con el riesgo de cáncer. La pérdida de los linfocitos T CD4+ se ha asociado con el incremento de HCC, implicando la falla de la vigilancia inmune en un modelo de NASH.

VESÍCULA BILIAR

La obesidad tiene una fuerte asociación con las enfermedades de la vesícula biliar. Los sujetos obesos tienen una alta incidencia de colelitiasis, colecistitis y colesterosis cuando se comparan con los controles delgados. La circunferencia abdominal también es un factor de riesgo para las enfermedades de la vesícula, independientemente del IMC. Esta asociación se ha atribuido a la adiposidad abdominal, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipolep-

tinemia, hiperlipidemia y dismotilidad de la vesícula (2, 26). Estudios clínicos y epidemiológicos han sugerido que la obesidad se relaciona positivamente con el riesgo de cáncer de vesícula (10).

PÁNCREAS

La obesidad y la infiltración grasa del páncreas desempeñan un rol significativo en la disfunción pancreática endocrina que lleva al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. La obesidad también se ha asociado con pancreatitis y cáncer pancreático (1, 2, 3).

Pancreatitis aguda. La obesidad se ha asociado con pancreatitis aguda más severa. En un metanálisis se observó que los sujetos obesos tienen incremento en el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda severa, complicaciones locales y sistémicas, así como de mortalidad hospitalaria cuando se comparan con sujetos delgados. Estas asociaciones se han atribuido a un bajo grado de inflamación crónica y bajos niveles de adiponectina (2, 26).

Cáncer pancreático. Es el noveno cáncer más común en el mundo. Múltiples metanálisis han reportado la asociación entre IMC y obesidad abdominal con la aparición del adenocarcinoma del páncreas. En un metanálisis se observó un incremento en el riesgo de 10% en mujeres y de 13% en hombres por cada 5kg/m² de IMC. Además, por cada 10 cm extra de circunferencia de la cintura, hay un incremento de 11% de riesgo de cáncer pancreático (2, 3).

Una de las hipótesis que trata de explicar la relación entre obesidad y cáncer de páncreas propone que la hiperinsulinemia incrementaría el flujo sanguíneo local al páncreas favoreciendo la proliferación celular (26). Un mecanismo alternativo propone que un aumento del IMC se correlaciona con un mayor grado de lipoperoxidación lipídica que causaría aductos en el ADN con la consecuente alteración celular que llevaría al cáncer (1).

CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad crónica, recidivante y multifactorial que es considerada ya un problema de salud pública a nivel mundial.

Incrementa los riesgos de padecer diabetes mellitus tipo II y sus complicaciones, enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades del aparato gastrointestinal.

REFERENCIAS

1. Actis A, Outomuro D. Aparato digestivo, obesidad y cáncer. *Rev Gastroenterol Peru* 2010;30:55-59.
2. Camillieri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal complications of obesity. *Gastroenterology* 2017;152:1656-1670.
3. Koh JC, Loo MW, Goh KL et al. Asian consensus on the relationship between obesity and gastrointestinal and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1405-1413.
4. Acosta A, Camillieri M. A working paradigm for the treatment of obesity in gastrointestinal practice. *Tech Gastrointest Endosc* 2017;19:52-60.
5. Aleman J, Eusebi L, Ricciardiello L et al. Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. *Gastroenterology* 2014;146:357-373.
6. Wolin K, Carson K, Colditz G et al. Obesity and cancer. *Oncologist* 2013;15:556-565.
7. Acosta A, Camillieri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. *Ann NY Acad Sci* 2014;1311:42-56.
8. Garg SK, Maurer H, Reed K et al. Diabetes and cancer: Two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:97-110.
9. Stienstra R, Tack C, Kanneganti T et al. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell metabolism* 2012;15:10-8.
10. Youn S. Obesity-related digestive disease and their pathophysiology. *Gut Liver* 2017;11:323-334.
11. Anggiansah R, Sweis R, Anggiansah A et al. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:555-63.
12. Singh S, Sharma A, Murad M et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013:1399-412.
13. Rubenstein J, Morgenstern H, Chey W et al. Protective role of gluteofemoral obesity in erosive oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63:230-235.
14. Rustgi A, El-Serag H. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014;371:2499-2509.
15. Eslick G. Gastrointestinal symptoms and obesity: A meta-analysis. *Obesity Reviews* 2012;13:469-479.
16. Yamamoto S, Watabe K, Takehara T. Is obesity a new risk factor for gastritis? *Digestion* 2012;85:108-110.
17. Chen Y, Liu L, Wang J et al. Body mass index and risk of gastric cancer: A meta-analysis of population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer epidemiol. Biomarkers Prev* 2013;22:1395-408.
18. Teixeira T, Souza N, Chiarello P et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. *Clin Nutrition* 2012;31:735-40.
19. Kopylov U, Ben-Horin S, Lahat A et al. Obesity, metabolic syndrome and the risk of development of colonic diverticulosis. *Digestion* 2012;86:201-205.
20. Ben Q, An W, Jiang Y et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;142:762-72.
21. Freisling H, Arnold A, Soerjomataram I et al. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: Meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *Br J Cancer* 2017;11:1486-1497.
22. Jochem C, Leitzmann M. Obesity and colorectal cancer. Recent results. *Cancer Res* 2016;208:17-41.
23. Goh L, Leow A, Goh K. Observations on the epidemiology of gastrointestinal and liver cancer in the Asia-Pacific region. *J Dig Dis* 2014;15:463-8.
24. Polesel J, Zuchetto A, Montella M et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009;20:353-7.
25. Chen Y, Wang X, Wang J et al. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: An updated meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 2012;48:2137-45.
26. Cruz M, Conwell DL, Krishna SG. The impact of obesity on gallstone disease, acute pancreatitis, and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:625-637.

AUTOEVALUACIÓN

1. Con base en el índice de masa corporal, ¿cuándo se considera obesidad?
 - a. Igual o superior a 25 kg/m²
 - b. Igual o superior a 30 kg/m²
 - c. Igual o superior a kg/m²
 - d. Cintura mayor de 88 cm en mujeres y 102 cm en varones
 - e. Cintura mayor a 100 cm en mujeres y varones

Respuesta correcta: Inciso b. Una persona presenta sobrepeso cuando su índice de masa corporal (IMC) es igual o superior a 25 Kg/m² y menor a 30 Kg/m², en tanto que presenta obesidad cuando su IMC supere el valor de 30 Kg/m².

Referencia: Actis A, Outomuro D. Aparato digestivo, obesidad y cáncer. Rev Gastroenterol Peru 2010;30:55-59.

2. ¿Qué tipo de obesidad se asocia a mayor riesgo de neoplasias?
 - a. Obesidad en cadera
 - b. Obesidad común
 - c. Obesidad en la postmenopausia
 - d. Obesidad abdominal
 - e. Obesidad generalizada

Respuesta correcta: Inciso d. Obesidad abdominal.

Comentario: es necesaria la distinción entre el sobrepeso y la obesidad común con el sobrepeso y la obesidad de tipo abdominal, que es una fuente importante de adipocitoquinas vinculadas fuertemente al desarrollo de distintas neoplasias. La obesidad abdominal desempeña un papel importante al crear un ambiente sistémico pro-inflamatorio, el cual resulta en el desarrollo de diabetes y cáncer.

Referencias: Actis A, Outomuro D. Aparato digestivo, obesidad y cáncer. Rev Gastroenterol Peru 2010;30:55-59.

Garg SK, Maurer H, Reed K et al. Diabetes and cancer: Two diseases with obesity as a common risk factor. Diabetes Obes Metab 2014;16:97-110.

Stienstra R, Tack C, Kanneganti T et al. The inflammasome puts obesity in the danger zone. Cell metabolism 2012;15:10-8.

3. El incremento de ERGE en las personas obesas se presenta por los siguientes cambios, excepto:

- a. Mayor presión intra-abdominal
- b. Reducción de la presión del EEI
- c. Reducción de la longitud intra-abdominal del EEI
- d. Disfunción de la peristalsis esofágica
- e. Disminución de los niveles de estrógenos

Respuesta correcta: Inciso e. Disminución de los niveles de estrógenos.

Comentario: el sobrepeso y, particularmente, los incrementos de la circunferencia abdominal producen una mayor presión intra abdominal, reducen la presión del EEI y la longitud de su porción intra abdominal y causan disfunción peristáltica del esófago. También se incrementa la exposición ácida del esófago, y esto puede estar en parte relacionado con el incremento de los niveles de estrógeno, que son mayores en la obesidad.

Referencias: Actis A, Outomuro D. Aparato digestivo, obesidad y cáncer. Rev Gastroenterol Peru 2010;30:55-59.

Camillieri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal complications of obesity. Gastroenterology 2017;152:1656-1670.

4. La diferencia entre esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica está dada por:
 - a. Esteatosis macro vesicular en más de 5% de los hepatocitos
 - b. Focos inflamatorios y fibrosis
 - c. Interacción de sobrecarga nutricional y factores metabólicos
 - d. Acumulación ectópica de triglicéridos
 - e. Resistencia a la insulina

Respuesta correcta: Inciso b. Focos inflamatorios y fibrosis.

Comentario: la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y la esteatosis aislada muestran esteatosis macro vesicular en más de 5% de los hepatocitos. Sin embargo, en NASH se muestra además daño hepático, incluyendo hepatocitos balonizados, focos inflamatorios y fibrosis.

Referencia: Camillieri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal complications of obesity. Gastroenterology 2017;152:1656-1670.

Tratamiento médico de la obesidad: ¿Qué hacer además de la dieta?

Dr. Mauricio de Ariño Suárez, Dra. Angelina América Molina Villena

Servicio de Gastroenterología. Hospital Español, CDMX
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La obesidad se ha expandido vertiginosamente, afectando a todas las etnias, edades, géneros y niveles socioeconómicos, y constituye una verdadera pandemia.
- La obesidad acorta la expectativa de vida y afecta muchos órganos y sistemas.
- El tratamiento de la obesidad se basa en tres modalidades principales: *a)* dieta, ejercicio y cambios de conducta o hábitos; *b)* terapia farmacológica; y *c)* procedimientos quirúrgicos y endoscópicos.
- La incorporación de fármacos ha mostrado ser un coadyuvante eficaz a los cambios de estilo de vida, permitiendo a un mayor número de pacientes obesos lograr la pérdida de peso suficiente para prevenir o mejorar las comorbilidades asociadas y mantener el peso perdido por mayor tiempo.
- Las medicinas para la obesidad caen en dos categorías principales: supresores de apetito o anorexígenos y bloqueadores de la grasa gastrointestinal.

“Que el alimento sea tu medicina, y la medicina sea tu alimento”.

HIPÓCRATES
(Cos, c. 460 a. C.-Tesalia c. 370 a. C.)

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha expandido vertiginosamente, afectando a todas las etnias, edades, géneros y niveles socioeconómicos, constituye una verdadera pandemia. Esta “epidemia del siglo XXI”, como la cataloga la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un gran problema de salud pública. Afecta la calidad de vida, aumenta el riesgo de enfermedades, de

muerte prematura y causa un importante incremento en los costos para el cuidado de la salud (1, 2). El grado de obesidad se mide de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC; peso en kg/altura en m²), el cual tiene buena correlación con la grasa corporal y es buen método de escrutinio que permite clasificar el peso desde normal hasta obesidad mórbida. Para complementar el IMC deben hacerse medidas adicionales como es la circunferencia de la cintura (CC), ambas variables son fuertes predictores del riesgo para la salud (3).

Hay evidencia científica que demuestra que la fisiopatogenia de la obesidad es compleja y en ella interactúan múltiples factores como la genética, el medio ambiente, alteraciones endocrinas, metabólicas y psicológicas, el estilo de vida y el entorno. Todos estos factores favorecen el desequilibrio entre las dos causas primordiales: mayor ingesta calórica y pobre gasto energético (4). No obstante, no todos los sujetos obesos (IMC > 30 Kg/m²) necesitan tratamiento (aunque es aconsejable), como lo ejemplifica el concepto de la paradoja de la obesidad o del obeso metabólicamente sano (5). Así, 31.7% de los obesos son metabólicamente sanos, porcentaje que disminuye con la edad. Debe remarcarse que no existe ninguna obesidad saludable. Se ha demostrado que los pacientes con comorbilidades asociadas a la obesidad se verán beneficiados al bajar de peso.

El tratamiento de la obesidad se basa en tres modalidades principales: *a)* dieta, ejercicio y cambios de conducta o hábitos, *b)* terapia farmacológica, y *c)* procedimientos quirúrgicos y endoscópicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1975 la obesidad se ha triplicado en todo el mundo. La OMS calcula que en estos momentos hay

2,100 millones de adultos excedidos en peso, de ellos, 700 millones son obesos y al menos 2.8 millones mueren al año como consecuencia de la obesidad (6, 7). Globalmente, la prevalencia de obesidad y sobrepeso combinados se incrementó a 27.5% para adultos y 47.1% para niños, de 1980 a 2013 (7). La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) pone a México en segundo lugar a nivel mundial en prevalencia de obesidad (32.4% obesos, 36.9% con sobre peso, combinado total de 69.3%) (8). De acuerdo con los resultados de la ENSANUT 2012, la prevalencia combinada en adultos es mayor en las mujeres (73.0%) que en los hombres (69.4%) (9). Todos estos datos, tristemente, demuestran que en México y en otros países, las personas que tienen un peso saludable se han vuelto minoría.

Hay clara evidencia de que la obesidad acorta la expectativa de vida y que afecta muchos órganos y sistemas (10-12). El exceso de adiposidad se asocia con mayor secreción de citocinas pro-inflamatorias, mediadores de trombosis y de hormonas que inducen la resistencia a la insulina. La alta prevalencia de síndrome metabólico sugiere que comparte la lipotoxicidad como mecanismo etiopatogénico. La obesidad se considera un auténtico factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV) (13-15), aumentando la mortalidad tanto por ECV como por otras enfermedades a las que se asocia (13). Se estima que 90% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es atribuible a la obesidad (1). La hipertensión arterial (HTA) es 25-40% más frecuente en el obeso, implicando en su desarrollo la mayor activación simpática y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (15). La asociación entre obesidad e hiperlipidemia (17), cáncer, apnea del sueño, asma, osteoartritis, trastornos del estado de ánimo y ansiedad, enfermedad grasa no alcohólica del hígado y esteatohepatitis ha sido bien establecida (4, 12, 13, 18-20).

Finkelstein y cols. señalan el enorme costo de la obesidad en EUA. Reportan que, comparados con sujetos de peso normal, los pacientes obesos hospitalizados tienen un costo 46% mayor, y como externos 27% más costo y visitas médicas. Con un costo aproximado en 2008 de 47 mil millones de dólares (13). En Brasil, se estima que el costo total anual de todas las enfermedades relacionadas con la obesidad es de 2,100 millones de dólares, 1,400 millones (68.4%) en hospitalizaciones y 679 millones en pacientes ambulatorios (21). En México, las enfermedades causadas por la obesidad tienen un costo anual aproximado de 3,500 millones

de dólares. El costo directo se incrementó 61% de 2000 a 2008, al pasar de 26,283 a 42,246 millones de pesos. Para 2017, se estima que el gasto sea de 77,919 millones (en pesos de 2008) (22). Estas estadísticas tan alarmantes nos impactan a todos y han llevado a que diferentes asociaciones en el mundo, como la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) o la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (4, 23) y la Asociación Médica Americana (AMA), clasifiquen a la obesidad como una enfermedad crónica, argumentando que ello permitirá a los sujetos obesos recibir mayor atención médica y coberturas de salud, y al Estado destinar más recursos para su investigación, prevención y tratamiento (24). Esta postura, que puede tener detractores, toma mayor protagonismo al ver que dos terceras partes de la población tienen obesidad o sobrepeso, y a pesar de eso, es una enfermedad totalmente infravalorada por la población general y muchas veces por los médicos. Nos encontramos, por tanto, ante una de las enfermedades más prevalentes, más infravaloradas, menos diagnosticadas y menos tratadas de nuestra historia (4).

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON SOBREPESO U OBESIDAD

El primer paso en el tratamiento de la obesidad es detectar a todos los adultos con sobrepeso y obesidad que puedan beneficiarse con la pérdida de peso. Las guías recomiendan manejo médico a los pacientes con IMC de ≥ 30 Kg/m² o IMC de ≥ 25 Kg/m² con una comorbilidad o factor de riesgo (tabla 1) (25). Lamentablemente, se reporta que sólo un tercio de los pacientes obesos tiene diagnóstico de obesidad o recibe terapia para combatirla (26). (Tabla 1)

La obesidad se define por el porcentaje de masa grasa (MG) superior a 25% en hombres y 33% en mujeres. La capacidad para medir de manera confiable la MG requiere de estudios especializados (bioimpedancia bioeléctrica, densitometría de rayos X de doble fotón, TAC y RM) no siempre disponibles, por lo que habitualmente se usa el IMC que permite el diagnóstico y la clasificación en: "peso normal" IMC = 18.5 - 24.9 kg/m², "sobrepeso" IMC = 25.0 - 29.9 kg/m² y "obeso" leve o clase I = 30 - 34.9 kg/m², moderado o clase II = 35 - 39.9 kg/m² y grave, mórbido o clase III = ≥ 40 kg/m² (1). El medir el IMC es útil y práctico, pero éste es un marcador subrogado, no una medida directa de la grasa ni de su distribución corporal, no diferencia entre masa magra (MM) y masa grasa (MG) y es un mal indicador

Tabla 1. Clasificación de sobrepeso y obesidad de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de la cintura (CC).

Clasificación del peso	IMC kg/m ²	Grado obesidad	Riesgo de enfermedad		Tratamiento
			♂ ≤ 102 cm ♀ ≤ 88 cm	♂ ≥ 102 cm ♀ ≥ 88 cm	
Bajo	< 18.5			—	—
Normal	18.5-24.9			—	—
Sobrepeso	25.0-29.9	I	Aumentado	Alto	Dieta, AF y CEV con morbilidad TF
Obesidad	30.0-34.9 35.0-39.9	II	Alto Muy alto	Alto Muy alto	Dieta, AF y CEV TF
Obesidad mórbida	> 40.0	III	Extremadamente alto	Extremadamente alto	Dieta, AF y CEV TF, TQ

en sujetos de baja estatura, edad avanzada, musculosos, con edema o gestantes. Por lo que se sugiere complementarlo con la circunferencia de la cintura (CC) para proveer una evaluación de riesgo más precisa, ya que la grasa intra-abdominal se asocia con mayor mortalidad en comparación con la grasa periférica o subcutánea (26). La CC considera obesidad abdominal ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres, en bipedestación y sobre la cresta ilíaca. No es útil medir la CC cuando el IMC ≥ 35 kg/m². Si bien la obesidad se clasifica por el IMC, la presencia de comorbilidades relacionadas ha ganado importancia como factor de diagnóstico y pronóstico según lo reportado por el Sistema de Estadificación de Obesidad de Edmonton y el Sistema de Estadificación de Enfermedad Cardiometabólica (CMDS) (27). Como parte de la evaluación integral del paciente con obesidad, se debe contar con: I) historia clínica completa; II) cuantificar la ingesta (frecuencia, variedad, cantidad y preferencias de consumo) y la actividad física; III) evaluación de comorbilidades y causas secundarias, y IV) una evaluación física completa, donde el IMC y la CC son imprescindibles. Para evaluar comorbilidades se debe tener: TA, perfil de lípidos, glucosa y HbA1c, TSH, enzimas hepáticas y proteína C reactiva ultrasensible. Saber si hay datos de apnea del sueño y enfermedad coronaria. Checar medicamentos que favorecen la ganancia de peso. Descartar otros factores etiológicos y comorbilidades (osteoartritis, colelitiasis, ERGE, irregularidades menstruales, infertilidad, depresión y deterioro en la calidad de vida), así como alteraciones de la conducta alimentaria (picoteos, compulsiones, trastorno por atracón o bulimia nerviosa) (4).

TRATAMIENTO

Varias asociaciones (cardiología, endocrinología, obesidad, entre otras), en muchos países (EUA, UK, España, Colombia, México, por ejemplo) han desarrollado guías de manejo para la obesidad (3, 4, 12, 13, 22). Hay evidencia de que reducciones muy discretas de peso, del orden de 5% a 10%, traen consigo importantes beneficios en salud y calidad de vida (12, 13, 28), incluyendo prevención y resolución de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), disminución en riesgo de enfermedad cerebral vascular (ECV), reducción en presión arterial y lípidos, y mejoría en la enfermedad grasa no alcohólica del hígado; sin que necesariamente se tenga que llegar a IMC de 25 kg/m². Las guías concuerdan en que el tratamiento de la obesidad se basa en tres modalidades principales: a) dieta, ejercicio y cambios de conducta o hábitos; b) terapia farmacológica; y c) procedimientos quirúrgicos y endoscópicos. También concuerdan en que el factor más importante es la intervención de manera exhaustiva en el estilo de vida o hábitos de conducta. Esto significa implementar tres estrategias: I) cambios en la dieta para disminuir la ingesta de calorías, II) aumentar la actividad física, y III) en la capacitación y formación de los hábitos de conducta y estilos de vida.

Mucho se ha debatido e investigado acerca de cuál es la mejor dieta y es frecuente tener opiniones sin ninguna evidencia científica, como lo comenta G. Thom (29) al buscar en internet “dietas para perder peso” y encontrar casi 51 millones de citas y ver que Amazon ofrece 31,000 libros sobre el tema. La estrategia es reducir la ingesta calórica y esto varía con cada dieta: *vr. g.*, algunas limitan las porciones

o cuentan las calorías o usan fórmulas comerciales, otras reducen o limitan ciertos alimentos o macronutrientes. Se han realizado múltiples estudios con diferentes combinaciones de macronutrientes (bajas en carbohidratos o en grasa o moderadas en grasa y altas en proteínas, bajas en azúcar, por ejemplo) buscando cuál es la mejor dieta y varios metanálisis han demostrado convincentemente que tienen resultados comparables en cuanto a pérdida de peso y que el factor más importante es disminuir la ingesta calórica (3, 26, 29). Varias consideraciones deben tomarse en cuenta al seleccionar una dieta para bajar de peso: debe proveer menos energía de la requerida para el mantenimiento diario, debe individualizarse para que permita otros beneficios de acuerdo con las comorbilidades, cuidando las preferencias de alimentos para mejorar la adherencia del paciente y ser flexible (29). Las guías recomiendan para alcanzar la primera meta una reducción de 500 kcal/día de los requerimientos o implementar un plan de dieta de 1,200-1,500 kcal/día para mujeres y de 1,500-1,800 kcal/día para hombres (3, 13, 26, 29). Se ha visto que la adherencia a la dieta es mucho mejor predictor de pérdida de peso que el tipo de dieta. Sin embargo, la adherencia suele ser de corta duración, encontrando que después de 3 a 6 meses decae el cumplimiento a la mayoría de las dietas. Los estudios para explicar las razones del problema de adherencia a las dietas encuentran que los cambios metabólicos y neurohormonales involucrados en la regulación de la ingesta y gasto energético, son compensatorios y ocurren con la pérdida de peso (disminución de leptina, aumento de grelina, reducción del péptido YY y colecistocinina), se mantienen y van en dirección de recuperar peso (26). Estos hallazgos apoyan la posibilidad de que los cambios fisiológicos compensatorios eventualmente sobrepasen la disposición del paciente para cumplir con la dieta. Este concepto es importante en el manejo de la obesidad a largo plazo, ya que puede validar el uso de medicamentos que cambien la fisiología o los niveles hormonales.

La actividad física es parte importante del manejo de la obesidad, no obstante, se ha demostrado que no es tan efectiva como la dieta para causar pérdida de peso a corto plazo. También se ha probado que es uno de los factores más importantes para prevenir la recuperación de peso (26). Las guías recomiendan un aumento gradual en la actividad física aeróbica (como una caminata vigorosa) hasta alcanzar la meta de 150 min/semana (equivalente a >30 min/día, al menos 5 día/semana) y subir a 300 min/semana para evitar la ganancia ponderal y limitar la inacti-

vidad física (3, 4, 12, 13). Los metanálisis muestran que hay una pérdida adicional de 1 a 1.5 kg a los 12 meses en comparación con lo sólo obtenido por la dieta. Hay diferencia entre actividad física y ejercicio. La actividad física consiste en cualquier movimiento corporal que aumenta el gasto energético, *vr. g.*: caminar, subir escaleras, entre otras actividades. El ejercicio se define como un movimiento repetitivo, estructurado y planeado para mejorar o mantener uno o más componentes de la condición física. En el manejo de la obesidad se deben alentar ambas actividades. Los estudios han demostrado que la actividad física es tan efectiva como los programas de ejercicio en mejorar la pérdida de peso y la condición cardiorrespiratoria (5). Combinar ejercicio aeróbico (caminar, pedalear, trotar, bailar) y anaeróbico (con resistencia) obtiene mejores resultados que el realizarlos de forma aislada (4). El ejercicio anaeróbico, por su efecto sobre la masa muscular, está especialmente indicado en personas mayores y en los que padezcan sarcopenia por la baja de peso. No obstante, la pobre pérdida de peso que se consigue con la actividad aeróbica regular, debe estimularse a los pacientes para que la practiquen, ya que mejora la presión sanguínea, la concentración de lípidos, la grasa visceral, el control glicémico y la condición cardiorrespiratoria, atenuando la mortalidad por ECV (30). La asesoría debe ser personalizada, considerando preferencias y habilidades, condición física, situación cardiorrespiratoria y ortopédica, medicación y discapacidades (4).

Además de los cambios en la dieta y la actividad física, es importante (en especial a largo plazo) la capacitación y formación de los hábitos de conducta y estilos de vida para lograr mayor adherencia a la terapia. Parte de la evidencia en que se apoyan las guías para esta recomendación se basa en dos grandes estudios clínicos: el Look AHEAD (28) y el programa de prevención de diabetes (3). El primero analiza tres variables: número de sesiones atendidas para asesoramiento de hábitos y conducta, número de cambios en los alimentos y los minutos semanales de actividad física; evalúa la pérdida de peso al 1, 4 y 8 años. Reporta que 50% de los pacientes que participaron en el programa intensivo de intervención en el estilo de vida mantenía una pérdida de peso $\geq 5\%$ a los 8 años comparados con 35.7% con manejo estándar ($p < 0.001$), y 26.9% y 17.2%, respectivamente, perdieron $\geq 10\%$ ($p < 0.001$) (28). Las guías recomiendan acudir a 14 sesiones (individuales o grupales) durante los primeros 6 meses para mejorar el estilo de vida (3, 12, 13). El contacto frecuente es crítico para inducir la importancia clínica

de la pérdida de peso y establecer metas reales a corto y largo plazos (*v. gr.*, la importancia de perder $\geq 5\%$ de peso). Las sesiones individuales ofrecen la oportunidad de proveer instrucciones a la medida. Aunque algunos sugieren que las sesiones en grupo son igual de efectivas o incluso más, ya que brindan el apoyo y la motivación social. El automonitoreo o autocontrol se ha recomendado como la estrategia más útil para alcanzar los objetivos en el cambio de estilo de vida y lograr mayor adherencia a la terapia. Se instruye a los pacientes para que registren la ingesta, actividad física y peso durante el tratamiento (5), incluyendo el registro exacto de alimentos y líquidos ingeridos y de las calorías que contienen; lo que permite la reflexión sobre el propio patrón de alimentación y la planeación de la dieta introduciendo restricciones y provee datos para compartir con el tratante, los cuales se registran en papel o de manera digital. Lo mismo sucede con la actividad física. También se recomienda que los pacientes se pesen regularmente, al menos una vez por semana, en la fase de bajar de peso (los primeros 6 meses). En la fase de mantenimiento las estrategias más útiles para mantener el peso son: continuar con las sesiones de asesoría o de reforzamiento de conducta tan frecuente como una vez por semana a una vez al mes, pesarse una vez por semana (preferible el peso diario) y tener una respuesta rápida ante cualquier incremento. Seguir con un programa de actividad física intenso, como el que recomienda el Colegio Americano de Medicina del Deporte, 60 min/día casi toda la semana, para alcanzar 200 a 300 min/semana, siendo igualmente efectivo realizarlos de manera continua o en varias sesiones al día (30). No obstante sus beneficios, la intervención exhaustiva en el estilo de vida tiene un alcance limitado, por lo que los esfuerzos por diseminarlas han aumentado. Se ha reportado que las sesiones vía telefónica son casi tan útiles como las cara a cara, mientras que por internet o por celular, son menos efectivas. No obstante, un porcentaje importante de pacientes obesos sometidos a estas terapias recuperan rápidamente el peso perdido, tanto por regresar a su estilo de vida y hábitos, como por los cambios fisiológicos adaptativos que ocurren con la baja de peso, como ya se señaló. Es importante tener en cuenta que múltiples medicinas se asocian con aumento de peso, como algunos hipoglicemiantes, antihipertensivos, antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, antihistamínicos, esteroides, anticonceptivos y otros agentes hormonales (3). De ser posible, deben cambiarse por medicamentos que provoquen bajar de peso o sean neutrales al balance de éste.

En general, los médicos estamos temerosos con el uso de las medicinas para bajar de peso por la historia de problemas que han tenido, desde el potencial riesgo de adicción que tuvieron las anfetaminas o las valvulopatías por fenfluramina y dexfenfluramina, el riesgo de eventos cardiovasculares por la sibutramina o de suicidios con el rimonabant, razones todas por las que fueron retirados del mercado como terapia de la obesidad. Tal vez ésta es la razón para que menos de 3% de los sujetos obesos reciba terapia farmacológica (5). La incorporación de fármacos ha mostrado ser un coadyuvante eficaz a los cambios de estilo de vida, permitiendo a un mayor número de pacientes obesos lograr la pérdida de peso suficiente para prevenir o mejorar las comorbilidades asociadas y mantener el peso perdido por mayor tiempo. La Food and Drug Administration (FDA) tiene aprobados estos medicamentos para el manejo crónico del peso, pues reconoce que los pacientes pueden necesitarlos de manera indefinida y que la eficacia actual de éstos se limita a una pérdida de 5% a 10% del peso en la mayoría de los pacientes exitosos (30, 31). Es importante seguir varios principios al prescribirlos. 1. Siempre usarlos como coadyuvantes, continuando con el apoyo en el estilo de vida, pues ayudan a reforzar la conducta para mejorar la adherencia a la dieta y la actividad física. 2. Médicos y pacientes deben estar familiarizados con su uso, considerando riesgo-beneficio, comorbilidades, tratamientos asociados, efectos secundarios, interacciones y reevaluándose periódicamente. 3. Debe haber una pérdida significativa de peso a los 3 o 4 meses (definida como más de 4-5% del peso total), de no ser así, debe implementarse un nuevo plan terapéutico (3, 13, 31). Todas las medicinas para la obesidad son categoría X, las mujeres en edad reproductiva deben recibir asesoría adecuada. Ningún medicamento es efectivo para cada paciente, como ningún paciente es apropiado para cada medicamento (3).

Las medicinas para la obesidad caen en dos categorías principales: supresores de apetito o anorexígenos y bloqueadores de la grasa gastrointestinal. En la tabla 2 se presenta un resumen de los medicamentos disponibles para la baja de peso (3, 12, 27, 32). (Tabla 2)

Fentermina: es un agonista adrenérgico, simpaticomimético, con efecto anorexígeno. Es el medicamento más ampliamente usado por costo/beneficio, a pesar de ser aprobado sólo para uso a corto plazo, aunque en la práctica se usa por largos periodos. En un ensayo controlado, aleatorizado, a 28 semanas, la fentermina (15 mg al día) logró una

Tabla 2. Medicamentos para el tratamiento de la obesidad (26, 30-33)

Medicamento	Dosis	Mecanismo de acción	Pérdida de peso kg o %	% de pacientes con pérdida de peso $\geq 5\%$ $\geq 10\%$	Efectos adversos	Contraindicaciones
Fentermina	8 - 37.5 mg/d	Agonista adrenérgico, simpaticomimético	3.6 Kg 5,4 % 8mg 6 % 15 mg	46% 20.8%	Sequedad de boca, insomnio, mareos e irritabilidad	Trastornos de ansiedad, ICC, HTA no controlada, glaucoma, hipertiroidismo, convulsiones, IMAO, embarazo
Fentermina/ Topiramato	Inicio 3.75 mg / 23 mg / día mantenimiento 7.5 mg / 46 mg / día máxima dosis 15 mg / 92 mg / día	Agonista adrenérgico, simpaticomimético, modulación de receptor GABA	6.6% dosis mantenimiento. 8.6% dosis máxima	62% (dosis 7.5/46) 70% (dosis 15/92)	Sequedad de boca, insomnio, mareos e irritabilidad, disgeusia, parestesias	Trastornos de ansiedad, ICC, HTA no controlada, glaucoma, hipertiroidismo, convulsiones, uso de IMAO, embarazo
Orlistat	120 mg 3 / día	Inhibe lipasa	5.8 KG 5.6% a 9.6%	45% 20.2%	Urgencia fecal, heces aceitosas, flatulencia con escurrimiento e incontinencia fecal, mala absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K)	Síndromes de malabsorción, colestasis, embarazo
Locaserina	10 mg 2 / día	Agonista 5-HT _{2C}	3.6 kg 5.8%	47.5% 22.6%	Cefalea, mareo, fatiga, náuseas, sequedad de boca y estreñimiento	Medicamentos SSRI/SNRI, ICC, valvulopatía, embarazo
Naltrexona/ bupropion	16 / 180 mg / día a 32 / 360 mg / día dosis máxima	Antagonista opioide/Inhibe retoma de dopamina y norepine-frina	6.1% a 9.3%	48%	Náuseas, estreñimiento, cefalea, mareo, insomnio y sequedad de boca	Convulsiones, HTA no controlada, anorexia nerviosa, supresión de alcohol u opiáceos estado bipolar, IRC, IMAO
Liraglutida	3 mg / día inyección subcutánea (revalorar en 5 semanas) [47, 49]	agonista GLP-1	5.8 kg 4% a 6%	63% 33%	Náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, dispepsia y dolor abdominal	Carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple, gastroparesia, embarazo

Abreviaturas: 5-HT serotonina, ICC insuficiencia congestiva cardiaca, GABA ácido gamma-aminobutirico, GLP-1 peptide-1 parecido a glucagon, HTA hipertensión arterial, IRC insuficiencia renal crónica, IMAO inhibidor de monoamino oxidasa, IRSN inhibidor de recaptura de serotonina/norepinephrina, IRSS Inhibidor selectivo de recaptura de serotonina.

pérdida de 6.0 kg en comparación con 1.5 kg con placebo; 46% del grupo fentermina logró $\geq 5\%$ pérdida de peso y 20.8% $\geq 10\%$, mientras que 15.5% y 6.8%, respectivamente, lo hicieron con placebo (3, 12, 32). La dosis recomendada de fentermina es de 15 a 37.5 mg una vez al día por la mañana. Los efectos colaterales más frecuentes son irritabilidad, sequedad de boca, insomnio, mareos, estreñimiento, taquicardia y aumento en la presión arterial.

Fentermina/Topiramato: fentermina a dosis bajas combinada con topiramato, un antiepiléptico, en cápsulas de liberación prolongada, resulta en mejor tolerancia y mayor reducción de peso que de forma individual. Un estudio doblemente a ciegas con dosis estándar de 7.5 mg/46 mg lo compara con placebo y reporta una pérdida de peso de 9.6% y 1.6% ($P < 0.0001$), respectivamente. Con pérdidas de $\geq 5\%$ en 62% y 21%, respectivamente (30-32).

El orlistat inhibe la lipasa gastrointestinal, disminuyendo la absorción de grasa en el tubo digestivo en 30% aproximadamente en cada comida. Varios estudios apoyan su eficacia comparado con placebo, logrando pérdidas de $> 5\%$ (56% vs. 33%) y $> 10\%$ (34% vs. 16%), con dosis de 120 mg tres veces al día (5, 33). Es mínimamente absorbido, por lo que sólo tiene efectos colaterales gastrointestinales como diarrea y flatulencia con escurrimiento fecal (31, 32).

La lorcaserina es un agonista selectivo del receptor de serotonina (5-HT) 2C, actúa reduciendo el apetito. Tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de fase 3 (BLOOM, BLOSSOM y BLOOM-DM), evaluaron los efectos de lorcaserina en el peso (3, 12, 32); 47.5% con lorcaserina perdió $\geq 5\%$ en comparación con 20.3% con placebo. Los efectos secundarios más comunes incluyen dolor de cabeza, mareos, fatiga, náuseas, sequedad de boca y estreñimiento (31, 32).

La naltrexona/bupropion, disponible en tabletas de 8mg/90mg de liberación prolongada. La naltrexona es un antagonista opioide y el bupropion es un inhibidor de la recaptura de dopamina y norepinefrina que modula las vías centrales de recompensa desencadenadas por los alimentos. Estudios a un año revelan una pérdida de 6.1 kg vs. 1.4 kg con placebo. Asimismo, 48% vs. 16%, respectivamente, perdieron $\geq 5\%$ del peso inicial. Los efectos colaterales incluyen náusea, estreñimiento y mareo.

La liraglutida 3.0 mg/d es un agonista GLP-1, produce una pérdida media de 8.4 kg comparado

con 2.8 kg del placebo; 63.2% vs. 27.1% de los pacientes, respectivamente, perdió $\geq 5\%$ del peso inicial (31, 32).

El uso exitoso de la terapia farmacológica depende de individualizarla para cada paciente de acuerdo con su conducta, apego y comorbilidades. La siguiente estrategia en el manejo de la obesidad es la terapia quirúrgica y endoscópica, la cual se discute en otro capítulo.

CONCLUSIONES

La obesidad es una de las enfermedades más prevalentes, más infravaloradas, menos diagnosticadas y menos tratadas de nuestra historia; por lo que es fundamental que médicos y pacientes le demos la importancia que tiene como causa de múltiple comorbilidades, mala calidad de vida y muerte prematura. Además, hay que considerarla como un problema, habitualmente, para toda la vida. El tratamiento se basa principalmente en el cambio de hábitos y estilo de vida. Como señala Hipócrates: "Que el alimento sea tu medicina". Pero debe enseñarse a los pacientes que no hay una dieta ideal para todos y que lo más exitoso es ingerir menos calorías. La relación de macronutrientes va en función de comorbilidades y preferencias. Los resultados dependen más de la adherencia que del tipo de dieta. El ejercicio y la actividad física son equivalentes y cumplen la misma función y deben de ir de la mano con los cambios en la dieta; dando mejor resultado a largo plazo en el mantenimiento de la baja de peso. La asesoría frecuente y la autovigilancia son factores muy importantes para el cambio de hábitos y estilo de vida. Se deben tener metas claras en tiempos razonables; hacerle ver a los pacientes que alcanzar una pérdida de peso de $\geq 10\%$ conlleva grandes beneficios para la salud y que no necesariamente se tiene que llegar al peso ideal. También debe señalarse que al bajar de peso el organismo tiene cambios fisiológicos y metabólicos para tratar de evitar más pérdida, e incluso recuperar el peso perdido y que es el momento de insistir con el apoyo en el cambio de hábitos y aumentar el auto-control y probablemente de iniciar terapia farmacológica. Esta última siempre como coadyuvante e individualizada para cada paciente. En obesidad mórbida se debe considerar la terapia quirúrgica.

REFERENCIAS

1. WHO. WHO obesity and overweight fact sheet no 311, March 2013. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (Accessed sept 8/2017). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
2. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378:804-14.
3. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016;387: 1947-56.
4. Lecube A, Monereo S, Rubio MA et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64 (Suppl 1):15-22.
5. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56:465-472.
6. Moreno-Altamirano JJ, García-García G, Soto-Estrada S et al. Epidemiología, determinantes sociales asociados a la obesidad y la diabetes en México. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2014;77:86-95.
7. Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. *Lancet* 2014;384:766-81.
8. OCDE. [Sitio web]. Disponible desde: <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>
9. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados. Disponible desde: http://oment.ua.nl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf
10. Bray G. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2583-2589.
11. Field AE, Coakley EH, Must A et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161:1581-6.
12. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM et al, and Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines (2016) American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice* 2016; 22 (Suppl 3):1-203.
13. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023.
14. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*. 2003;115 (Suppl 8A):37S-41S.
15. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40 (Suppl 1):S57-S63.
16. Susic D, Varagic J. Obesity: A Perspective from hypertension. *Med Clin North Am* 2017;101:139-157.
17. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2013;7:304-383.
18. Flegal KM, Kit BK, Orpana H et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82.
19. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. Obesidad y riesgo de cáncer. Disponible en: www.cancer.gov/espanol/cancer/.../obesidad/hoja-informativa-obesidadEnero2016
20. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15:556-565.
21. Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: Cross-sectional study. *BMC Public Health* 2012;12:440.
22. Barrera CA, Ávila JL, Cano PE et al. Guía de práctica clínica, Prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad exógena. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51:344-57.
23. Mechanick JI, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocr Pract*. 2012;18:642-648.

24. American Medical Association. H440.842 Recognition of Obesity as a Disease. 2013. Available at: <https://www.ama-assn.org/ssl3/ecom/PolicyFinderForm.pl?site=www.ama-assn.org&uri=/resources/html/PolicyFinder/policy-files/HnE/H-440.842.HTM>.
25. Snow V, Barry P, Fitterman N et al. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;142:525-31.
26. Wyatt HR. Update on Treatment Strategies for Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1299-1306.
27. Fujioka K. Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1021-1032.
28. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:5-13.
29. Thom G, Lean M. Is There an optimal diet for weight management and metabolic health? *Gastroenterology* 2017;152:1635-1802.
30. Alamuddin N, Bakizada Z, and Wadden TA. Management of obesity. *J Clin Oncol* 2016;34:4295-4305.
31. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH et al. Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;10:342-362.
32. Igel LI, Kumar RB, Saunders KH et al. Practical use of pharmacotherapy for obesity. *Gastroenterology* 2017;152:1765-1779.
33. Jones BJ, Bloom SR. The new era of drug therapy for obesity: The evidence and the expectations. *Drugs* 2015;75:935-945.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué porcentaje de la DM2 está relacionada con la obesidad?
 - a. 30%
 - b. 50%
 - c. 70%
 - d. 90%
 - e. 15%

Respuesta correcta: Inciso d. Se estima que 90% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son atribuibles a la obesidad.

Referencia: WHO. WHO obesity and overweight fact sheet no 311, March 2013. <http://who.ubt.neducebter.factsheet.fs311/en> (Accessed sept 8/2017). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>

2. La pérdida mínima de peso para mejorar DM2, HTA e hiperlipidemia debe ser de...
 - a. $\geq 10\%$
 - b. $\geq 25\%$
 - c. $\geq 35\%$
 - d. $\geq 55\%$
 - e. Alcanzar el peso ideal

Respuesta correcta: Inciso a. Hay evidencia de que reducciones muy discretas de peso, del orden de 5% a 10%, traen consigo importantes beneficios en salud y calidad de vida.

Referencia: Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM et al, and Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines (2016) American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice* 2016; 22 (Suppl 3):1-203.

3. ¿Qué tipo de dieta da mejores resultados para bajar de peso?
 - a. Con 30% de proteínas, 40% de grasas y 40% de carbohidratos
 - b. Baja en carbohidratos y alta en proteínas (dieta de Atkins)
 - c. Baja en grasas y alta en proteínas
 - d. Baja en calorías
 - e. Dietas comerciales

Respuesta correcta: Inciso d. Múltiples estudios con diferentes combinaciones de macronutrientes buscando cuál es la mejor dieta y varios metanálisis han demostrado convincentemente que tienen resultados comparables en cuanto a pérdida de peso y que el factor más importante es disminuir la ingesta calórica.

Referencia: Thom G, Lean M. Is There an optimal diet for weight management and metabolic health? *Gastroenterology* 2017;152:1635-1802.

4. La dificultad para seguir bajando de peso después de 6 meses se debe principalmente a...
 - a. Rebeldía de los pacientes para seguir la dieta
 - b. Cambios metabólicos adaptativos a la baja de peso
 - c. Incapacidad para lograr cambios de hábitos por los pacientes
 - d. Poca actividad física para lograr mantener la baja de peso
 - e. Pobre respuesta a la terapia farmacológica

Respuesta correcta: Inciso b. Con la baja de peso se producen cambios metabólicos y neurohormonales compensatorios, involucrados en evitar mayor pérdida de peso y recuperar el peso perdido.

Referencia: Wyatt HR. Update on Treatment Strategies for Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1299–1306.

Pros y contras del tratamiento quirúrgico de la obesidad

Dra. Adriana Díaz Coppe, Dr. Miguel Francisco Herrera

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

PUNTOS CLAVE

- 72% de los mexicanos mayores de 20 años de edad padece sobrepeso u obesidad, con un incremento continuo año tras año.
- Los cambios en el estilo de vida, ejercicio y dieta, logran una pérdida de peso que va de 5 a 10%, que en la mayoría de los pacientes no es sostenida. La cirugía bariátrica, por otro lado, ha demostrado pérdida de hasta 70% del exceso de peso, sostenida por más de 10 años en la mayoría de los pacientes.
- En Estados Unidos de América, se estima que sólo se realiza cirugía bariátrica en 1.24% de la población que podría ser candidata considerando su índice de masa corporal.
- La frecuencia de deficiencias nutricionales en pacientes llevados a cirugía bariátrica oscila entre 30 y 70% tomando en cuenta los diferentes procedimientos.
- La cirugía bariátrica es responsable de la remisión parcial o total de comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, hígado graso y apnea del sueño, entre otras, hasta en 80% de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

Hipócrates, de la Isla griega de Kos, fue el primero en determinar que “las personas obesas morían de manera prematura” (1). Ahora se sabe con certeza que la obesidad aumenta la morbimortalidad y que es un factor de riesgo independiente para muerte temprana. De acuerdo con su magnitud, la obesidad se clasifica en varios grados. El presente capítulo analiza el tratamiento de los pacientes con grados extremos de obesidad.

ABORDAJES NO QUIRÚRGICOS

Los cambios en el comportamiento son el abordaje más antiguo utilizado para la pérdida de peso, generalmente incluye: restricción en la ingesta calórica, aumento en la actividad física, así como programas conductuales. Se reconoce que produce una pérdida de peso entre 5 y 10% a corto plazo, con probabilidades bajas de mantenerlo. El control de la diabetes mellitus, que constituye la complicación relacionada con mayor morbilidad y mortalidad, se logra en menos de 40% de los pacientes con esta estrategia (2).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los efectos benéficos de la cirugía bariátrica no sólo dependen de la pérdida de peso, sino también de las repercusiones hormonales del procedimiento gastrointestinal. Algunas de las hormonas intestinales que se alteran posterior a las intervenciones bariátricas son péptido YY, grelina, GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), GIP (polipéptido inhibidor gástrico) y colecistoquinina (CCK). Este impacto de la cirugía bariátrica en las hormonas gastrointestinales podría explicar por qué los pacientes logran un control glucémico adecuado previo a alcanzar una pérdida significativa de peso (3).

Los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), desde 1991, consensaron las indicaciones para la cirugía bariátrica. Desde entonces, se han publicado múltiples guías de tratamiento con alto nivel de evidencia como la de la Asociación Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica (ASMBS, por sus siglas en inglés). Las recomendaciones generales incluyen como indicaciones para cirugía bariátrica: pacientes con IMC >40 kg/m², y en pacientes con IMC >35 kg/m² y comorbilidades asociadas

como hipertensión, diabetes tipo 2, síndrome de apnea obstructiva del sueño, osteoartropatías, dislipidemias, esteatohepatitis de origen no alcohólico, *pseudotumor cerebri*, reflujo gastroesofágico, incontinencia urinaria severa, síndrome de Pickwick, o un compromiso importante en la calidad de vida. Es muy importante que los pacientes tengan riesgo quirúrgico aceptable e, idealmente, que hayan intentado programas médicos para la pérdida de peso, que cuenten con estabilidad psicológica, buena red social, no alcoholismo activo o abuso de sustancias.

Tradicionalmente, los procedimientos se han dividido en 3 grupos: malabsortivos, restrictivos o mixtos. Sin embargo, conforme se descubre un mayor número de mecanismos de acción, esta división se debilita, pero la utilizaremos en este texto para fines descriptivos. Los procedimientos restrictivos fundamentalmente limitan la capacidad del estómago y, por ende, reducen la ingesta calórica. El ejemplo más claro de este tipo de procedimientos es la banda gástrica ajustable (BGA). Los malabsortivos disminuyen la longitud funcional del intestino delgado, reduciendo la absorción tanto de calorías como de nutrientes. El mejor ejemplo es la derivación biliopancreática. Finalmente, los procedimientos mixtos, como el *bypass* gástrico, combinan ambos mecanismos.

Actualmente, los procedimientos primarios aceptados por la FDA (4) son:

- *Bypass* gástrico en Y de Roux (BPG)
- Gastrectomía vertical en manga (MG)
- Derivación biliopancreática con *switch* duodenal (DBP)
- Banda gástrica laparoscópica (BGA)

EFFECTOS BENÉFICOS EN LA PÉRDIDA DE PESO

Definitivamente, la pérdida de peso es el elemento más significativo de los resultados de la cirugía bariátrica. De acuerdo con algunos metanálisis, la pérdida promedio del exceso que se obtiene con la BGA a 2 años es de 47% (40-54%), 68% (61-74%) para la MG, 61% (56-66%) para el *bypass* gástrico BPG y 70% (66-73%) para la DBP. El porcentaje de exceso de peso perdido para todos los procedimientos es de alrededor de 61% (5).

Christou y colaboradores, en un estudio de 1,035 pacientes a los que les realizó BPG (81.3%) y MG (18.7%), encontró que la pérdida inicial del exceso de peso fue de 67%, y se mantuvo durante 16 años (6). En los dos primeros años después del procedimiento bariátrico ocurre generalmente la pérdida

máxima de peso, después se estabiliza y existe una tendencia hacia cierta ganancia ponderal.

En un ensayo clínico controlado que compara el BPG contra manejo farmacológico intenso y cambios en el estilo de vida (7), se encontró una pérdida del peso corporal total de 26% en el grupo quirúrgico contra 7% en el grupo con tratamiento médico luego de 12 meses de seguimiento. La Universidad de Pittsburg comparó cirugía bariátrica contra manejo conservador para diabetes mellitus y encontró, a 3 años, un descenso de 25% del peso total en los pacientes tratados mediante BPG, 15% en los pacientes con BGA y 5% en los tratados con cambios en el estilo de vida (8). En una revisión sistemática de 19 estudios con 11,175 pacientes, encontró que la pérdida de peso fue mayor para la DBP, seguida del BPG y la BGA con la menor cifra (9).

Efectos benéficos de la cirugía bariátrica sobre DM y dislipidemias. El metabolismo de la glucosa y su homeostasis se ven directamente afectados después de un procedimiento bariátrico. Los mecanismos de acción de la cirugía bariátrica son el resultado de las señales neurales y endocrinas que afectan el apetito y la saciedad. La euglicemia y los niveles normales de insulina inician desde algunos días después del procedimiento, antes de que se alcance una pérdida de peso considerable (3). Buchwald, en su revisión sistemática, encontró una frecuencia de remisión completa de DM después de cirugía bariátrica de 76% y al combinarse mejoría con remisión, la frecuencia aumentó a 86%. Las frecuencias de remisión por procedimiento fueron: 45% para la BGA, 68% para la MG, 84% para el BPG y 90% para la DBP (5). En el estudio DSS se señaló que 19% de los pacientes diabéticos tratados con cambios en el estilo de vida y tratamiento médico, alcanzó las 3 metas de control (Hb1Ac, LDL, presión sistólica), mientras que 49% de los pacientes tratados con BPG logró estos objetivos (7).

En lo que se refiere al perfil lipídico, se ha demostrado que 70% consigue remisión de la hiperlipidemia después de cirugía bariátrica (5). Y así algunos autores han encontrado que, mientras los pacientes con manejo médico incrementan sus dosis de medicamentos con el tiempo hasta 4 veces, los pacientes llevados a cirugía disminuyen éstos (7). Los investigadores de la Universidad Católica de Roma informaron que los pacientes tratados con cirugía bariátrica tuvieron niveles más bajos de colesterol total, LDL, colesterol y triglicéridos, que el grupo tratado médicamente, en un seguimiento a 5 años (10).

Efectos benéficos sobre hipertensión y síndrome metabólico. La cirugía bariátrica condiciona

mejoría o resolución total de la hipertensión arterial hasta en 78% de los pacientes (5). La clínica Mayo, en un estudio de 180 pacientes que fueron tratados con BPG y comparados con 157 pacientes a quienes se les ofreció un programa de reducción de peso para síndrome metabólico, encontró disminución significativa en la prevalencia del síndrome metabólico de 87 a 29% posterior a cirugía bariátrica en comparación con la reducción marginal obtenida con tratamiento médico (de 85 a 75%) (11).

Efectos benéficos sobre apnea obstructiva del sueño (SAHOS). El SAHOS tiene una prevalencia de 40 a 90% en los pacientes con obesidad mórbida. Se ha demostrado que una pérdida de peso de 10% se asocia a una reducción de 30% en el índice de apnea-hipoapnea (12). En una revisión sistemática en la que se analizaron los efectos de los 4 procedimientos bariátricos primarios en 13,900 pacientes, se encontró mejoría o resolución del SAOS en 79% de los pacientes intervenidos mediante BPG, 77% con BGA, 86% para los que se les realizó MG y 99% con DBP. Estos resultados se correlacionan de manera significativa con el porcentaje de exceso de peso perdido (13).

Efectos benéficos sobre la función cardiovascular. La pérdida de peso que ocurre posterior a cirugía bariátrica se ha asociado a cambios significativos a diversos niveles: la pared ventricular se adelgaza aumentando con esto la fracción de eyección y la función cardíaca en general; la pérdida de peso también guarda una correlación con la presión sistólica del ventrículo derecho (14).

Efectos benéficos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Existe una clara relación entre la obesidad y la ERGE. Su incidencia en la población obesa alcanza hasta 60%. Su fisiopatología no es del todo clara, pareciendo ser multifactorial. El BPG se ha considerado una cirugía antirreflujo, ya que desconecta el antro gástrico de la porción superior del estómago, la unión gastroesofágica y el esófago. La tasa de remisión de ERGE post BPG es cercana a 60% (15). De acuerdo con los resultados de diversos estudios, el comportamiento del ERGE posterior a MG es muy variable; existen estudios que encuentran mejoría, aunque la mayoría sugiere que existe aumento en la sintomatología.

Efectos benéficos en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La obesidad mórbida se encuentra frecuentemente asociada a EHNA, la cual puede identificarse hasta en 80% de los pacientes obesos (16). La evidencia disponible en la literatura demuestra regresión o resolución de la esteatosis hepática y la EHNA hasta en 90% de los casos (17, 18).

Efectos benéficos en el sistema reproductivo.

Las mujeres obesas tienden a sufrir con frecuencia de infertilidad y síndrome de ovario poliquístico, que a su vez se asocia a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. La pérdida de peso posterior a cirugía bariátrica da lugar a disminución del hiperandrogenismo, restauración del ciclo menstrual y de la fertilidad (19). En los hombres, la obesidad se relaciona con anomalías en el eje hipófisis-gonadal e hiperandrogenismo, probablemente debido a la aromatización de la testosterona hacia estrógeno en tejido adiposo periférico. La pérdida de peso conlleva una mejoría importante en estas anomalías (20).

Efectos benéficos en calidad de vida. Uno de los parámetros más importantes a evaluar de la cirugía bariátrica en el paciente obeso es la repercusión potencial sobre la calidad de vida. En un estudio realizado por la Cleveland Clinic, en el que evaluaron los diversos componentes de la calidad de vida, encontraron mejoría significativa 3 años después de haberles realizado un BPG. Dentro de los aspectos que resultaron más favorecidos se encuentran el dolor corporal, la funcionalidad física y seguridad emocional (21).

EFFECTOS ADVERSOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

La seguridad de la cirugía bariátrica ha mejorado de manera significativa en las últimas dos décadas. A finales de los noventa, la mortalidad asociada a este tipo de intervenciones era de 0.5 a 1%. La mejoría en las técnicas quirúrgicas y cuidados perioperatorios ha permitido reducir la mortalidad hasta 0.1 a 0.3% (22), cifra similar a la de cirugías mucho menos complejas como la cirugía antirreflujo o colecistectomía laparoscópica. Esta baja mortalidad aplica para las diferentes operaciones, como puede verse en un metanálisis que incluyó pacientes intervenidos en un periodo de 26 años, la mortalidad a 30 días para el BPG fue de 0.16% y para la DBP de 0.76% (23). Y también aplica para los pacientes en los extremos de la vida (24).

Las complicaciones más graves que pueden ocurrir posterior a cirugía bariátrica son: tromboembolia pulmonar, sepsis abdominal y fugas anastomóticas. Su frecuencia varía dependiendo de las condiciones de los pacientes y del tipo de procedimiento. Así, por ejemplo, la frecuencia con la que ocurren las complicaciones tempranas más comunes del BPG, es ésta: estenosis gastroyeyunal (5%), fuga anastomótica (1%) y sangrado (0.4%); dentro de las tardías, úlcera marginal (4.5%), hernia interna (4%) y

fístula gastro-gástrica (1.5%) (25, 26). Después de una MG, la complicación técnica más grave también es la fuga gástrica, cuya incidencia oscila entre 1.7 y 2.2%. La estrechez de la manga es una complicación tardía que puede requerir dilatación o tratamiento quirúrgico (27).

Existen otro tipo de complicaciones que pueden repercutir en los resultados o la tolerancia al procedimiento, como lo es la dilatación del reservorio de un BPG que trae como consecuencia reganancia ponderal. La complicación más frecuente de la BGA es la disfunción del reservorio, aunque los pacientes también pueden presentar migración o erosión del estómago por la compresión continua (28). La DBP comparte algunas complicaciones del BPG, pero además condiciona deficiencias nutricionales graves en un alto porcentaje (2%), requiriendo conversión del procedimiento en 0.3%(29).

Efectos nocivos de la cirugía bariátrica en la nutrición del paciente. Existen varios efectos adversos de la cirugía bariátrica. Por fortuna, la mayoría se puede evitar con un seguimiento apropiado y apego a las indicaciones.

La anemia ferropénica, la deficiencia de vitamina B12 y de ácido fólico, ocurren con frecuencia después de procedimientos restrictivos si no se suplementan de manera adecuada (30), sin embargo, éstas en conjunto con la deficiencia de vitamina A, de vitamina D y de calcio, son mucho más comunes e intensas después de un BPG. Tanto el BPG como la DBP pueden tener repercusión importante sobre el metabolismo óseo, favoreciendo el desarrollo de hiperparatiroidismo y osteoporosis. Las deficiencias de vitamina B12, tiamina y cobre pueden dar lugar a neuropatía periférica y pueden llegar incluso a producir encefalopatía de Wernicke (31). Otras de-

ficiencias menos comunes, principalmente de los procedimientos que ocasionan malabsorción, son la deficiencia de vitamina K, vitamina A, zinc y selenio (32). De ahí la importancia de la adecuada suplementación y vigilancia a largo plazo de los pacientes por un grupo multidisciplinario.

Por último, existen otras áreas potenciales de compromiso después de cirugía bariátrica que infortunadamente han sido muy poco estudiadas, como la absorción de medicamentos después de cirugías malabsortivas. Asimismo, dentro de las complicaciones raras, se han informado casos aislados de falla hepática después de BPG y DBP. Las anormalidades minerales y electrolíticas que derivan de la cirugía bariátrica son un factor de riesgo para el desarrollo de litiasis renal (33). La pérdida masiva de peso puede dejar como consecuencia redundancia de la piel, con efectos deletéreos sobre la higiene corporal y la autoimagen (34).

CONCLUSIONES

La cirugía bariátrica se encuentra, en general, aceptada como el tratamiento más efectivo para la pérdida sostenida de peso y la resolución de comorbilidades. Sin embargo, su penetrancia es aún muy baja. Las consecuencias a largo plazo (>20 años) de los procedimientos malabsortivos o mixtos aún se desconoce. La cirugía bariátrica es hasta el momento la mejor opción para la pérdida de peso efectiva y sostenida en pacientes con obesidad mórbida. Los mejores resultados se obtienen en pacientes altamente motivados que pueden lograr los cambios necesarios en su estilo de vida. En el análisis costo-beneficio, la cirugía ha demostrado menor impacto económico que el manejo conservador.

REFERENCIAS

1. Bray GA. Historical framework for the development of ideas about obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker, Inc, 1998. 1-29.
2. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 2004;291:335-342.
3. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. Diabetes Care 2016;39:893-901.
4. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Obesity (Silver Spring) 2013;21 (Suppl 1):S1-27.
5. Buchwald H, Yoav A. Bariatric Surgery: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004;292:1724-1737.
6. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M et al. Surgery decreases long term mortality, morbidity and health care use in morbidly obese patients. Ann Surg 2004;240:416-424.
7. Ikramuddin S et al. Roux-en-Y gastric bypass *versus* intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: The Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. JAMA 2013;309:2240-2249.
8. Courcoulas AP et al. Three-year outcomes of bariatric surgery *versus* lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial. JAMA Surg 2015;150:931-940.
9. Buchwald H et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: Systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009;122:248-256.
10. Mingrone G et al. Bariatric-metabolic surgery *versus* conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet 2015;386:964-973.
11. Batsis JA et al. Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: A population-based, long-term controlled study. Mayo Clin 2008;83:897-907.
12. Schwartz AR. Obesity and obstructive Sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2015;2:185-192.
13. Sarkhosh K et al. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. Obes Surg 2013;3:414-23.
14. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK et al. Structural and functional changes in left and right ventricles after major weight loss following bariatric surgery for morbid obesity. Am J Cardiol 2010;105:550-556.
15. Altieri MS, Pryor AD. Gastroesophageal reflux disease after bariatric procedures. Surg Clin North Am 2015;3:579-91.
16. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin Gastroenterol 2006;40 (Suppl 1):S5-10.
17. Ruiz-Tovar J, Alsina ME, Alpera MR; OBELCHE Group. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients after sleeve gastrectomy: Association of ultrasonographic findings with lipid profile and liver enzymes. Acta Chir Belg 2017;(6); 363-369.
18. Algooneh A, Almazeedi S, Al-Sabah S, Ahmed M, Othman F. Non-alcoholic fatty liver disease resolution following sleeve gastrectomy. Surg Endosc 2016;5:1983-7.
19. Gosman GG, King WC, Schrope B et al. Reproductive health of women electing bariatric surgery. Fertil Steril 2010;94:1426-1431.
20. Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: A prospective randomized controlled trial. Int J Androl 2010;33:736-744.
21. Schauer PR et al. Bariatric surgery *versus* intensive medical therapy for diabetes – 3-year outcomes. N Engl J Med 2014;370:2002-2013.
22. Nguyen NT, Vu S, Kim E, Bodunova N et al. Trends in utilization of bariatric surgery, 2009-2012. Surg. Endosc 2016;30:2723-2727.
23. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D et al. Trends in mortality in bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. Surgery 2007;142:621-632.

24. Gebhart A, Young MT, Nguyen NT Bariatric surgery in the elderly: 2009–2013. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:393–398.
25. Chousleb E, Rodriguez JA, O’Leary JP. History of the development of Metabolic/Bariatric Surgery. In: Nguyen N, Blackstone J, Morton M, Ponce J, Rosenthal RL. *The ASMBS textbook of bariatric surgery*. New York, Springer 2015: 37-46.
26. Kristensen SD et al. Internal herniation after laparoscopic antecolic Roux-en-Y gastric bypass: A nationwide Danish study based on the Danish National Patient Register. *Surg Obes Relat Dis* 2016;2:297-303.
27. Parikh M et al. Surgical strategies that may decrease leak after laparoscopic sleeve gastrectomy: A systematic review and meta-analysis of 9991 cases. *Ann Surg* 2013;2:231-7.
28. Kindel T et al. High failure rate of the laparoscopic adjustable gastric band as a primary bariatric procedure. *Surg Obes Related Dis* 2014;6:1070-5.
29. Mingrone G et al. Bariatric Surgery *versus* conventional medical therapy for type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-1585.
30. Alexandrides TK, Skroubis G, Kalfarentzos F. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass and a variant of biliopancreatic diversion in patients with morbid obesity. *Obes Surg* 2007;17:176-184.
31. Aasheim ET. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: A systematic review. *Ann Surg* 2008;248:714-720.
32. Pinkney JH, Johnson AB, Gale EA. The big fat bariatric bandwagon. *Diabetologia* 2010;53:1815-1822.
33. Padwal R, Brocks D, Sharma AM, 2010 A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev* 2010;11:41-50.
34. Bracaglia R, D’Ettorre M, Gentileschi S, Tambasco D. “Vest Over Pants” Abdominoplasty in postbariatric patients. *Aesthetic Plast Surg* 2012;1:23-2.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los procedimientos bariátricos aprobados por la FDA?
 - a. Manga gástrica, SADI-S, Derivación Biliopancreática, Bypass gástrico
 - b. Bypass Gástrico, Mini Gastric, Manga gástrica, Banda Gástrica ajustable
 - c. Manga gástrica, Derivación biliopancreática, Bypass gástrico, Banda gástrica ajustable
 - d. SADI-S, Bypass gástrico, manga gástrica, banda gástrica ajustable

Respuesta correcta: Inciso c. Manga gástrica, Derivación biliopancreática, Bypass gástrico, Banda gástrica ajustable

Comentario: actualmente, hay cuatro procedimientos primarios aceptados por la FDA: manga gástrica, derivación biliopancreática, bypass gástrico, banda gástrica ajustable. Existen procedimientos endoscópicos que también están autorizados, como los balones intragástricos, dispositivo AspireAssist y la gastroplastía endoscópica.

Referencia: Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21 (Suppl 1): S1-27

2. ¿Cuáles son las deficiencias nutricionales más comunes después de un bypass gástrico?
 - a. Vitamina K, vitamina A, zinc y selenio.
 - b. Hierro, calcio, vitamina D, vitamina B12
 - c. Vitamina D, cobre, vitamina B12, ácido fólico
 - d. Zinc, cobre, hierro, vitamina D

Respuesta correcta: Inciso b. Hierro, calcio, vitamina D, vitamina B12

Comentario: la anemia ferropénica, la deficiencia de vitamina D, la deficiencia de vitamina B12, y de calcio, ocurren con mayor frecuencia y mayor intensidad después de un bypass gástrico; sin embargo, si no se suplementa a los pacientes de manera adecuada, las deficiencias de ácido fólico, vitamina A, de vitamina D, zinc, entre otras, pueden también presentarse.

Referencia: Alexandrides TK, Skroubis G, Kalfarentzos F. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass and a variant of biliopancreatic diversion in patients with morbid obesity. *Obes Surg.* 2007;17:176-184.

3. ¿Cuál es el impacto diferencial de los diferentes procedimientos sobre diabetes tipo II durante el primer año?
 - a. Banda gástrica ajustable 45%, manga gástrica 68%, bypass gástrico 84%, derivación biliopancreática 90%
 - b. Banda gástrica ajustable 68%, manga gástrica 68%, bypass gástrico 84%, derivación biliopancreática 98%
 - c. Banda gástrica ajustable 14%, bypass gástrico 44%, minigastric bypass 62%, manga gástrica 80%
 - d. Banda gástrica ajustable 35%, bypass gástrico 55%, SADI-S 96%, manga gástrica 92%

Respuesta correcta: Inciso a. Banda gástrica ajustable 45%, manga gástrica 68%, bypass gástrico 84%, derivación biliopancreática 90%

Comentario: el procedimiento bariátrico que es responsable de la tasa más alta de remisión de la Diabetes Mellitus es la derivación biliopancreática con 90%, seguido del bypass gástrico con 84%, manga gástrica 68%, y banda gástrica ajustable 45%; sin embargo, la DS ocasiona deficiencias nutricionales importantes, y presenta un porcentaje mayor de complicaciones en comparación con los demás procedimientos.

Referencia: Buchwald H, Yoav A. Bariatric Surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:1724-1737.

4. ¿Cuál es la tasa de complicaciones y mortalidad asociada a la cirugía bariátrica?
 - a. La mortalidad posterior a cirugía bariátrica es de 0.1-0.3%, con una tasa de complicaciones en general de 8-15%
 - b. La tasa mortalidad asociada a cirugía bariátrica es de 5%, con complicaciones en 10%
 - c. La tasa de mortalidad posterior a cirugía bariátrica va de 5 a 10%, con una tasa de complicaciones tempranas de 15%

- d. Las complicaciones asociadas a cirugía bariátrica se dividen en tempranas y tardías, las tasas de cada complicación varían de 0.4 a 5%, con una mortalidad asociada de 3%

Respuesta correcta: Inciso a. La mortalidad posterior a cirugía bariátrica es de 0.1-0.3%, con una tasa de complicaciones en general de 8-15%

Comentario: la mejoría en las técnicas quirúrgicas y cuidados perioperatorios ha permitido reducir la mortalidad hasta 0.1 a 0.3%. En cuanto a las complicaciones generales, mayores y menores, las tasas van de 8 a 15%, aproximadamente.

Referencia: Nguyen NT, Vu S, Kim E, Bodunova N et al. Trends in utilization of bariatric surgery, 2009–2012. *Surg. Endosc* 2016;30:2723–2727.



Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, Ciudad de México. Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en marzo 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: 500 ejemplares



 **MAYOLY
SPINDLER**
LABORATOIRES


CLAVE
editorial

academia e investigación