XIV GASTROTRILOGÍA

Grandes cambios y retos de la gastroenterología

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez
Dr. Jaime de Jesús Aguilera Carrera

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

Dr. Ramón I. Carmona Sánchez
Dr. Jaime de Jesús Aguilera Carrera

XIV Grandes cambios y retos de la gastroenterología
es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.
La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación
de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México. Tel: 56 39 70 52, 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: 978-607-437-437-7

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

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

PRODUCCIÓN
Laura Mijares Castellá

ARTE
Armando Cervantes Moreno, Paulina Cordero Mote,
Laura Isabel Soler Navarro, Dulce Nolasco Huerta

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

Dirán algunos, sin embargo, que el equivocarse es lamentable; más lo es el no equivocarse. Yerran a más no poder quienes creen que la felicidad del hombre radica en las cosas mismas. En realidad, depende de la opinión que nos formamos de ellas, pues es tan grande la oscuridad y la variedad de las cosas humanas que nadie las puede conocer de modo diáfano.

Erasmo de Rotterdam (1466-1536)

PRÓLOGO

La gastroenterología es una disciplina en constante evolución. En los últimos años ha habido importantes cambios en la epidemiología de muchas enfermedades que afectan el aparato digestivo. El auge de nuevas modalidades de diagnóstico y tratamiento ha sido sorprendente y vertiginoso. Debido a los numerosos brotes de diarrea asociada a *Clostridium difficile* tanto en México como en diferentes partes del mundo, ha cambiado la forma como vemos y entendemos a la microbiota intestinal; la aparición de la terapia biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal, el desarrollo de antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C, las nuevas técnicas terapéuticas endoscópicas y la exploración del intestino delgado, son sólo algunos ejemplos de los grandes cambios en nuestra especialidad.

Sin embargo, todo cambio implica nuevos retos. La prevención y el reconocimiento temprano de factores de riesgo y complicaciones, la correcta aplicación de los análisis de costo-beneficio, la amplia variedad de opciones diagnósticas y terapéuticas, son aspectos que se deben considerar en la práctica moderna. Pero quizá el mayor reto para todo aquel interesado en la gastroenterología, es mantenerse al día en los constantes cambios del conocimiento de la especialidad.

Por esa razón, la Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C., con el apoyo de muchos de sus socios y amigos de otras especialidades que trabajan en diversas instituciones de México y el extranjero, se ha dado a la tarea de elaborar este libro. En él, se recopilan las ponencias presentadas en el curso de actualización denominado Gastrotrilogía XIV, que se llevó a cabo en la ciudad de San Luis Potosí en junio de 2018. Pero su contenido no se limita a estas charlas. Gracias a la generosidad de muchos colegas, se agregaron otros interesantes tópicos, de tal forma que el lector podrá tener un panorama más amplio, actualizado y multidisciplinario de diversas áreas de la gastroenterología.

Los editores de esta obra queremos agradecer a todos los que tomaron parte del proceso editorial. Esperamos que los lectores la disfruten y tengan una herramienta útil en su práctica diaria.

Dr. Jaime de Jesús Aguilera Carrera
Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez

DIRECTORES DE CURSO

Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez
Unidad de Medicina Ambulatoria, Christus Muguerza
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Jaime de Jesús Aguilera Carrera
Hospital de Especialidades Médicas de la Salud.
San Luis Potosí, San Luis Potosí

LISTA DE AUTORES

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

Dr. Jaime de Jesús Aguilera Carrera
Hospital de Especialidades Médicas de la Salud
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. José Ramón Arellano Cano
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Ciudad de México, México

Dra. Véronique Barois
Departamento de Radiología e Imagen C.T. Scanner Lomas Altas. Ciudad de México, México

Dra. María Auxiliadora Barragán Valarezo
Departamento de Endoscopía, Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Ciudad de México, México

Dr. Gerardo Blanco Velasco
Departamento de Endoscopia, Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Ciudad de México, México

Dra. Nallely Bueno Hernández
Dirección de Investigación, Laboratorio de Proteómica y Metabolómica.
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México

Dra. Nallely Deshire Castañeda Huerta
Gastroenterología, Neurogastroenterología y Endoscopía Gastrointestinal
Hospital Puerta de Hierro. Guadalajara, Jalisco

Dr. Mauricio Castillo Barradas
Servicio de Gastroenterología / Hospital de Especialidades "Dr Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza del IMSS
Ciudad de México, México

Dr. Eduardo Cerda Contreras
Clínica de Gastroenterología del Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México

Dr. Luis Charúa Guindic
Coordinador del Comité de Coloproctología del Hospital Ángeles Lomas. Ciudad de México, México

Dra. Brenda Guadalupe Cortez Flores
Departamento Medicina Interna. Hospital General ISSSTE. San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Ricardo Díaz de León Medina
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Especialidades Clínica 50, IMSS. San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Oscar Edmundo Díaz de León Salazar
Hospital Beneficencia Española San Luís Potosí
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Sergio Félix Ibarra
Hospital General de Zona No. 14 del IMSS
Hermosillo, Sonora

Dra. Distephany Monserrat Yaresi Florez Medellín
Servicio de Gastroenterología / Hospital de Especialidades "Dr Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza del IMSS
Ciudad de México, México

Dra. Julieta Galicia
Departamento de Radiología e Imagen C.T. Scanner Lomas Altas. Ciudad de México, México

Dr. Ignacio García Juárez
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Dra. Yolanda González Jasso
Departamento Medicina Interna. Hospital General
ISSSTE. San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Edgard Hugo González Olivo
Hospital de Especialidades Médicas de la Salud
San Luis Potosí, San Luis Potosí

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

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

Dra. María Susana Juárez Tobías
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Sergio Arturo Lazo de la Vega Jasso
Infectólogo. Departamento de Medicina Interna
del Hospital Ángeles de San Luis y del Hospital
Lomas de San Luis. San Luis Potosí. San Luis Potosí

Dr. Aurelio López Colombo
Dirección de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades del Centro Médico
Nacional Manuel Ávila Camacho. Instituto Mexicano
del Seguro Social. Puebla, Puebla

Dra. María Eugenia López Frías
Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma
de San Luis Potosí. San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez
Escuela Nacional de Medicina, Tecnológico de
Monterrey, Clínica de Enfermedad Inflamatoria
Intestinal Tecnológico de Monterrey, Clínica de
Gastroenterología Hospital Christus Muguerza Sur
Monterrey, Nuevo León

Dr. David Antonio Mateo de Acosta Andino
Hospital OSF Healthcare Medical Center
Peoria, Illinois

Dr. Heriberto Medina Franco, FACS
Dirección de Cirugía. Sección Cirugía Oncológica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Dra. Lorelí Mejía Fernández
Dirección de Cirugía. Sección Cirugía Oncológica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Dr. Miguel Morales Arámbula
Servicio de Gastroenterología y Endoscopía
Hospital Country 2000. Guadalajara, Jalisco

Dra. Eliana Carolina Morel Cerda
Departamento de Gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"
Guadalajara, Jalisco

Dr. Sergio G. Muñoz Martínez
Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador
Zubirán". Ciudad de México, México

Dr. Enrique Murcio Pérez
Departamento de Endoscopía Gastrointestinal
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional
Siglo XXI. IMSS. Ciudad de México, México

Dra. Alejandra Noble Lugo
Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México. Ciudad de México, México

Dra. Fernanda Noriega Reyes
Universidad Cuauhtémoc
San Luis Potosí, San Luis Potosí

MTF. María Eugenia Olivo Loyo
Práctica Privada. San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Víctor Manuel Páez Zayas
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Dr. Mario Peláez Luna
División de Investigación- Facultad de Medicina-
Universidad Nacional Autónoma de México
Departamento de Gastroenterología Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador
Zubirán". Ciudad de México, México

Dra. Silvia María Portillo
Centro de Enfermedades Digestivas
Hospital del Valle. San Pedro Sula, Honduras

Dr. Paris Ramos Martínez
Centro de Patología Especializada Departamento de Patología de la Universidad Cuauhtémoc
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dra. Erika Faride Rodríguez Aguilar
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Dr. José Luis Rodríguez Chávez
Gastroenterología, Neurogastroenterología y Endoscopía Gastrointestinal. Hospital Puerta de Hierro. Guadalajara, Jalisco

Dra. Sofía Rodríguez Jacobo
Residente de Medicina Interna
Programa Multicéntrico de Residencias Médicas TecSalud/SSNL. Monterrey, Nuevo León

Dr. Luis Antonio Rodríguez Robles
Departamento de Gastroenterología de la UMF con UMMA 76 del IMSS. Hospital San José
Nuevo Laredo, Tamaulipas

Dra. Astrid Ruiz Margaín
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Dr. Daniel Ruiz Romero
Hospital Ángeles Acoxpa y Hospital HMG Coyoacán
Ciudad de México, México

Dra. Montserrat Sabanés Hernández
Fundación Clínica Médica Sur
Ciudad de México, México

Dr. Abel Salazar Martínez
Departamento de Pediatría
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. Miguel Stoopen
Departamento de Radiología e Imagen C.T. Scanner Lomas Altas. Ciudad de México, México

Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona
Centro de Enfermedades Digestivas
Hospital del Valle. San Pedro Sula, Honduras

Dr. Miguel Ángel Tanimoto Licona
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Dr. Aldo Torre Delgadillo
Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Dr. Diego Gerardo Vázquez Saldaña
Hospital de Especialidades Médicas de la Salud
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. José Luis Vega Fonseca
Clínica de Hígado. Hospital General ISSSTE
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
Departamento de Gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"
Guadalajara, Jalisco

Dra. Alicia Sofía Villar Chávez
Hospital Ángeles Acoxpa y Hospital HMG Coyoacán
Ciudad de México, México

Dr. Luis Eduardo Zamora Nava
Servicio de Endoscopía Gastrointestinal Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Dra. Yolanda Zamorano Orozco
Gastroenterología, Neurogastroenterología y Endoscopía Gastrointestinal. Hospital Puerta de Hierro. Guadalajara, Jalisco

Dr. Jaime Raúl Zúñiga Noriega
Escuela Nacional de Medicina, Tecnológico de Monterrey, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal Tecnológico de Monterrey, Monterrey Nuevo León. Clínica de Gastroenterología Hospital Christus Muguerza Sur. Monterrey, Nuevo León

ÍNDICE DE CONTENIDO

15 Uso y abuso de antibióticos en padecimientos digestivos comunes
Dra. Janett Sofía Jacobo Karam
Dra. Sofía Rodríguez Jacobo

21 Disbiosis y su papel en las enfermedades digestivas
Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

29 Diagnóstico y tratamiento actual de la infección por *clostridium difficile*
Dr. Sergio Arturo Lazo de la Vega Jasso

39 Trasplante de microbiota fecal: mitos y realidades
Dr. Miguel Morales Arámbula

47 Probióticos en padecimientos digestivos del adulto ¿Cuál sirve verdaderamente y en qué enfermedad?
Dr. Octavio Gómez Escudero

61 Probióticos en padecimientos digestivos del niño ¿Cuál sirve verdaderamente y en qué enfermedad?
Dr. Abel Salazar Martínez
Dr. María Eugenia López Frías
Dra. María Susana Juárez Tobías

69 Grandes cambios en la exploración del intestino delgado ¿Cápsula o enteroscopía?
Dr. Luis Eduardo Zamora Nava

75 La imagenología moderna en el diagnóstico de las enfermedades intestinales
Dr. Miguel Stoopen
Dra. Véronique Barois
Dra. Julieta Galicia

85 Enfermedad diverticular del colon ¿Cómo ha cambiado en los últimos años?
Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona
Dra. Silvia María Portillo

95 El papel de la colonoscopía en el manejo de la enfermedad diverticular y sus complicaciones
Dr. Oscar Edmundo Díaz de León Salazar
Dr. Sergio Félix Ibarra
Dr. Paris Ramos Martínez

105 Mitos en la enfermedad diverticular ¿Qué debemos informar a nuestros pacientes?
Dr. Diego Gerardo Vázquez Saldaña
Dr. David Antonio Mateo de Acosta Andino

111 ¿Cómo mejorar la detección de adenomas del colon? El reto para el endoscopista
Dr. Aurelio López Colombo
Dr. Gerardo Blanco Velasco
Dra. María Auxiliadora Barragán Valarezo

117 ¿Cómo prevenir el cáncer de colon? Poblaciones de riesgo, programas de escrutinio, quimioprofilaxis
Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona

129 Diagnóstico histológico y diferencial de la enfermedad inflamatoria intestinal: lo que el gastroenterólogo debe saber
Dr. Ricardo Díaz de León Medina

137 ¿Qué hacer cuando fallan los biológicos?
Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez
Dr. Jaime Raúl Zúñiga Noriega

145 Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)
Dr. Heriberto Medina Franco
Dra. Lorelí Mejía Fernández

153 Enfermedad celiaca y trastornos asociados al gluten
Dr. Eduardo Cerda Contreras

159 Daño hepático inducido por fármacos: estado actual
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
Dra. Eliana Carolina Morel Cerda

169 Métodos de imagen no invasivos para evaluar la fibrosis hepática
Dr. Sergio G. Muñoz Martínez
Dr. Aldo Torre Delgadillo

177 El tratamiento de la hepatitis C en la nueva era de los antivirales de acción directa
Dra. Distephany Monserrat Y. Florez Medellín
Dr. Mauricio Castillo Barradas

187 Estado actual de las hepatitis autoinmunes
Dr. José Luis Vega Fonseca
Dra. Yolanda González Jasso
Dra. Brenda Guadalupe Cortez Flores

197 Encefalopatía hepática. ¿qué hay de nuevo?
Dra. Erika Faride Rodríguez Aguilar,
Dr. Víctor Manuel Páez Zayas
Dr. Ignacio García Juárez

205 Manejo nutricional de la encefalopatía hepática
Dra. Nallely Bueno Hernández
Dra. Astrid Ruiz Margaín

215 Nuevas tecnologías en el diagnóstico de enfermedades esofágicas
Dra. Alicia Sofía Villar Chávez
Dr. Daniel Ruiz Romero
Dra. Montserrat Sabanés Hernández

223 Lesiones pre malignas del esófago y estómago
Dr. Paris Ramos Martínez
Dr. Oscar Díaz de León Salazar
Dra. Fernanda Noriega Reyes

231 Escrutinio de lesiones premalignas del aparato digestivo proximal. ¿En quién, cuándo y con qué?
Dr. Jaime de Jesús Aguilera Carrera
Dr. Edgard Hugo González Olivo

241 Tratamiento actual del esófago de Barrett
Dr. Edgard Hugo González Olivo
Dr. Jaime de Jesús Aguilera Carrera

249 Resección y disección endoscópica indicaciones, técnicas y complicaciones
Dr. Miguel Ángel Tanimoto Licona

257 Cáncer gástrico incipiente
Dr. Miguel Ángel Tanimoto Licona

263 Calidad en endoscopía: el nuevo reto
Dra. Alejandra Noble Lugo

275 Criterios de Roma IV: ¿qué cambió y qué aportan?
Dr. José Luis Rodríguez Chávez
Dra. Nallely Deshire Castañeda Huerta
Dra. Yolanda Zamorano Orozco

285 Terapias psicológicas en los trastornos funcionales digestivos: Lo que el gastroenterólogo debe saber
Dr. José Ramón Arellano Cano
Mtf. María Eugenia Olivo Loyo

291 Medicina alternativa en los trastornos funcionales digestivos: ¿Mito o realidad?
Dr. Luis Antonio Rodríguez Robles

297 Incontinencia fecal
Dr. Luis Charúa Guindic

309 Pancreatitis autoinmune: un reto diagnóstico
Dr. Mario Peláez Luna

313 La endoscopía como herramienta diagnóstica y terapéutica en la patología pancreática
Dr. Enrique Murcio Pérez

325 Respuestas a autoevaluaciones

Uso y abuso de antibióticos en padecimientos digestivos comunes

[1]Dra. Janett Sofía Jacobo Karam, [2]Dra. Sofía Rodríguez Jacobo

[1]Hospital General 450, Secretaría de Salud Durango. [2]Residente de Medicina Interna
Programa Multicéntrico de Residencias Médicas TecSalud/SSNL
Monterrey, Nuevo León

PUNTOS CLAVE

- El uso indiscriminado de antibióticos favorece las resistencias bacterianas; además, altera la microbiota intestinal, ocasionando disbiosis que favorece el desarrollo de enfermedades.
- Es fundamental el uso racional y dirigido de los antibióticos de acuerdo con la susceptibilidad bacteriana, administrando dosis adecuadas y por el tiempo suficiente.
- Deben implementarse estrategias para controlar la prescripción de antibióticos y evitar la automedicación.
- El buen uso de los antibióticos debe hacerse tanto en el área médica humana como en la medicina veterinaria. Debe evitarse su uso en la producción de alimentos.
- Es importante prevenir las resistencias bacterianas mediante una vigilancia epidemiológica, el control de las infecciones intrahospitalarias y una capacitación médica continua con apego a las guías clínicas.

INTRODUCCIÓN

El uso indiscriminado de antibióticos ha favorecido el aumento en las resistencias bacterianas, lo cual es considerado por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia mundial.

Esto se debe a una mala prescripción médica, automedicación y al gran uso de estos fármacos en el sector agroindustrial, alcanzando hasta 80% del consumo total (1-3).

Las consecuencias de la resistencia son el aumento en el costo de tratamientos, tiempos de hospitalización prolongados, así como mayor morbilidad y mortalidad a causa de organismos que previamente se consideraban no patógenos (2).

MAGNITUD DEL PROBLEMA

En nuestro país, los antibióticos son los medicamentos que más se consumen, representando anualmente 960 millones de dólares; el desperdicio de éstos por mala prescripción y falla en el cumplimiento del tratamiento en infecciones respiratorias y diarreas agudas representa 11% del gasto anual en instituciones de salud (4).

En Estados Unidos se ha incrementado a 20 billones de dólares el costo anual de tratamiento contra infecciones por bacterias resistentes, 8 billones por el aumento en los días de hospitalización, generando una disminución en la productividad equivalente a 25 billones de dólares (5). En 2010 se publicó en México una ley en el ***Diario Oficial de la Federación*** que marca que sólo deben administrarse antibióticos cuando sean recetados por profesionales de la salud autorizados con el objetivo de establecer un control y disminuir los efectos adversos (6).

LA RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana tiene una base genética intrínseca y una adquirida (5). ***La resistencia natural*** es un mecanismo constante de las cepas bacterianas, se determina de manera genética y es independiente de la dosis del antibiótico. Por ejemplo, los bacilos Gram negativos son resistentes a la clindamicina, ya que no cuenta con un sitio blanco en donde actuar.

La resistencia adquirida es la más preocupante y ocurre cuando una bacteria que inicialmente era sensible a un antibiótico lo deja de ser, esto puede ser por mutaciones en el ADN, las cuales pueden deberse a condiciones ambientales (epigenéticas) o a otras producidas por plásmidos y transposones, algunos de ellos cuentan con elementos

génicos llamados integrones que capturan varios genes exógenos y favorecen el desarrollo de cepas multi resistentes (7). Independientemente del tipo de resistencia, los mecanismos pueden ser de varios tipos: inactivación del antibiótico por hidrólisis o modificación enzimática, alteración del sitio de acción del antibiótico, alteración en la membrana celular de los microorganismos y por la presencia de bombas de eflujo (8).

Otra de las consecuencias del uso de antibióticos es la alteración de la microbiota intestinal, conocida como disbiosis. La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos comensales que tienen un papel fundamental en la fisiología, el metabolismo, nutrición y función inmune del huésped.

Una de las funciones esenciales de la microbiota es proteger el intestino contra la colonización de microorganismos exógenos y sobrecrecimiento de patobiontes (bacterias intestinales que, bajo ciertas condiciones, son capaces de comportarse de manera patógena y causar enfermedad, ejemplo: ***Clostridium difficile).***

La disbiosis puede ocasionar el desarrollo de varias patologías como: diarrea asociada a antibióticos, síndrome metabólico, enfermedades hepáticas, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon (9, 10).

El impacto de los antibióticos sobre la microbiota permanece largo tiempo. En un tratamiento de 7 días de uso de clindamicina, la recuperación de la diversidad de las especies de ***Bacteroides phylum*** tarda hasta 2 años y en algunos casos no es completa; posterior al tratamiento para la infección por ***Helicobacter pylori,*** algunos miembros de la microbiota permanecen alterados más de 4 años.

Es de suma importancia que se recupere la colonización por la microbiota, ya que algunos microorganismos comensales aumentan la tolerancia de la mucosa y pueden prevenir el desarrollo de patógenos que favorecen el desarrollo de colitis (10).

En nuestro país, las investigaciones sobre resistencia bacteriana se han concentrado en las infecciones gastrointestinales (5), algunas de ellas se comentan a continuación.

ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA

A nivel mundial, se reportan 2 billones de casos al año de enfermedad diarreica aguda, siendo la segunda causa de mortalidad infantil (11). En esta patología también se observa un aumento en la tasa de resistencia a los antibióticos, debido principalmente al uso indiscriminado de éstos en infecciones virales, dosis inadecuada o duración insuficiente del tratamiento. Esto se ha considerado un problema importante de salud, en especial en los casos de diarrea severa. La primeria publicación en nuestro país sobre la resistencia de los antibióticos asociada a cuadros diarreicos y fiebre tifoidea fue hecha en 1973.

El año anterior, en algunos estados del centro del país, se reportó una epidemia de Salmonella typhi, se documentaron 493 casos y 91% de las cepas de S. typhi fue resistente a cloranfenicol, tetraciclina, estreptomicina y sulfas. Catorce años después se detectaron resistencias de ***Escherichia coli*** enterotoxigénica a tetraciclina, ampicilina, eritromicina y kanamicina, que continuaron reportándose en otros estudios hasta 2005, documentando sólo sensibilidad a ciprofloxacina y cefotaxima.

En el periodo 2007-2009 se reportó multirresistencia de la Salmonella typhimurium por la producción de una betalactamasa tipo AmpC5. Novoa-Farías y cols. (11) realizaron estudios en el centro y sureste de nuestro país, documentando alta resistencia a antibióticos de uso común como son: ampicilina, trimetoprim/sulfametoxazol, furazolidona y neomicina. Ellos mismos vieron que la fosfomicina y la rifaximina aún tienen alta susceptibilidad contra los patógenos gastrointestinales, con índices de 89 y 98%, respectivamente (11).

Es importante recordar que el tratamiento de elección en los casos de enfermedad diarreica es el uso de soluciones de rehidratación oral. Los antibióticos deben reservarse para casos graves, de larga duración, en pacientes inmunocomprometidos o cuando se conoce el patógeno y se busca controlar la transmisión bacteriana (11-13).

INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

El uso de antibióticos es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de esta infección que constituye un problema de salud a nivel mundial. En 2015, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) reportó 453,000 casos de infección por Clostridium difficile (ICD), con 29,000 muertes anuales en Estados Unidos (14). Ésta es la causa de diarrea nosocomial más común, afecta hasta 8% de los pacientes hospitalizados.

La ICD es ocasionada por la exposición a antibióticos que alteran la microbiota intestinal normal y favorecen la proliferación de ***Clostridium difficile.*** Entre los antibióticos que se han relacionado con la ICD se encuentran: ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina y fluroquinolonas. El tratamiento de primera línea para la ICD incluye el metronidazol

y vancomicina, que pueden ser utilizados en forma individual o en combinación y a dosis variable dependiendo de la severidad de la infección. También pueden ser útiles en la recurrencia de la ICD al igual que la fidaxomicina.

La resistencia del ***Clostridium difficile*** a los antibióticos utilizados en las infecciones comunes no sólo contribuye al desarrollo o recurrencia de la ICD, también favorece la producción de cepas altamente virulentas, como es el caso de la cepa de ***C. difficile*** 027/BI/NAP1 que ha tenido correlación con el uso indiscriminado de las fluroquinolonas, éstas han provocado efectos semejantes de resistencia en otros microorganismos como ***Escherichia coli, Salmonella Typhi y Salmonella entérica (15).***

INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori*

La infección por ***Helicobacter pylori (Hp)*** continúa siendo la infección bacteriana crónica más común, afecta a más de la mitad de la población mundial. Es más frecuente en países en vías de desarrollo; la seroprevalencia es de aproximadamente 30% en individuos menores de 30 años y de 63% en individuos entre 55 y 65 años. La prevalencia varía entre los grupos étnicos: 26% en la raza blanca, 53% en la raza negra y 62% en los mexicanos-americanos.

El Hp ha sido asociado con el desarrollo de úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma gástrico asociado a mucosa (MALT); también se ha relacionado a dispepsia no investigada, anemia por deficiencia de hierro idiopática y púrpura trombocitopénica idiopática (16-18). ***El Helicobacter pylori*** fue considerado por la Organización Mundial de la Salud como carcinógeno tipo I en 1994 (16).

En 2007, el Colegio Americano de Gastroenterología recomendó como primera línea de tratamiento contra el Hp un inhibidor de la bomba de protones (IBP), claritromicina y amoxicilina por 10-14 días; para aquellos pacientes alérgicos a penicilina, se prescribe el tratamiento cuádruple a base de IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclina o IBP, claritromicina y metronidazol por el mismo tiempo de duración. Sin embargo, estos esquemas han pasado a ser una terapia inefectiva debido al incremento en las resistencias, las cuales son adquiridas por mutaciones cromosomales (19).

La efectividad de la terapia triple a nivel mundial es de 80%, menor a lo que se considera efectivo (>90%) (20). Las tasas de resistencia que se han encontrado son metronidazol 60-70%, claritromicina 20-38%, levofloxacino 30-38%, con resistencias muy bajas 1-5% para tetraciclinas y furazolidona (20). Este aumento se debe a esquemas inadecuados de erradicación, al mal apego de los pacientes al tratamiento (21) y al desconocimiento que tienen los médicos generales sobre el Hp, lo cual condiciona el uso de terapias inadecuadas con duración variable, sin un apego a las recomendaciones (22).

Se ha encontrado que la resistencia a la claritromicina es el punto principal en la falla de erradicación de ***Helicobacter pylori,*** esto debido a que en muchos casos se utiliza este tipo de medicamentos desde edades tempranas para tratar infecciones respiratorias (19, 23). En un estudio transversal realizado por González-Huezo y cols, en el Centro Médico ISSEMYM, se encontró una erradicación de 65.5% con esquema triple convencional (21). Toda esta problemática ha sido considerada desde 2017 de alta prioridad por la Organización Mundial de la Salud, requiriendo la investigación de tratamientos efectivos (23).

La guía clínica del Colegio Americano de Gastroenterología de 2017 recomienda el esquema triple de tratamiento (IBP, amoxicilina, claritromicina) durante 14 días en las poblaciones donde la resistencia a claritromicina es baja <15%, en caso contrario, terapias cuádruples con bismuto, terapia secuencial, terapia híbrida o terapia triple con levofloxacina. Lo ideal es establecer un esquema de tratamiento de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo determinada por cultivo o pruebas moleculares, lo cual es costoso y poco accesible en nuestro medio (17).

RECOMENDACIONES PARA DISMINUIR LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS Y LA DISBIOSIS POR EL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS

- Es fundamental prevenir las resistencias bacterianas mediante:
- Una vigilancia epidemiológica para conocer el tipo, magnitud y frecuencia de las infecciones hospitalarias en las diferentes áreas de servicio.
- El uso racional de antibióticos, a través de cursos de educación médica continua para conocer los diferentes tipos de antibióticos, su farmacología y farmacodinamia, sus indicaciones de tratamiento y concientizar al personal de salud sobre el apego a las guías de práctica clínica.
- Un adecuado control de infecciones intrahospitalarias mediante el aislamiento del paciente infectocontagioso o inmunosuprimidos, el aseo cuidadoso de las habitaciones, salas quirúrgicas o de cuidados intensivos, el lavado de manos antes y después de tener contacto con un paciente infectado para evitar transmisión a otros pacientes.

Por otra parte, la fabricación de nuevos agentes antimicrobianos es compleja y lenta en comparación con la velocidad con que se desarrollan nuevas resistencias bacterianas. Shales y cols. mostraron en su artículo que la aprobación de antibióticos por la Administración Federal de Medicamentos (FDA) en EUA, fue de 16 nuevos agentes en el periodo 1983-1987, mientras que entre los años 2008-2012 sólo se autorizaron 3 antimicrobianos (24). Esto representa un serio problema ante el desarrollo de infecciones graves.

En un artículo reciente, Gunzbug y cols. (25) reportan el uso de un medicamento (DAV 132) que han encontrado de utilidad para proteger la microbiota intestinal del efecto deletéreo de los antibióticos.

El DAV 132 actúa a nivel intestinal como un adsorbente y potente carbón activado, que atrapa el antibiótico en la luz intestinal sin disminuir sus concentraciones plasmáticas y sin provocar disbiosis. Los estudios iniciales se realizaron en ratas administrándoles por vía oral ciprofloxacina, posteriormente en voluntarios sanos con el uso de amoxicilina y moxifloxacino.

Gunzbug y cols. estudiaron 28 voluntarios sanos y observaron en los diferentes grupos que las concentraciones plasmáticas del moxifloxacino no se alteraron cuando se administró junto con el DAV 132; las concentraciones en heces fecales de maxifloxacino se redujeron 99%, preservándose la densidad y composición de la microbiota.

No se encontró ninguna toxicidad del DAV 132. Semejantes resultados se obtuvieron en estudios ex vivo al utilizar otros antibióticos como penicilinas, carbapenems, lincosamidas, cefalosporinas y fluroquinolonas con una adsorción de 92 a 99%.

El DAV 132 es una alternativa para evitar la disbiosis en los pacientes que reciben antibióticos y también para evitar la infección por Clostridium Difficile, sin embargo, se requieren más estudios de investigación para validar lo anterior.

REFERENCIAS

1. Hollis A, Ahmed Z. Preserving Antibiotics, Rationally. N Engl J Med 2013;369:2474-76.
2. Ponce de León-Rosales S, Arredondo-Hernández R, López-Vidal Y. La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. Gac Med Mex 2015;151:681-9.
3. Remes-Troche JM. Reflexiones sobre la resistencia a antibióticos y qué hacer al respecto. Rev Gastroenterol Mex 2016;81:1-2.
4. Poder Legislativo Federal. Dictamen con punto de acuerdo que exhorta a la Secretaría de Salud para que continúe y fortalezca las campañas de información sobre el uso adecuado de antibióticos y los riesgos a la salud por la automedicación, 15/08/2017 [consultado 15 Ene 2018]. Disponible en:http://www.senado.gob.mx/CP/pdfs/dictamenes/segunda/Dictamen_Segunda_Comision-Martes-15-Agosto-2017-762.pdf
5. Rodríguez-Noriega E, Garnica-León G, Petersen-Morfín S, et al. La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. Biomédica 2014; 34 (Supl.1): 181-90.
6. Diario Oficial de la Federación. Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos, 27/05/2010 [consultado 15 Ene 2018]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5144336&fecha=27/05/2010
7. Kaushik M, Kumar S, Kapoor RK et al. Integrons in Enterobacteriaceae: Diversity, distribution and epidemiology. International J Antimicrob Agents 2018;51:167–76.
8. Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. Rev Med MD 2013;4:186-91.
9. Marchesi JR, Adams DH, Fava F et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. Gut 2016;65:330-39.
10. Cervantes J. Use your antibiotics wisely. Consequences to the intestinal microbiome. FEMS Microbiol Lett 2016;363:1-3.
11. Novoa-Farías O, Frati-Munari AC, Peredo MA et al. Susceptibilidad a la rifaximina y otros antimicrobianos de bacterias aisladas en pacientes con infecciones gastrointestinales agudas en el sureste de México. Rev Gastroenterol Mex 2017;82:226-33.
12. Novoa-Farías O, Frati-Munari AC, Peredo MA et al. Susceptibilidad de las bacterias aisladas de infecciones gastrointestinales agudas a la rifaximina y otros agentes antimicrobianos en México. Rev Gastroenterol Mex 2016;81:3-10.

13. Shane AL, Mody RK, Crump JA et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. CID 2017;65:45-80.
14. Peng Z, Jin D, Kim HB et al. Update on Antimicrobial Resistance in Clostridium difficile: Resistance mechanisms and antimicrobial susceptibility Testing. J Clin Microbiol 2017;55:1998-2008.
15. Álvarez-Hernández DA, González-Chávez AM, González-Hermosillo-Cornejo D et al. Perspectivas históricas y vigentes sobre la infección por Clostridium difficile. Rev Gastroenterol Mex 2018;83:41-50.
16. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS et al. Dual role of Helicobacter and Campylobacter species in IBD: A systematic review and meta-analysis. Gut 2017;66:235–49.
17. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 2017;112:212-38.
18. Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. Helicobacter pylori: The past, present, and future in management. Mayo Clin Proc 2017;92:599-604.
19. Martínez JD, Henao SC, Lizarazo JI. Resistencia antibiótica del Helicobacter pylori en América Latina y el Caribe. Rev Col Gastroenterol 2014;29:218-27.
20. Zhang. High antibiotic resistance rate: A difficult issue for Helicobacter pylori eradication treatment. World J Gastroenterol 2015;21:13432-437.
21. González-Huezo MS, Rojas-Sánchez A, Rosales-Solís AA et al. Frecuencia de erradicación del Helicobacter pylori con triple esquema convencional en pacientes adultos del Centro Médico ISSEMYM. Rev Gastroenterol Mex 2012;77:114-18.
22. Cano-Contreras AD, Rascón O, Amieva-Balmori M et al. El abordaje, las actitudes y el conocimiento acerca de Helicobacter pylori en médicos generales es deficiente. ¡Hay mucho que mejorar! Rev Gastroenterol Mex 2018;83:16-24.
23. Abadi AT. Resistance to clarithromycin and gastroenterologist´s persistence roles in nomination for Helicobacter pylori as high priority pathogen by World Health Organization. World J Gastroenterol 2017;23:6379-84.
24. Shlaes DM, Sahm D, Opiela C et al. The FDA Reboot of Antibiotic Development. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:4605-7.
25. Gunzburg J, Ghozlane A, Ducher A et al. Protection of the Human Gut Microbiome from Antibiotics. J Infect Dis 2018;217:628-36.

AUTOEVALUACIÓN

1. El uso indiscriminado de antibióticos ha ocasionado:
   a. Disbiosis intestinal
   b. Resistencias bacterianas
   c. El desarrollo de cepas virulentas
   d. Tratamientos costosos y prolongados
   e. Todas son correctas

2. Paciente masculino de 26 años sin antecedentes de importancia, acude a consulta por presentar evacuaciones diarreicas, refiere que inició su padecimiento hace 6 horas posterior a la ingesta de un sándwich, con evacuaciones pastosas, sin moco, ni sangre, ha tenido 4 en total precedidas de cólico abdominal que mejora con la evacuación, negó fiebre. De acuerdo con el cuadro clínico, ¿cuál es el tratamiento indicado para este paciente?
   a. Debe administrarse ciprofloxacino 250 mg cada 12 h
   b. El tratamiento debe ser con soluciones de rehidratación oral
   c. Debe usarse un antibiótico intraluminal como rifaximina
   d. Loperamida cada 6 horas
   e. Antibiótico según el resultado del coprocultivo

3. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es incorrecta?
   a. Posterior a la ingesta de antibiótico, la recuperación de la microbiota es rápida.
   b. La velocidad con la que se generan las resistencias bacterianas es mayor a la producción de antimicrobianos
   c. Las resistencias bacterianas pueden ser por plásmidos y transposones

d. Las dosis inadecuadas de antibióticos favorecen resistencias bacterianas
e. Debe prohibirse el uso de antibióticos en la industria agropecuaria

4. Para la prevención de las resistencias bacterianas es importante:

a. El uso adecuado de los antibióticos y apego a las guías clínicas
b. Evitar su uso en la producción de productos industriales
c. Establecer un comité de vigilancia epidemiológica
d. Un estricto control en la adquisición de antibióticos
e. Todas son correctas

Disbiosis y su papel en las enfermedades digestivas

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

Hospital Ángeles del Pedregal
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La disbiosis se define como cualquier cambio en la composición de las comunidades bacterianas comensales habituales.
- La disbiosis se categoriza en tres tipos: pérdida de microorganismos benéficos, incremento de patobiontes o microorganismos potencialmente dañinos y pérdida de la diversidad global de microorganismos.
- Se conoce como rebiosis cuando se logra reestablecer una comunidad bacteriana dañada a un estado de salud.
- Los medicamentos que se han asociado a disbiosis son los Inhibidores de la bomba de protones, la metformina, los antiinflamatorios no esteroideos, los opioides, las estatinas y los antipsicóticos.
- Las entidades gastrointestinales más asociadas a disbiosis son la diarrea infecciosa, la diarrea asociada a antibióticos, la diarrea por infección de ***Clostridium difficile,*** el síndrome de intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal.

INTRODUCCIÓN

En el creciente conocimiento de la microbiota intestinal y sus características en individuos sanos, se ha determinado como estructura habitual la conformada por las bacterias pertenecientes a los filos ***Bacteroidetes y Firmicutes*** de forma predominante, así como por las bacterias que pertenecen a los filos ***Proteobacterias y Actinobacterias,*** éstas en menor proporción, pero siempre de forma consistente en la mayoría de las personas.

De forma general, entendemos el término disbiosis como cualquier cambio en la composición de las comunidades bacterianas comensales habituales (1). Existen diversasformas en las que la estructura de la comunidad microbiana puede modificarse incluyendo factores genéticos del hospedero, dieta, infecciones, intervenciones médicas (como es el uso de antibióticos o medicamentos), estilo de vida, todos ellos ejerciendo alguna respuesta o impacto en la composición de la microbiota (2).

CONCEPTO DE DISBIOSIS

Las publicaciones efectuadas por Ubeda, Buffle y Cho entre 2010 y 2012 dieron la pauta para identificar a la disbiosis como una consecuencia en un contexto de enfermedad y progresión de ésta, con lo que se ha podido categorizar en tres tipos: ***i)*** pérdida de microorganismos benéficos, ***ii)*** incremento de patobiontes o microorganismos potencialmente dañinos, y ***iii)*** pérdida de la diversidad global de microorganismos.

Estos tres tipos de disbiosis pueden no ocurrir de forma aislada, sino de forma concomitante. La identificación de estos tipos de disbiosis son el fundamento actual para el desarrollo de diversos estudios donde se identifica el mecanismo para lograr restablecer y rehabilitar la compleja microbiota sana en un proceso conocido como rebiosis en diversas entidades clínicas como son el síndrome de intestino irritable (SII), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), la enfermedad de Crohn, el asma, las alergias, el autismo, e incluso enfermedades neurodegenerativas(1).

Pérdida de organismos benéficos. El establecimiento del microbioma intestinal es importante en la maduración y adecuado desarrollo de la respuesta inmune (3). Actualmente, diversos estudios en microbiota están enfocados en identificar los organismos y los mecanismos responsables de la respuesta inmune en el hospedero, así como su asociación con enfermedades. Estos estudios han demostrado la influencia positiva de los microorganismos en la biología de los mamíferos, así como la identificación de

diversas vías, donde la pérdida de bacterias comensales representa un aspecto importante en la disbiosis. En la respuesta inmune debe existir un balance perfecto entre la inflamación causada por un patógeno y la tolerancia en las reacciones que eviten respuestas inmunes no deseadas no sólo en el tejido, sino también en la población de comensales existentes en el ecosistema intestinal.

Los mecanismos de tolerancia incluyen la producción de moco y péptidos microbianos que crean una barrera entre hospedero, tejido y microbios; modificación de productos bacterianos para hacerlos menos inmunogénicos; producción de anticuerpos que pueden bloquear directamente alguna influencia o función microbiana y células T inflamatorias (1,4).

Es así como se reconoce en la actualidad qué cepas de ***Clostridium*** inducen la expresión de TGF-β de las células epiteliales intestinales, o bien, cómo ***Bacteroides fragilis*** emplea un polisacárido capsular que bloquea a los linfocitos TR2 en las células T para inducir IL-10; o bien, cómo diversas cepas de ***Lactobacillus y Bifidobacterias*** inducen en los linfocitos Treg, un mecanismo común para inducir tolerancia en el intestino, asociada a la producción de butirato y propionato como ácidos grasos de cadena corta, que son producto de fermentación bacteriana asociados a protección en modelos experimentales (5).

Expansión de patobiontes. La microbiota también contiene miembros con capacidad de causar daño en el hospedero, a estos microorganismos se les identifica como patobiontes para indicar su potencial de causar enfermedad en algunas condiciones.

Tienen la característica de mantenerse en bajas proporciones sin causar afectaciones en la salud ni desencadenar una respuesta inmune anormal, sin embargo, al sobre expresarse en ciertas condiciones, representan la segunda categoría de disbiosis.

La expansión de patobiontes más frecuentemente descrita es la de las ***Proteobacterias,*** y muy particularmente, la familia de Enterobacterias que contienen miembros como ***Escherichia coli, Shigella y Klebsiella*** (1, 6).

La mayoría de los microorganismos intestinales son bacterias, aunque los mamíferos estamos colonizados también por virus y hongos. Un efecto común ante el uso de antibióticos es la sobreexpresión de cepas de ***Candida albicans*** que incrementan concentraciones plasmáticas de prostaglandinas E2 (PGE2) (7), las cuales se han visto asociadas a una mayor susceptibilidad de alergias, así como enfermedades extraintestinales.

Pérdida de diversidad. En microbiota, pareciera que más es mejor, los miembros componentes de la microbiota tienen diversas contribuciones, algu nos promueven vías antiinflamatorias, mientras otras inducen respuestas inflamatorias protectoras.

De distinta manera, mientras algunas interacciones microorganismos-hospedero pueden ser iniciadas por múltiples especies, otras involucran de forma exclusiva a miembros de una comunidad, en ello radica el hecho de que un colectivo de microorganismos, mientras más complejo y diverso sea, más asociado a la salud, siendo la pérdida total de la diversidad microbiana otra forma de disbiosis (1, 8).

REBIOSIS O REESTABLECIEMIENTO DE UNA COMUNIDAD BACTERIANA

Múltiples estudios han demostrado cómo reemplazar con distintas especies bacterianas benéficas e incluso curar enfermedades en modelos animales y humanos. Cuando se logra reestablecer una comunidad bacteriana dañada a un estado de salud, es lo que se conoce como rebiosis.

En múltiples investigaciones se ha logrado identificar miembros funcionales de la microbiota que pueden ser cultivados y usados como probióticos, así como prebióticos que estimulan el crecimiento y actividad de ciertos grupos bacterianos, o bien, aplicaciones emergentes y específicas dónde puede emplearse el trasplante de microbiota fecal, siempre con la intención de modular y/o modificar la disbiosis asociada a diversas entidades clínicas (1).

MEDICAMENTOS ASOCIADOS A DISBIOSIS

En las encuestas de salud de los países de la Unión Europea, en 2014, se encontró que 48% de la población empleaba algún tipo de medicamento bajo prescripción durante al menos 2 semanas.

En Estados Unidos de América los reportes son similares, con cifras de 46.9% de prescripciones, con periodos de al menos 30 días (9). Con base en el alto consumo de medicamentos y la posibilidad de impacto en la microbiota, se han efectuado varios estudios, en el contexto en el que la prescripción global de medicamentos se ha incrementado de forma continua por décadas, y considerando que el microbioma intestinal es el principal contribuyente de la salud del humano, se han efectuado estudios para evaluar las posibilidades de impacto de distintos medicamentos en la microbiota con base en los mecanismos atribuidos.

Tabla 1. Mecanismos propuestos por los cuales los medicamentos pueden influir en el microbioma intestinal

	Medicamento	Posible mecanismo de disbiosis
Esófago	IBP	Elevación del pH
Estómago	IBP	Elevación del pH asociado a eliminación de H. pylori
Intestino delgado	IBP	Elevación pH asociado a eliminación de H. pylori
Colon	IBP+AINE	Citotoxicidad
	Antipsicóticos, estatinas, opioides. AINE	Modificación de marcadores de inflamación
	AINE	Reducción del flujo sanguíneo intestinal
	Antipsicóticos, IBP	Actividad antibacteriana directa
	Estatinas, Metformina	Interacción con transportadores de sales biliares
	Opioides, estatinas	Reducción del proceso de digestión
	Estatinas	Aceleración del proceso de digestión
	Opioides, IBP	Modificación de marcadores de inflamación
	Opioides, Estatinas	Reducción del proceso de digestión
	Estatinas	Aceleración del proceso de digestión

Adaptado de Le Bastard Q. Systematic review: Human gut dysbiosis induced by nonantibiotic prescription medications. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:332-345.

- **Inhibidores de la bomba de protones (IBP):** supresión ácida en el duodeno proximal asociado con mecanismos pH dependientes (9, 10).
- **Metformina:** alteración en la recirculación enterohepática de ácidos biliares involucrados en la modulación de la microbiota intestinal (9, 11).
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** alteración en la función del intestino delgado, siendo dependiente del antiinflamatorio ingerido (9, 12).
- **Opioides:** modulación del sistema inmune del huésped, con alteraciones en el microbioma (9, 13).
- **Estatinas:** interacción con ácidos biliares e impacto a partir de la expresión de marcadores antiinfamatorios conocidos, con influencia en la estructura de la comunidad microbiana (9, 14).
- **Antipsicóticos:** afectan directamente el crecimieNto de organismos incluyendo los intestinales (9, 15).

En los reportes de estudios sobre los tipos de poblaciones bacterianas (en cuanto a abundancia y diversidad) es común el empleo del término OTU, que se refiere a una población de organismos relacionados filogenéticamente agrupados con base en la secuencia de ADN, específicamente en sus similitudes, las cuales deberán ser semejantes en al menos 97% (16).

En los cambios específicos en la riqueza y diversidad bacteriana asociada a medicamentos encontramos: **IBP:** incremento en la incidencia de infección por ***Clostrtidium difficile,*** rangos altos de recurrencia en pacientes hospitalizados, así como incremento

en el riesgo de otras infecciones entéricas y adquiridas en la comunidad por ***Streptococco pneumoniae.*** La riqueza y diversidad bacteriana en la microbiota de usuarios de IBP en una cohorte de 1,827 individuos demostró una menor diversidad comparada con los usuarios de IBP. Cuando se investigaron los cambios específicos en las poblaciones de las bacterias (taxonómicos), se demostró disminución en la abundancia de las OTU de ***Bifidobacterias*** seguidas por las de ***Streptococcos***.

En un análisis de tres cohortes se encontraron cambios significativos en 20% de los usuarios de IBP con un incremento en los géneros ***Enterococos, Streptococcos, Staphylococcos y*** especies potencialmente patógenas de ***E. coli.***

Metformina: cerca de 30% de los usuarios de Metformina reportan efectos gastrointestinales que incluyen dolor abdominal y diarrea. Con su uso se han demostrado cambios taxonómicos con descenso en Intestinibacter y aumento en Escheriqchia. También se ha demostrado asociación negativa con ***Bacteroides dorei, Coprococcus y Dorea formicigenerans.***

AINE: se ha encontrado incremento en la abundancia relativa en OTU de familias específicas de ***Enterobacteriacecae,*** mayor prevalencia de ***Acidaminococcaceae,*** al igual que bacterias ***Desulfovibrionaceae, Enterococcaceae y Erysipelotrichaceae, Allistipes, Propionibacteriaceae, Pseudomonaceae, Puniceicoccaceae y Rikenellaceae.***

Opiodes: con el uso de opioides se ha observado incremento en ***Bifidobacterium*** y descenso en ***Roseburia, Lachnospiracecae y Clostridiales*** de la familia XIV no clasificados.

Estatinas: en una cohorte danesa se encontró asociación positiva con consumo de estatinas y la presencia de S. ***parasanguinis, Streptococccus vestibularis, Clostridium bolteae, Ruminoccus*** torques, R. ***bacterium*** y ***Coprobacillus,*** de forma aislada.

Antipiscóticos: en algunos trabajos se ha reportado incremento en la abundancia relativa de ***Lachnospiraceae,*** así como descenso en la abundancia relativa de ***Akkermansia*** (9).

DISBIOSIS Y ANTIBIÓTICOS

Es bien conocido y perfectamente identificado el impacto de distintos antibióticos sistémicos, ya sea administrados por vía oral, intravenosa o intramuscular, más con aquellos de amplio espectro, sobre la diversidad y riqueza bacteriana intestinal, esto debido a que la terapia antibiótica no sólo afecta a gérmenes patógenos, sino también a comensales intestinales, dependiendo del antibiótico empleado, mecanismo de acción, grado de resistencia en la comunidad bacteriana, en algunos casos la disbiosis asociada a antibióticos resulta en diarrea secundaria a la acción antibiótica per se, en otras en diarrea osmolar, alteración en el metabolismo de los lípidos e incluso inflamación de bajo grado y en otras a colonización por ***Clostrifium difficile*** (17, 18).

ENTIDADES GASTROINTESTINALES ASOCIADAS A DISBIOSIS

Las entidades gastrointestinales más asociadas a disbiosis son diarrea infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, diarrea por infección de ***Clostridium difficile,*** síndrome de intestino irritable (SII) y, aunque en menor grado y con una teoría inmune de fondo, también enfermedad inflamatoria intestinal.

Prácticamente sin excepción, los estudios comparativos entre sujetos sanos y pacientes con SII donde se comparan microbiota fecal y microbiota de la mucosa colónica, se han observado reducciones globales en abundancia y menor diversidad bacteriana (19).

Tanto en el desarrollo del SII como de muchas otras entidades gastrointestinales, se han encontrado asociaciones con condiciones clínicas-fisiológicas que pueden relacionarse con cambios significativos en la microbiota.

Tabla 2. Influencia de la disbiosis intestinal en la fisiología gastrointestinal

	Medicamento
Incremento en la permeabilidad intestinal	Baja en la expresión de proteínas de uniones estrechas (ZO-1) Baja en la concentración de butirato bacteriano Menor capa mucosa Aumento de bacterias degradadoras de mucina
Alteración de la motilidad intestinal	Variación de la homeostasis en células gliales entéricas Variación en productos de hidrólisis bacteriana de sales biliares Variaciones de LPS bacterianos y otros metabolitos que estimulan neuronas entéricas.
Incremento en la sensibilidad intestinal	Incremento en sensibilidad ante la distensión colónica Aumento en la producción de sulfuro de hidrógeno Aumento en la inflamación intestinal.
Disregulación inmune	Aumento de linfocitos CD3, CD4, CD8 en la lámina propia e intraepitelial Aumento de densidad de mastocitos en el ciego Aumento en la expresión de TLR4 y 5 en la modulación del sistema serotoninérgico
Modulación del eje cerebro-intestino	Aumento de citocinas inflamatorias con paso de LPS bacterianos a la circulación sistémica Aumento de la producción de metabolitos que alteran la función mitocondrial de los AGCC Aumento de la biosíntesis de 5HT con incremento en la división y diferenciación celular neural Aumento de péptidos estimuladores de terminales del nervio vago.

Principi N, Cozzali R, Farinelli E, Brusaferro A, Esposito S. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. J Infect 2018;76:111-120.

Como soporte a la afectación de la microbiota en los pacientes con SII, existe evidencia de que bacterias potencialmente dañinas están más concentradas en pacientes con SII que en controles, con hallazgos reportados de ***Clostrudim spp.*** hasta 1.5 más veces. Más aún, las escalas de síntomas correlacionaron directamente con los grupos microbianos, ***v. gr.*** grupos de Enterobacteriaceae se encontraron más frecuentemente asociados a la gravedad de síntomas, mientras que las Bifidobacterias se asociaron con dolor moderado. Finalmente, la evidencia muestra diferencias en la composición de la microbiota de pacientes y controles pudiendo variar de acuerdo con el subtipo de SII. El grupo de Parker reportó menos ***Bifidobacterias*** en las biopsias de recto de pacientes con SII con predominio de diarrea comparados con aquellos con predominio de estreñimiento (20).

Es frecuente que en pacientes con SII, sean niños o adultos, esta entidad se diagnostique posterior a una infección gastrointestinal. En un metaanálisis de 8 estudios de moderada o alta calidad en adultos, se demostró hasta 7 veces más posibilidades de desarrollar SII tras una infección 3 a 18 meses previos a los síntomas de SII. Similares resultados se presentaron por el grupo de Thabane en un segundo metaanálisis de 9 estudios en adultos que confirmó la asociación entre infecciones gastrointestinales y SII (19, 21).

En concreto, los agentes causales más frecuentemente asociados en infecciones son: ***Staphylococcus aureus, Shigella, Clostridium perfringens, Bacillus cereus y Campylobacter spp.***

Un segundo potencial causante de disbiosis en SII es la administración de antibióticos, en concreto, rifaximina alfa, un antibiótico semisintético de administración oral, cuyo polimorfo lo hace poco soluble en agua y mínimamente absorbido, sin resistencias bacterianas relevantes, disminuye la población de bacterias en pacientes con SII con predominio de diarrea, con mejoría global de los síntomas asociados a SII (19, 22-23).

Finalmente, también asociada a cambios en el microbioma, se encuentra la sobrepoblación bacteriana en pacientes con SII como teoría, aunque pareciera que esta condición es más consecuencia del propio SII que un desencadenante de éste (9, 24).

CONCLUSIONES

La microbiota representa un importante aspecto en la salud humana sobre la que apenas estamos en-

tendiendo sus mecanismos de acción, su relación con el sistema inmune tan importante en el tracto digestivo, la relación y comportamiento de gérmenes patógenos, así como las formas de modularla. Aunque reciente, el conocimiento actual es amplio y diversificado, al igual que lo es nuestro tracto digestivo no sólo en cuanto a patologías, sino también en funciones más allá de su estructura, donde la microbiota cumple funciones específicas.

REFERENCIAS

1. Peterson C, Round J. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. Cell Microbiol 2014;16:1024-33.
2. Huttenhower C, Gevers D, Knight R et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012;486:207–214.
3. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. Science 2012;336:1268–1273.
4. Slack E, Balmer ML, Fritz JH et al. Functional flexibility of intestinal IgA -broadening the fine line. Front Immunol 2012;3:100.
5. Arpaia N, Campbell C, Fan X et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. Nature 2013;504:451–455.
6. Cullender TC, Chassaing B, Janzon, A et al. Innate and adaptive immunity interact to quench microbiome flagellar motility in the gut. Cell Host Microbe 2013;14:571–581.
7. Kim YG, Udayanga KG, Totsuka N et al. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE (2). Cell Host Microbe 2014;15:95–102.
8. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. Nature 2013;500:232–236.
9. Le Bastard Q, Al-Ghalith G, Grégoire M et al. Systematic review: Human guy dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:332-345.
10. Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. Clin Lab Med 2014;34:771-785.
11. Wu H, Esteve E, Tremaroli V et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. Nat Med 2017;23:850-858.
12. Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. Clin Microbiol Infect 2016;22:178.e1-9.
13. Meng J, Yu H, Ma J et al. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-depen- dent manner. PLoS ONE. 2013;8:e54040.
14. Nolan JA, Skuse PH, Govindarajan K et al. The influence of rosuvastatin upon the gastrointestinal microbiota and host gene expression profiles. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2017;312:G488-G497.
15. Morgan AP, Crowley JJ, Nonneman RJ et al. The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. PLoS ONE. 2014;9:e115225.
16. Claesson MJ, Clooney AG, O'Toole PW. A clinician's guide to microbiome analysis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14:585-595.
17. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. Microbiology 2010;156:3216-3223.
18. Jin Y, Wu Y, Zeng Z et al. Exposure to oral antibiotics induces gut microbiota dysbiosis associated with lipid metabolism dysfunction and low-grade inflammation in mice. Toxicol Sci 2016;154:140-152.
19. Principi N, Cozzali R, Farinelli E et al. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. J Infect 2018;76:111-120.
20. Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2012;24:31-9.
21. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:535-44.

22. Pimentel M. Review article: Potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:37-49.
23. Lac BE, Chey WD, Lembo AJ. New and emerging treatment options for irritable bowel syndrome. Gastroenterol Hepatol 2015;11:1-19.
24. Dupont HL. Review article: Evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:1033-42.

AUTOEVALUACIÓN

1. El restablecimiento de una comunidad bacteriana dañada a un estado de salud se conoce como...
   a. Eubiosis
   b. Disbiosis
   c. Rebiosis
   d. Normobiosis

2. ¿Cuál de los siguientes medicamentos se asocia a un incremento en la infección por Clostridium difficile?
   a. Estatinas
   b. Metformina
   c. Antinflamatorios no esteroideos
   d. Inhibidores de la bomba de protones

3. Las siguientes categorías son consideradas tipos de disbiosis, excepto...
   a. Disminución de los holobiontes
   b. Pérdida de microorganismos benéficos
   c. Incremento de patobiontes
   d. Pérdida de la diversidad global de microorganismos

Diagnóstico y tratamiento actual de la infección por *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Dr. Sergio Arturo Lazo de la Vega Jasso

Infectólogo. Departamento de Medicina Interna del Hospital Ángeles de San Luis
y del Hospital Lomas de San Luis
San Luis Potosí

PUNTOS CLAVE

- La infección por ***Clostridium difficile*** (ICD) ha surgido en las últimas dos décadas como un problema de salud pública importante principalmente en pacientes hospitalizados, aunque también a nivel de la comunidad.
- El espectro clínico de la ICD incluye desde el estado de portador asintomático (colonización), los cuadros leves a moderados con diarrea como síntoma principal, los cuadros graves con signos de toxicidad sistémica y los complicados con íleo, colitis pseudo-membranosa, megacolon tóxico o perforación intestinal.
- El diagnóstico se realiza con la práctica de estudios basados en algoritmos de 2 pasos incluyendo al menos dos pruebas iniciales, como la determinación de GDH (glutamato-deshidrogenasa) y toxina A/B de ***Clostridium difficile***, con una tercera prueba molecular en caso de discrepancia.
- El tratamiento se debe seleccionar mediante la correcta clasificación de la gravedad del caso, y al definir si se trata de una infección inicial o de recurrencia. El uso de la vancomicina administrada por vía oral en diferentes esquemas tiene una alta tasa de respuesta.
- Se cuenta también con otros recursos de manejo como la cirugía en casos complicados, el trasplante de microbiota fecal cuando hay múltiples recurrencias o falta de respuesta a los antibióticos y en el futuro, la aparición de nuevos antibióticos y vacunas.

GENERALIDADES

La infección por ***Clostridium difficile*** (ICD) se define como la presencia de síntomas (principalmente diarrea), con una prueba en heces positiva de la toxina A/B producida por el microbio, o la demostración de colitis psudomembranosa por colonoscopía. ***Clostridium difficile*** ha sido reportado como un patógeno emergente desde principios de este milenio y como causa cada vez más importante de diarrea en el paciente hospitalizado, aunque también a nivel comunitario. Esta bacteria es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto, móvil, capaz de formar esporas, las cuales son muy resistentes y sobreviven por periodos largos en el medio ambiente a condiciones extremas de temperatura, humedad e incluso a la acción de diversos antisépticos. Su mecanismo de patogenicidad lo ejercen produciendo potentes toxinas que ocasionan diversos grados de inflamación de la pared del colon (1).

Es un organismo que coloniza el intestino de los humanos y algunos animales, desde donde contamina el medio ambiente. Forma parte de la flora intestinal normal del hombre adulto en 3% de las personas sanas, aunque en el niño menor de un año la prevalencia de colonización es bastante más alta, incluso arriba de 25%. En pacientes hospitalizados se ha encontrado hasta en 50% y bajo ciertas condiciones, puede alcanzar más de 75 por ciento.

Una serie de factores ha ocasionado la aparición de este patógeno que actualmente es la más importante causa de diarrea nosocomial, como la amplia diseminación a nivel mundial de una cepa hiper-virulenta mutante, sobre todo en lugares con medidas subóptimas de control de infecciones y el desconocimiento del problema, ya que no se toman las medidas necesarias para limitar su propagación. Se transmite de persona a persona por vía fecal-oral, mediante la ingestión de las esporas, que contaminan el medio ambiente y las manos, pasando de ahí al intestino, donde se multiplican y establecen a nivel del colon.

En condiciones habituales, la flora bacteriana normal impide que prolifere en cantidades suficientes para producir enfermedad, sin embargo, si el balance normal de ésta es alterado (como en el caso del uso de antibióticos), la bacteria puede multiplicarse con facilidad y causar enfermedad cuando la cepa es productora de toxinas.

EPIDEMIOLOGÍA

Clostridium difficile ocasiona entre 15 y 25% de todas las diarreas hospitalarias y es la causa más importante de colitis asociada a antibióticos. En Europa, su prevalencia es de 4 a 5 casos por 10,000 días de hospitalización. de hospitalización.En Estados Unidos de Norteamérica ocasiona alrededor de medio millón de casos anuales y cerca de 29,000 muertes. Actualmente, en ese país, es la causa número uno de infecciones hospitalarias, por arriba del ***Staphylococcus*** aureus, de las infecciones asociadas a líneas vasculares o ventilación mecánica y más frecuente, por ejemplo, que las infecciones por Enterococcus resistentes a vancomicina. En Estados Unidos de Norteamérica, la mortalidad asociada a colitis por ***Clostridium difficile*** aumentó 400% en tan sólo 8 años (de 2000 a 2007). Más de 90% de estas muertes se presentó en personas mayores de 65 años (2, 3).

En México, su prevalencia es desconocida, ya que, al no ser una condición reportable, no se cuenta con mucha información, sin embargo, hay claros datos de que está presente en nuestros hospitales, ocasionando un número creciente de casos de diarrea. Por ejemplo, se han reportado brotes epidémicos en varios hospitales, incluyendo instituciones de alta especialidad como el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", el Hospital Universitario de Nuevo León y el Hospital Civil de Guadalajara. En el primero de estos hospitales hace poco más de 10 años la tasa de incidencia fue de 5.04 casos por 1,000 egresos (4, 5, 6). En comunicación personal con múltiples colegas y en presentaciones de trabajos libres en congresos nacionales, se nos informa que también se tienen problemas similares en hospitales de primero o segundo niveles de atención y en nosocomios privados. Lo más inquietante es la aparición de reportes de casos en personas sin historia de hospitalización previa o uso de antibióticos, en niños e incluso en mujeres embarazadas en el periodo peri-parto, a nivel global (2).

Estudios epidemiológicos más profundos realizados mediante técnicas moleculares, como la ribotipificación, han hallado que ciertos subtipos son predominantes. En particular, se ha visto que la cepa ribotipo 027 es la más importante, aunque otros ribotipos como el 078, 017, 001, 014 y 020 son también prevalentes. La más comúnmente aislada es la cepa hiper-virulenta ribotipo 027, conocida también como cepa NAP1 por PFGE (electroforesis de campos pulsados) o tipo B1 por REA (análisis por restricción de endonucleasas). El surgimiento de ésta se ha asociado con el uso de ciertos antimicrobianos, como las cefalosporinas de amplio espectro y las fluoroquinolonas, a las que es resisitente y que ocasionan una fuerte presión selectiva favoreciendo su diseminación (2). Recientemente, un estudio mexicano encontró también esta cepa como la más prevalente en su hospital.

Es importante saber que diversas estrategias de control pueden ser eficaces para limitar una mayor diseminación de esta enfermedad. Entre otras, el reforzamiento de las medidas de control y prevención de infecciones, el conocimiento más claro de la epidemiología local, el uso prudente y vigilado de antibióticos, así como el desarrollo de pruebas diagnósticas más precisas y mejor utilizadas.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Las manifestaciones de la infección por ***Clostridium difficile (***ICD) pueden variar desde el estado de portador asintomático hasta la colitis fulminante con megacolon tóxico.

El portador asintomático es aquel paciente que excreta formas vegetativas o esporuladas de ***Clostridium difficile,*** pero que no presenta ningún síntoma de infección. Esta condición es importante desde el punto de vista epidemiológico, ya que la persona se constituye como un agente que funciona como reservorio y produce contaminación ambiental, pero no recibe tratamiento.

En la ***infección*** de leve a moderada el síntoma principal es la diarrea líquida o pastosa en número de más de 3 evacuaciones en 24 h y puede presentar otras manifestaciones como son la náusea, anorexia, distensión abdominal, dolor de tipo cólico en el abdomen bajo y fiebre de bajo grado (<38.5ºC). Algunos pacientes presentan evacuaciones escasas con moco y sangre. En la E.F. hay dolor con la palpación profunda del hemiabdomen inferior y los ruidos peristálticos están aumentados. En la biometría hemática se observa leucocitosis <15,000 celulas por milímetro cúbico.

En la ***infección*** grave, la persona presenta más de 6 evacuaciones al día, la fiebre es >38.5ºC, la leucocitosis >15,000 celulas por mm^3 y la creatinina >1.5 veces por arriba de la del estado premórbido.

Si se realiza colonoscopía, se observa colitis pseudomembranosa. En la ***colitis fulminante o complicada,*** que es más frecuente en pacientes mayores de 70 años y con comorbilidades o inmunodepresión, puede haber diarrea o íleo, con distensión importante y dolor abdominal difuso, fiebre alta, hipovolemia, taquicardia, acidosis láctica, incremento de la creatinina, hipoalbuminemia, estado mental alterado y leucocitosis de más extrema incluyendo reacciones leucemoides (>40,000). Cuando se presenta el megacolon tóxico, además de los signos de toxicidad sistémica grave, en la radiografía del abdomen se observa una dilatación colónica mayor a 7 cm de diámetro. Cuando existe perforación intestinal los signos son de un franco abdomen agudo, con íleo severo y en la radiografía se aprecia aire libre abdominal. Para el manejo de estos pacientes se requiere su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos y con frecuencia la intervención quirúrgica.

Se han descrito también otras presentaciones de la ICD como la fiebre con leucocitosis extrema y creciente, inexplicables en pacientes hospitalizados. Ellos habitualmente desarrollan diarrea o síntomas abdominales después de unos días o tienen un cuadro de íleo y signos de toxicidad (7).

Existen diferentes escalas validadas que permiten clasificar a estos pacientes de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, en los diferentes estratos referidos, con base en sistemas de puntaje, como: casos leves/moderados, graves y complicados. Por lo práctico, se recomienda el uso del sistema ATLAS (***Age, Temperature, Leucocytes, Albumin, Systemic antibiotics) o el SSICDI (Severity Score Index for Clostridium difficile Infection),*** que se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Score de índice de gravedad de infección por *Clostridium difficile* (SSICDI – Severity score index for *Clostridium difficile* infection)

Criterios	Puntos
Estado mental alterado	1
Dolor abdominal o distensión	1
Leucocitosis > 20,000 por mm3 o leucopenia	1
<1500 por mm3 o bandemia > 10%	1
Hipoalbuminemia (<2.5 grs / dL)	1
Ascitis o colitis (documentada por imagen)	1
Hipotensión (< 65 mmHg PAM)	1
Fiebre > 38.5ºC	1
Taquicardia > 110 X'	1
Admisión o traslado a UCI	1

0-3: enfermedad leve, 4-6: enfermedad moderada, 7-9: enfermedad severa

El ejercicio de un buen juicio clínico en la clasificación de gravedad en cada caso, en forma individual, es de mucha utilidad porque permite hacer mejores decisiones terapéuticas. Los pacientes que no responden al manejo y presentan síntomas persistentes después de 5 a 7 días de tratamiento, se consideran como falla o enfermedad refractaria (8, 9).

Enfermedad recurrente. Se define a la infección recurrente como la reaparición de los síntomas iniciales, después de que éstos cedieron en forma completa. Estas recurrencias ocurren dentro de las siguientes 4 semanas después de terminar el tratamiento, pero puede ocurrir varios meses después. En algunos pacientes, sobre todo los mayores de 65 años pueden presentarse varios episodios de recurrencia. Otros factores predisponentes son la necesidad de usar antibióticos en forma concomitante por otro motivo, la presencia de comorbilidades y la incapacidad de montar una respuesta inmune efectiva mediada por anticuerpos. Después de un tratamiento estándar la recurrencia ocurre en 20% de los pacientes, pero después de una primera recurrencia, puede ocurrir hasta en 40 a 60% de los casos. Las recurrencias pueden ocurrir con mayor frecuencia por recaída, pero también por re-infección. Algunos estudios han publicado puntajes predictivos

de recurrencia. Es necesario recordar, sin embargo, que el paciente puede presentar nuevos cuadros de diarrea por otras causas como el síndrome de colon irritable post-infeccioso, enfermedades inflamatorias o trastornos alimentarios.

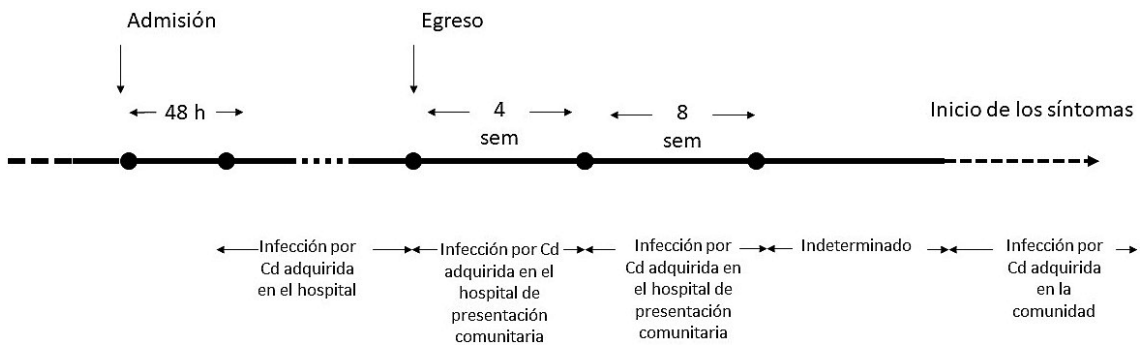
Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la ICD son diversos, pero el de mayor importancia es el uso previo de antibióticos. Los más frecuentemente relacionados son las fluoroquinolonas, la clindamicina y los beta-lactámicos de amplio espectro, tanto penicilinas como cefalosporinas (de tercera o cuarta generación). Otros antibióticos con riesgo intermedio son los macrólidos y TMP/STX, siendo los aminoglucósidos, glicopéptidos, metronidazol y tetraciclinas los de más bajo riesgo. Como regla general, a mayor duración, mayor espectro y mayor número de antibióticos utilizados, mayor incidencia de ICD. Ésta se puede presentar en forma muy temprana al inicio de los antibióticos o hasta tres meses después de su uso. Se han reportado casos de colitis por *Clostridium difficile* después de la indicación de una sola dosis de profilaxis antibiótica quirúrgica.

El segundo factor de riesgo más importante es la hospitalización. A mayor estancia hospitalaria, mayor riesgo de presentación. Otros factores asociados con la enfermedad son la edad mayor de 65 años, la existencia de comorbilidades (cáncer, trasplante, diabetes, estados de inmunosupresión, enfermedad inflamatoria intestinal) y la supresión del acido gástrico con inhibidores de la bomba de protones, principalmente (1, 2).

En casos de presencia en la comunidad, también son importantes la visita de las personas a consultorios médicos o clínicas, el contacto cercano con enfermos de colitis por *Clostridium difficile* o la estancia en asilos de ancianos. Cada vez se reporta con mayor frecuencia en personas sin factores predisponentes aparentes.

Con fines de la vigilancia epidemiológica, se recomienda clasificar los casos de ICD de la siguiente manera (10) (figura 1):

FIGURA 1



- ICD adquirida en el hospital (ICD-AH). Son aquellos pacientes que desarrollan diarrea después de 48 horas de haber sido hospitalizados.
- ICD adquirida en el hospital, de presentación comunitaria (ICD-AH-PC). Aquellos pacientes que inician con diarrea después de haber sido dados de alta y hasta cuatro semanas después de ésta.
- ICD adquirida en la comunidad (ICD-AC). Aquellos pacientes que no han estado hospitalizados o que tienen más de 8 semanas de haber egresado cuando inician con síntomas. Aquellos pacientes que inician con diarrea entre 4 a 8 semanas después del alta se consideran de adquisición indeterminada.

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO Y GABINETE

Las pruebas diagnósticas sólo deben ser realizadas en pacientes que tienen diarrea, definiendo a ésta como la presencia de 3 o más evacuaciones líquidas o no formadas en el transcurso de 24 horas. Las muestras deben enviarse al laboratorio lo antes posible después de su obtención y transportarse en un frasco limpio y seco. Al llegar al laboratorio deben procesarse inmediatamente o ser conservadas en refrigeración.

En la actualidad, contamos con diversas pruebas diagnósticas. *El cultivo toxigénico* es la prueba estándar contra el cual otros métodos diagnósticos

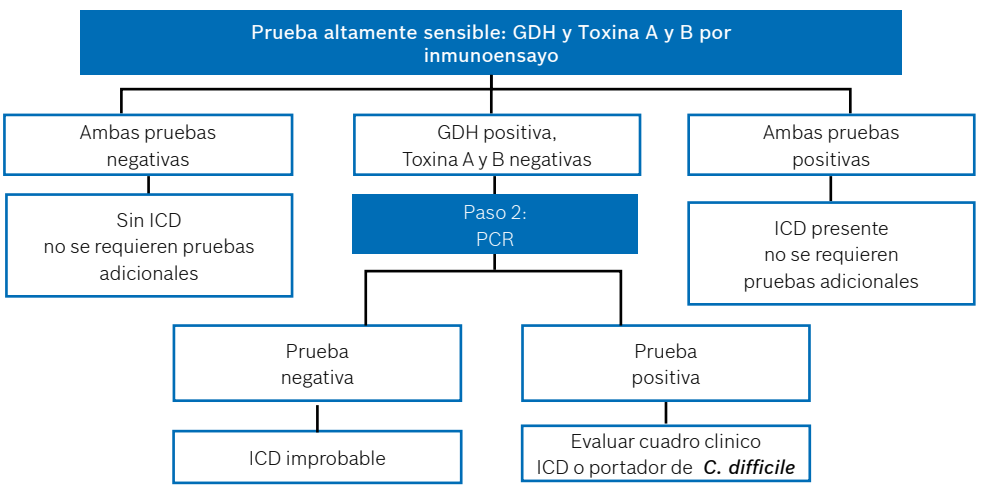
han sido comparados, pero es una prueba laboriosa, tardada y que no se realiza en laboratorios clínicos, al igual que el ensayo de ***neutralización de citotoxicidad,*** ya que requiere métodos de cultivos especiales (de líneas celulares y en anaerobiosis), disponibles sólo en laboratorios de investigación.

Las pruebas de utilidad clínica son: la determinación del glutamato deshidrogenasa (GDH), la detección de toxina A/B por métodos inmunológicos y los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos (PCR).
La GDH es una enzima producida y secretada por *Clostridium difficile* frente al estrés oxidativo, pero es sintetizada tanto por cepas toxigénicas como no toxigénicas, por lo que su detección en heces se considera una prueba preliminar de escrutinio. Su relevancia es muy grande cuando es negativa, ya que su valor predictivo negativo (VPN) es muy alto. Es decir, si el resultado es negativo, prácticamente se puede descartar infección por *Clostridium difficile.*

La detección de toxina A/B se puede realizar en heces fecales diarreicas mediante diferentes formatos, incluyendo las pruebas inmunológicas de fase lateral o inmunocromatografía (en tiras reactivas o cassettes) y ensayos en fase sólida como la de microesferas. Es una prueba rápida, práctica y relativamente barata, aunque su sensibilidad no es muy buena (60 a 90%) y la especificidad es variable desde 75 a 100%. No se recomienda utilizarla como prueba única porque se puede pasar por alto un importante número de pacientes realmente enfermos de ICD (falsos negativos). Sin embargo, cuando la prueba resulta positiva, su valor predictivo prácticamente establece un diagnóstico definitivo. Se cuenta también en el mercado con un formato donde se corren en el mismo cartucho en forma simultánea la GDH y la toxina.

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se basan en la amplificación de secuencias de ARN o ADN que son patógeno específicas y son contenidas en los genes que codifican para la producción de toxina (tcdA, tcdBb y toxina binaria). Estas pruebas tienen una alta sensibilidad y especificidad, pero son de mayor costo y no tan accesibles. El problema principal con esta prueba es que detecta la presencia del gen de la toxina, pero ello no implica que se esté produciendo en forma activa, por tanto, puede resultar positiva en pacientes que sólo son portadores, pero que no necesariamente tienen enfermedad por toxina. Existen diferentes formatos para el laboratorio clínico que son ofrecidos por varias casas comerciales y requieren equipos especiales que se espera sean cada vez más accesibles. También se consiguen algunos paneles para el diagnóstico "sindromático" molecular de diarrea que detectan en la misma corrida secuencias específicas de múltiples gérmenes causales (11).
En la actualidad, los diferentes lineamientos o consensos de expertos recomiendan realizar un abordaje diagnóstico siguiendo algoritmos de dos pasos que aseguran un mayor rendimiento de las pruebas disponibles. En general, se requiere de dos pruebas diagnósticas al inicio para tener una mayor probabilidad de certeza. Uno de los algoritmos recomendados se ilustra en la figura 2 (2, 7).

Figura 2



Otro punto relevante es que no se recomienda la realización de estos estudios como prueba de curación o erradicación, ya que se ha visto que las pruebas pueden seguir saliendo positivas después de la resolución de síntomas por varias semanas o incluso meses. En el paciente ya curado, que vuelve a presentar diarrea, las pruebas pueden ser útiles para diferenciar otras causas de diarrea y descartar la recurrencia.

El diagnóstico por laboratorio debe lograrse mediante la correlación del cuadro clínico, la presencia de factores de riesgo y una cuidadosa y correcta interpretación de las pruebas.

Dependiendo del contexto clínico, otros examenes de gabinete pueden ser útiles en el estudio del paciente. La radiografía simple de abdomen permite ver el patrón del gas y medir el ancho del colon. La TAC de abdomen con contraste oral e IV puede mostrar engrosamiento de la pared del colon más allá de los 3 a 4 mm normales. En los casos complicados con perforación, se observa la presencia de gas libre intra-abdominal. La colonoscopía no es necesaria, pero a veces está indicada para investigar diagnósticos alternativos. La imagen de pseudomembranas es muy típica, aunque no privativa de la infección por ***Clostridium difficile.***

GENERALIDADES DE TRATAMIENTO

La selección del esquema de tratamiento de la ICD está basada en la correcta clasificación clínica de la gravedad de la infección y en determinar si se trata de una infección inicial, o bien, de una primera, segunda o tercera recurrencia.

Un principio básico para tratar a un paciente con ICD es el retiro de antibióticos que pudiera estar recibiendo. Ya que muchos pacientes hospitalizados tienen procesos infecciosos que pueden poner en peligro la vida, necesitan continuar con antibioticoterapia, por lo que en ese caso hay que buscar desescalar a antibióticos de menor espectro (12). Las medidas de soporte son muy importantes, tales como la atención a mantener un buen estado de hidratación, la corrección de alteraciones electrolíticas, el manejo del dolor y la fiebre. No se recomienda el uso de agentes anti-motilidad. La buena nutrición con una dieta blanda astringente es lo indicado, pero en algunos pacientes con cuadros graves o complicados se requiere la participación de un especialista en nutriología clínica. Dentro de las opciones de tratamiento farmacológico, los tres antibióticos más útiles son el metronidazol, la vancomicina y la fidaxomicina. Esta última todavía no está disponible en México, aunque al parecer esto podría cambiar en el futuro cercano. Todos estos recursos pueden resultar útiles empleados en el contexto clínico adecuado.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN INICIAL

En ***casos leves***, por mucho tiempo se ha utilizado el metronidazol por V. O. a dosis de 500 mg cada 8 h por 10 días, pero ahora sólo se recomienda como alternativa al uso de la vancomicina o fidaxomicina En los casos leves/moderados, se recomienda también el esquema de vancomicina vía oral a dosis de 125 mg cada 6 h o la fidaxomicina 200 mg cada 12 h por 10 días (10).

En ***los casos graves o complicados*** se debe utilizar la combinación de vancomicina via oral a dosis de 500 mg cada 6 h, más metronidazol 500 mg cada 8 h por vía intravenosa, ya que se ha reportado que esta combinación disminuye la mortalidad 50% comparada con la monoterapia (10, 13).

En pacientes con íleo o que no pueden usar la vía oral, se debe emplear la vancomicina en enemas de retención a dosis de 500 mg cada 6 h en 100 ml de solución, y el metronidazol intravenoso a la dosis habitual. La vancomicina puede ser empleada también a través de sonda nasogástrica, enteral, ileostomías o colostomías en su caso (10, 13, 14).

TRATAMIENTO DE LA PRIMERA RECURRENCIA

Actualmente, no se recomienda utilizar el metronidazol para el manejo de estos pacientes porque la tasa de respuesta es más baja. Así que se debe emplear la vancomicina a las dosis habituales nuevamente, por 10 a 14 días o si se utilizó vancomicina en el episodio inicial, usar la fidaxomicina. Si hay criterios de gravedad debe emplearse la combinación con metronidazol IV.

TRATAMIENTO DE LA SEGUNDA RECURRENCIA O DE RECURRENCIAS SUBSECUENTES

Nuevamente, el paciente debe recibir vancomicina a dosis de 125 mg cada 6 h por V. O. por 10 a 14 días y en forma seguida, se debe emplear el siguiente esquema de des-escalamiento y pulsos:

- Vancomicina cada 12 h a la misma dosis por una semana.
- Vancomicina cada 24 h a la misma dosis por una semana.
- Vancomicina cada 2 a 3 días a la misma dosis por 2 a 8 semanas.

En forma alternativa se ha reportado que después de las primeras dos semanas de vancomicina se puede continuar con rifaximina a dosis de 200 mg cada 12 h por dos semanas, con una aceptable tasa de eficacia.

El ***trasplante de microbiota*** fecal se ha practicado como una terapia alternativa en segunda o subsecuentes recurrencias, reportando una eficacia mayor a 90%, con un alto grado de seguridad, aunque es importante seguir un protocolo que permita la correcta selección del donador, mediante su valoración clínica y la realización de una serie de estudios en sangre y heces para minimizar la posibilidad de transmitirle al receptor algún gérmen con el trasplante. Este tratamiento también ha sido propuesto en el caso de que después de 5 a 7 días falle el manejo con antibióticos (10, 14, 15).

OPCIONES DE TRATAMIENTO MÉDICO

Vancomicina. Es un antibiótico de la familia de los glicopéptidos, bactericida para la mayoría de las bacterias Gram positivas y bacteriostática para el ***Clostridium difficile.*** Actúa a nivel de la pared celular inhibiendo su síntesis. Cuando se administra por vía oral, se absorbe en forma mínima a la circulación sistémica y alcanza altas concentraciones a nivel fecal, en el rango de 200 a 2,000 mg por ml/g, muy por arriba de la concentración mínima inhibitoria (MIC) para ***Clostridium difficile*** (1 a 2 mg/ml). La dosis recomendada es de 125 mg cada 6 h en casos leves a moderados de ICD, pero se recomienda usarla hasta a 500 mg cada 6 h en casos graves o complicados a pesar de que no hay evidencia científica del posible beneficio. Como en México no disponemos de la presentación en cápsula o tabletas, es necesario emplear la formulación en ampolletas para su administración oral. Una forma sencilla es usar ampolletas de 500 mg que son diluidas con 10 ml de agua estéril y se le da al paciente 2.5 ml cada 6 h disuelta en 30 a 50 ml de agua o jugo de manzana.

Fidaxomicina. Es un antibiótico macrocíclico (relacionado con los macrólidos) que inhibe la síntesis del ARN bacteriano. Prácticamente no se absorbe y alcanza altísimas concentraciones fecales (>1000 mg por ml/g de heces). Tiene un prolongado efecto post-antibiótico e inhibe tanto la formación de esporas como la producción de toxina. Se emplea a la dosis de 200 mg cada 12 h en tabletas. Es posible que pronto se libere en nuestro país, aunque su costo probablemente será más alto que la vancomicina. Estudios clínicos han demostrado no inferioridad comparada con la vancomicina, en la tasa de curación y respuesta sostenida. La tasa de recurrencia, en cambio, es significativamente menor que con el glicopéptido. Es bactericida para el ***Clostridium difficile*** y no se han reportado cepas resistentes. A diferencia de la vancomicina, casi no tiene efecto sobre los bacteroides de la flora fecal, por lo que permite preservar este grupo de la flora anaerobia que mantiene resistencia a la colonización, lo que previene la introducción de patógenos persistentes y puede inhibir la re-emergencia del ***Clostridium difficile*** (12).

Metronidazol. Es un nitroimidazol con gran actividad contra la mayoría de la flora anaerobia Gram positiva y Gram negativa. El metronidazol es en realidad una prodroga que es activada por la reducción de su grupo nitro creando un radical aniónico que interactúa con el ADN bacteriano ocasionando su muerte celular. Se absorbe en forma casi completa cuando se administra por vía oral, por lo que sólo se alcanzan bajas concentraciones fecales que pueden ser suficientemente efectivas si hay diarrea, pero disminuyen conforme las heces son más formadas. Esto puede explicar su menor tasa de éxito, por lo que ahora se recomienda su uso sólo como tratamiento alternativo inicial de casos leves y ya no en recurrencias. Además, se ha reportado la emergencia de resistencia a este antibiótico en diferentes países (12). Nuevas moléculas, como ***el ridinidazole, la surotomicina y el cadazolid,*** se encuentran en fase de desarrollo y parecen ser muy interesantes como posibles opciones de tratamiento a futuro. Recientemente, se ha reportado también que el uso de anticuerpos monoclonales (bezlotoxumab) por vía intravenosa, asociados a una terapia estándar, disminuyen la tasa de recurrencia versus placebo entre 11 y 14% (14, 16).

Otros medicamentos como las resinas de intercambio iónico (colestiramina y colestipol) no han demostrado ser eficaces. El tolevamer, que es un polímero no absorbible, desarrollado para adsorber toxinas, no ha mostrado buenos resultados porque se fija también a los antibióticos a nivel intraluminal bloqueando su efecto.

Diversos probióticos han sido estudiados y no tienen ningún papel en el tratamiento de la infección inicial, aunque algunos de ellos, como el Lactobacillus acidophilus, ***el Lactobacillus casei, el Saccaromyces boulardi*** y otros, solos o en combinación, pueden resultar útiles en las recurrencias o en la profilaxis primaria (14, 17).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Cuando el paciente no responde al tratamiento médico o cuando presenta alguna complicación, debe considerarse la opción de cirugía. El procedimiento

de elección es una colectomía subtotal e ileostomía, pero como los pacientes más graves son los que se operan, la mortalidad puede ser muy alta (mayor de 40%) a 30 días. En algunas series se ha reportado un nuevo procedimiento laparoscópico con buenos resultados, que consiste primero en la creación de un asa para ileostomía, luego durante la operación, el colon es lavado con una solución de polietilenglicol y después, por la ileostomía, se administran enemas de vancomicina o bien de metronidazol en forma anterógrada. En la mayoría de estos pacientes eventualmente se puede cerrar la ileostomía. Esta opción está más indicada en pacientes muy graves, que no son buenos candidatos a laparotomía por el alto riesgo intrínseco de mortalidad operatoria (18).

CONCLUSIÓN

La ICD se ha convertido en un problema cotidiano en la clínica, que demanda un conocimiento actualizado y certero sobre las diferentes formas de diagnosticarlo y tratarlo, con objeto de ofrecerle a los pacientes las mejores opciones de manejo posibles, mejorando su pronóstico a corto y largo plazos.

REFERENCIAS

1. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2015;372:1539-1548.
2. Martin JSH, Monaghan TM, Wilcox MH. *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, diagnosis and understanding transmission. Nature Rev Gastro Hepatol 2016;13:206-216.
3. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. N Engl J Med 2015;372:825-34.
4. Velarde Ruiz-Velasco JA, Aldana-Ledesma JM, Ibarra-Estrada MA. Características clínicas y endoscópicas en diarrea hospitalaria asociada a infección por *Clostridium difficile*. Rev Gastroenterolog Mex 2017;82:301-308.
5. Hernández-García R, Garza-González E, Miller M. Application of the ATLAS score for evaluating the severity of *Clostridium difficile* infection in teaching hospitals in Mexico. Braz J Infect Dis 2015;19:399-402.
6. Morfin-Otero R, Garza-Gonzalez E, Aguirre-Diaza SA. *Clostridium difficile* outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. Braz J Infect Dis 2016;20:8-13.
7. Crobach MJT, Planche T, Eckert C et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2016;22:S63-S81.
8. Gomez-Simmonds A, Kubin CJ, Furuya EY. Comparison of 3 Severity Criteria for *Clostridium difficile* Infection. Infect Control Hosp Epid 2014;35:196-199.
9. Miller MA, Louie T, Mullane KM et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. BMC Infectious Diseases 2013;13:148-154.
10. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Feb 15. doi: 10.1093/cid/cix1085.
11. Martínez-Meléndez A, Camacho-Ortiz A, Morfín-Otero R et al. Current knowledge on the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. World J Gastroenterol 2017;23:1552-1567.
12. Soriano MM, Johnson S. Treatment of *Clostridium difficile* infections. Infect Dis Clin North Am 2015;29:93-108.
13. Rokas KEE, Johnson JW, Beardsley JR et al. The addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2015;61:934-941.
14. Kosiolec LK, Gerding DN. Breaktroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. Nature Rev Gastro Hepatol 2016;13:150-160.
15. Hota SS, Sales V, Tomlinson G. Oral vancomycin followed by fecal transplantation versus tapering oral vancomycin treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: An open-label, randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2017;64:265-271.
16. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* nfection. N Engl J Med 2017;376:305-17.

17. Shen NT, Maw A, Tmanova LL et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: A systematic review with meta-regression analysis. Gastroenterology 2017;152:1889-1900.
18. Napolitano LM, Charles E. Edmiston CE. *Clostridium difficile* disease: Diagnosis, pathogenesis, and treatment update. Surgery 2017;162:325-348.

AUTOEVALUACIÓN

1. Morfológicamente, el ***Clostridium difficile*** se caracteriza por ser un:
   a. Bacilo Gram negativo aerobio, no esporulado.
   b. Bacilo Gram negativo anaerobio, esporulado.
   c. Bacilo Gram positivo aerobio, no esporulado.
   d. Bacilo Gram positivo anaerobio, esporulado.
   e. Bacilo Gram positivo aerobio, esporulado.

2. ¿Cual de los siguientes antibióticos se asocia con menos riesgo de infección por ***Clostridium difficile***?
   a. Ciprofloxacina.
   b. Clindamicina.
   c. Ceftriaxona.
   d. Doxiciclina.
   e. Imipenem.

3. ¿Una paciente de 60 años, operada de colecistectomía por colecistitis aguda, recibe tratamiento con cefotaxima por tres días y es dada de alta en buenas condiciones. Tres días después de su egreso presenta evacuaciones diarreicas líquidas en número de 4 a 6 veces al día y distensión abdominal, cólicos en hemi-abdomen bajo y fiebre de 38ºC. La toxina A/B de ***Clostridium difficile*** se reporta como positiva. ¿Qué manejo recomendaría?
   a. Loperamida 2 mg cada 8 horas por 3 días
   b. Metronidazol 500 mg vía oral cada 8 horas por 7 días.
   c. Metronidazol 500 mg intravenoso cada 8 horas por 10 días.
   d. Vancomicina 1 gramo intravenoso cada 12 horas por 7 días.
   e. Vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas por 10 días.

4. ¿Un paciente de 72 años con leucemia aguda mieloide recibe quimioterapia y durante el nadir, a los 7 días de estancia hospitalaria, desarrolla un cuadro de fiebre de 38.8ºC y calosfrío intenso. Se documenta bacteremia por E. coli BLEE + y recibe Meropenem 1 gramo IV cada 8 horas. Tres días después inicia con diarrea en número de 10 veces al día, líquida, abundante generalmente, pero a veces escasa, con moco y sangre. Continúa con fiebre de 38.5ºC, TA de 90/50, FC 100X´y hay dolor con la palpación de ambas fosas iliacas, sin rebote. La cuenta leucocitaria muestra 1000 leucocitos por mm3 en sangre periférica con 10% de neutrófilos. La prueba de GDH en heces resulta positiva y la toxina A/B de ***Clostridium difficile*** negativa. El PCR para ***Clostridium difficile*** es reportado como positivo. ¿Qué manejo empezaría? Vancomicina 1 gramo intravenoso cada 12 horas.
   a. Metronidazol 500 mg intravenoso cada 8 horas.
   b. Metronidazol 500 mg vía oral cada 8 horas.
   c. Vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas.
   d. Vancomicina 125 mg por vía oral cada 6 horas más metronidazol 500 mg cada 8 horas intravenoso.

Trasplante de microbiota fecal: mitos y realidades

Dr. Miguel Morales Arámbula

Servicio de Gastroenterología y Endoscopía
Hospital Country 2000
Guadalajara, Jalisco

PUNTOS CLAVE

- La microbiota intestinal tiene un papel fundamental en la salud humana y las alteraciones en ella producen o contribuyen a la aparición de una amplia variedad de enfermedades.
- El trasplante de materia fecal (TMF) es la transferencia de heces de un donador sano a un receptor que presenta una condición relacionada con la disbiosis con la finalidad de restaurar la comunidad microbiana intestinal normal.

El TMF está claramente indicado en la clínica en pacientes con infección recurrente por *Clostridium difficile* (CD) que no responde al tratamiento médico, con respuestas sorprendentemente altas.

- La implementación de un protocolo de selección de donantes, así como de estudios controlados, son esenciales para determinar el papel del TMF en la práctica clínica.
- El TMF se está postulando como una terapia emergente y con aplicaciones potenciales en una amplia variedad de enfermedades asociadas a disbiosis.

INTRODUCCIÓN

El término microbiota intestinal se refiere al conjunto de microorganismos que habitan en el intestino y es la comunidad microbiana de mayor densidad en el cuerpo humano. La microbiota intestinal es considerada como un órgano y es responsable de múltiples funciones fisiológicas. Es muy importante en el mantenimiento de la homeostasis intestinal en la supresión de la proliferación de patógenos, en la inmunidad sistémica y en el desarrollo y maduración de la mucosa intestinal (1).

La alteración de la microbiota intestinal o disbiosis se refiere a cualquier cambio en la composición de las comunidades comensales residentes en el intestino, comparado con la microbiota de un individuo sano y que está constituida principalmente por los filos bacteroidetes y firmicutes. En general, la disbiosis implica una reducción en la diversidad bacteriana que resulta en un menor número de bacterias con propiedades antiinflamatorias y más bacterias con propiedades pro-inflamatorias. Un ejemplo de disbiosis es la causada por el uso de antibióticos, lo que condiciona una menor resistencia a la colonización de ciertas bacterias patógenas como el *Clostridium difficile* (CD).

El trasplante de microbiota fecal (TMF) se define como la transferencia de microbiota intestinal de un donante sano a un individuo que presenta una condición o enfermedad relacionada con la disbiosis, con la finalidad de restaurar la comunidad microbiana intestinal. El restablecimiento de la diversidad microbiana intestinal mediante la infusión de heces es el mecanismo propuesto por el que el TMF corrige el desequilibrio y permite restituir la función normal del intestino.

HISTORIA DEL TMF

El TMF ha existido desde hace muchos años. Ge Hong, un médico chino en el siglo IV, describió la administración de una suspensión de heces humanas por vía oral para tratar la diarrea grave o la intoxicación alimentaria (2). En el siglo XVI, Li Shizhen describió una serie de recetas realizadas a partir de heces para tratar diversas enfermedades digestivas. En el siglo XVII, el cirujano italiano Fabricius Acquapendente administró heces para tratar ciertos padecimientos intestinales en rumiantes. Ralph Lewin describió que los beduinos recomendaban el consumo de heces frescas de camello como remedio para la disentería bacteriana. El primer caso reportado de TMF en humanos data de 1958, cuando Eiseman y cols. publicaron una serie de 4 casos de

colitis pseudomembranosa grave que no respondieron a otros tratamientos, con resolución de los síntomas en todos ellos (3). El primer caso documentado y confirmado de infección por CD tratado con TMF fue notificado en el año de 1983 por Swan. Al día de hoy, se han notificado casi 2,000 TMF en infección recidivante por CD con resultados sorprendentes, sin embargo, la literatura disponible comprende en su mayoría series de casos sin grupos control. Hasta el año 2013 se publicó el primer ensayo clínico controlado y aleatorizado de TMF por el grupo holandés de van Nood (4).

METODOLOGÍA DEL TMF

El TMF se lleva a cabo más comúnmente dentro del colon mediante una colonoscopía (5), aunque se han descrito las infusiones de materia fecal mediante una sonda nasogástrica o nasoduodenal, por medio de un gastroscopio, por enemas o por enemas autoadministrados (6).

El material a trasplantar puede ser obtenido de un donador relacionado (que puede ser un familiar, pareja o un amigo cercano) o un donador no relacionado (que generalmente proviene de un banco de materia fecal de algún hospital o de algunas compañías como Open-Biome del Instituto Tecnológico de Massachusetts).

De manera similar a los programas de donación de sangre, a los donadores se les realizan pruebas para enfermedades infecciosas, como hepatitis A, B y C, sífilis y virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El material fecal se estudia para descartar infecciones bacterianas, huevos y parásitos, así como presencia de CD. Los criterios de exclusión para el donador son, entre otros, haber tenido una neoplasia gastrointestinal, haber estado en prisión, tener prácticas sexuales de riesgo, tatuajes o perforaciones, o haber viajado recientemente a áreas endémicas de enfermedades diarreicas. Otras consideraciones que pueden afectar el trasplante son el uso de antibióticos, medicamentos inmunosupresores y el ingerir alimentos potencialmente alergénicos (7, 8).

No existe una técnica estándar para preparar las muestras de heces. La muestra es colectada generalmente dentro de las 6 horas previas al trasplante. Muchos protocolos recomiendan que el donador reciba un laxante para asegurar una buena cantidad de muestra. El espécimen, una vez colectado, se disuelve en solución salina y se filtra para poder ser administrado sin problemas por el canal del colonoscopio. Los enfermos receptores del trasplante deben suspender antibióticos un día o dos previo al procedimiento y limpiarse el intestino de manera similar a cuando se realiza una colonoscopía. Idealmente, el trasplante debe instilarse como un bolo en el íleon distal o en el ciego, peo también puede ser administrado gradualmente en todo el intestino grueso (9). Se puede administrar loperamida para retener lo más posible el material fecal trasplantado.

Hasta hoy, no existe un método estandarizado para la administración de la materia fecal, el espécimen puede ser administrado a través de una sonda nasogástrica o de un gastroscopio. Gough y cols. (10) mostraron una tendencia menor de éxito si se infunde por el tracto gastrointestinal superior con 76.4%, comparado con 88.7% si se instila por medio de una colonoscopía.

TMF EN INFECCIÓN RECURENTE POR CD

El TMF ha demostrado su eficacia para la infección recurrente por CD. Las guías actualizadas en 2017 por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (ISDA, por sus siglas en inglés) recomiendan el uso del TMF para pacientes con múltiples recurrencias de infección por CD en quienes han fallado tratamientos apropiados con antibióticos. Ésta es una fuerte recomendación con moderado nivel de evidencia (11).

Existen otras condiciones o enfermedades que se relacionan con la disbiosis, en las que el TMF podría ser benéfico desde un punto de vista teórico. Sin embargo, se requiere más evidencia científica para su aplicabilidad clínica.

El CD fue aislado por primera vez en heces de neonatos sanos en 1935 por Hall y O'Toole y lo nombraron *Bacillus difficilis* (12). Actualmente, la infección por CD es la principal causa de diarrea nosocomial de etiología infecciosa en países desarrollados. Su incidencia ha ido en aumento en los últimos 20 años. En Estados Unidos, la frecuencia de la infección por CD se incrementó de 4.5 casos por 1,000 altas hospitalarias en 2001 a 8.2 en 2010 con una tasa de mortalidad de 7% (13). Un estudio poblacional estimó que casi medio millón de casos se presentaron en Estados Unidos en 2011, con 83,000 recurrencias y 29,300 defunciones (14). También la mortalidad ha aumentado no sólo por el aumento de casos, sino además por la emergencia de cepas más virulentas, por ejemplo, la cepa NAP1 que ha producido brotes epidémicos con alta mortalidad en Norteamérica y Europa. La mayoría de los pacientes con infección por CD responde bien al tratamiento de primera línea, que incluye la administración de antibióticos como metronidazol

y/o vancomicina, además de la suspensión de otros antibióticos.

Hasta 20% de los pacientes presentará recurrencia de la infección después del tratamiento. La recurrencia es consecuencia del resurgimiento del CD vegetativo a partir de esporas residuales resistentes al tratamiento antibiótico. Tras una primera recurrencia, las recurrencias posteriores aumentan hasta 40-65% a pesar del tratamiento (15). Los factores que predisponen a una infección recurrente por CD son una respuesta inmunitaria deficiente y una disminución de la diversidad de la microbiota fecal. Hay una evidencia creciente de que la alteración de la microbiota intestinal o disbiosis es el principal factor implicado en la fisiopatología de la infección por CD recidivante. Chang y cols. analizaron la microbiota fecal de 4 pacientes que presentaban un único episodio de infección por CD y de 3 pacientes con infección recurrente, encontrando que la microbiota de los pacientes con un único episodio no mostraban cambios en relación con una microbiota de individuos sanos, y en los individuos con infección recurrente encontraron una disminución de (bacteroidetes) con un aumento notable de la proporción de otras familias como (proteobaacteria o verrucomicrobia,) que normalmente constituyen una minoría en la microbiota intestinal normal. Además, los pacientes con infección recurrente tuvieron una microbiota fecal menos diversa comparada con los controles (16). Por tanto, para tratar la infección recurrente por CD parece razonable intentar restaurar las comunidades microbianas intestinales dañadas mediante el TMF. El argumento reside en que los antibióticos y otros factores alteran el equilibrio normal de la microbiota intestinal y disminuyen la resistencia a la colonización, permitiendo que cepas patógenas de CD se desarrollen y den manifestaciones de la enfermedad. Mediante la reintroducción de microbiota intestinal normal obtenida a partir de donantes sanos, este desequilibrio se corrige y la función normal intestinal queda restablecida.

Los mecanismos terapéuticos implicados en el TMF podrían ser: la exclusión del nicho, la competencia por los nutrientes, la capacidad de la microbiota intestinal sana para producir antibióticos que inhiben el crecimiento de CD, y un aumento en la producción de ácidos biliares secundarios.

Un factor determinante del éxito del TMF es la restauración de la diversidad microbiana o disbiosis. Khoruts y cols. (17) compararon la microbiota fecal de un paciente con infección recurrente por CD antes y después del TMF. Previo al TMF, la microbiota del paciente era pobre en (bacteroidetes) y tenía una mayor cantidad de la esperada de bacterias atípicas como (veillonella, clostridium, lactobacillus, sreptococcus) y otras bacterias. Después de dos semanas del TMF, la composición bacteriana de las heces cambió en gran medida para parecerse mucho a la del donante, y al mes la microbiota del paciente seguía compuesta por muchas bacterias, lo que demostró que los cambios inducidos en la microbiota mediante el TMF parecen ser estables en el tiempo.

Brandt y cols. (18), en un estudio no controlado, encontraron que la diarrea desapareció en 82% de sus pacientes dentro de los 5 días posteriores al TMF aplicado mediante colonoscopía, con una tasa de curación de 91 por ciento.

En 2013, van Nood y cols. publicaron el primer ensayo clínico controlado y aleatorizado en el que analizaron la infusión duodenal de heces como tratamiento de infección por CD recurrente. Aleatorizaron a los pacientes en tres grupos de tratamiento: a) aquellos que se trataron con vancomicina 500 mg vía oral 4 veces al día por 4 días, seguido de lavado intestinal e infusión subsecuente de una infusión de heces por sonda nasogástrica; b) aquellos que se sometieron a tratamiento estándar con vancomicina por 14 días, y c) aquellos que se sometieron a tratamiento estándar con vancomicina y lavado intestinal. En su análisis, demostraron que 81% de los pacientes del grupo 1 respondió a la primera infusión duodenal de heces, mientras que sólo 31% de los pacientes en el grupo 2 y 23% del grupo 3 obtuvieron respuesta satisfactoria. A los 3 pacientes que no respondieron a la primera infusión de heces se les realizó una segunda infusión de otro donador respondiendo satisfactoriamente 2 de los 3, lo que significa una efectividad de la infusión de 93.8%. Los únicos eventos adversos reportados en el grupo de la infusión duodenal fueron cólico intestinal y diarrea leve, esto sin alterar los resultados. Posteriormente, se realizó análisis de microbiota en el grupo de la infusión duodenal de heces demostrando un incremento en la diversidad de colonias bacterianas similar a la de donadores sanos, con incremento en el grupo de bacteroidetes y disminución de especies de proteobacterias (4). Gough y cols., en 2011, publicaron una revisión de 317 pacientes tratados con TMF en 27 series de casos y encontraron resolución de la enfermedad en 92% (10). Kassam y cols. encontraron 90% de éxito en un análisis de 273 pacientes provenientes de 11 estudios (19). En otra revisión publicada en 2014 por Dodin y cols. Se analizaron más de 30 reportes con 583 pacientes con tasas de éxito del TMF de más de 90%. Éstos encontraron que infusiones mayores a 500 ml tenían un mayor porcentaje de éxito (20).

Un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado desarrollado recientemente en Canadá con 232 pacientes comparó la utilidad de TMF a partir de muestras frescas contra congeladas. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con una resolución clínica de 83.5% para las muestras congeladas y 85.1% para las muestras frescas (21).

Fischer y cols., en un estudio multicéntrico con más de 300 pacientes encontraron porcentajes de falla temprana del TMF en 18.6% de los pacientes y 2.7% de falla tardía, entre uno y tres meses posteriores al TMF. Los predictores de falla encontrados fueron pacientes con infección por CD grave o grave-complicada, pacientes hospitalizados al momento del TMF y múltiples hospitalizaciones previas por infección recurrente por CD (22).

O'Brien y cols. presentaron los resultados de la base de datos de OpenBiome de 1,406 TMF en la DDW de 2016. La tasa de curación reportada cuando se administró el TMF por colonoscopía fue de 84.3%, estadísticamente superior a la administración por endoscopía alta (69.3%) (23).

Mattila y cols. encontraron que el TMF fue 100% efectivo por colonoscopía en pacientes sin cepas virulentas, mientras que tuvo resolución de 89% a 12 semanas en pacientes con la cepa NAP1/B1/02724.

Los médicos del Hospital General de Massachusetts publicaron un estudio de 20 pacientes utilizando cápsulas de TMF congelada de donadores no relacionados; 14 pacientes tuvieron resolución de la diarrea con una sola ingestión de 15 cápsulas en 2 días consecutivos, mientras que los otros 4 tuvieron resolución de la diarrea con un segundo tratamiento (25).

A pesar de que los resultados del TMF en infecciones recurrentes por CD hasta el momento son prometedores, se necesita más investigación respecto a las tasas de recurrencia post TMF, los factores de riesgo y seguimientos a largo plazo.

TMF EN INFECCIÓN GRAVE POR CD

No hay muchos estudios que respalden el uso de TMF en infección grave por CD comparados con los casos de infección recurrente. Se han publicado series de casos o casos aislados y los resultados muestran que puede ser eficaz e incluso seguro aun en pacientes en estado crítico. En estos pacientes la vía de administración deberá escogerse de forma cuidadosa ante el riesgo incrementado de perforación intestinal. En estos casos, tanto la decisión de cirugía, TMF u otro procedimiento, deberá tomarse con cautela.

Fischer y cols. reportaron una serie de 29 pacientes con infección por CD grave o grave-complicada, refractarios a tratamiento médico, tratados con TMF. A los pacientes se les administró TMF mediante colonoscopía, y al segundo día del TMF reiniciaron con vancomicina. A los pacientes que no mostraron mejoría al quinto día, se les realizó un segundo TMF. La respuesta global positiva fue de 93% con 7% de mortalidad. Cerca de 40% de los pacientes requirió más de un TMF (26). Recientemente se publicó un estudio de cohorte retrospectivo en 111 pacientes con infección grave por CD en Francia y los autores demostraron que los pacientes que se sometieron a un TMF temprano tuvieron una mortalidad a 3 meses de 12.1% comparados con 42.2% del grupo de tratamiento médico, con una reducción en la mortalidad de 80% (27). Hay reportes de éxito de hasta 89% con TMF en pacientes inmunocomprometidos (28).

De acuerdo con los buenos resultados de estos estudios, se deberán hacer más protocolos con TMF, aunque al momento, el tratamiento de elección en estos pacientes graves sigue siendo la cirugía.

TMF EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

La EII incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). En estas enfermedades se han observado cambios en la función y composición de la microbiota intestinal con una disminución de la diversidad y un aumento de la inestabilidad bacteriana. Los pacientes con EII tienen un número reducido de firmicutes y bacteroidetes, y un aumento del número de actinobacteria y proteobaacteria. Una disminución de *Faecalibacerium prausnitzii* se ha relacionado con la recidiva clínica en la EII, y con la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn.

Se han publicado series de casos, además de dos revisiones sistemáticas (29, 30) de pacientes con EII tratados con TMF con buenos resultados. Posteriormente, se publicaron dos estudios aleatorizados en pacientes con CU con resultados no tan promisorios. Moayyedi y cols. alcanzaron una remisión clínica sólo en 24% de los pacientes que recibieron TMF y 5% de los que recibieron placebo, pero sin diferencias significativas en la puntuación de Mayo o en la respuesta clínica. De forma interesante, los 9 pacientes que respondieron recibieron el TMF del mismo donador. Muchos pacientes de este estudio estaban recibiendo factores de necrosis tumoral alfa (31). El estudio de Rossen y cols. no detectó diferencias en la remisión clínica ni endoscópica entre los pacientes con TMF de donante

sano comparados con TMF de su propia microbiota como placebo (30 vs. 20%). La microbiota de los pacientes con CU que respondieron favorablemente al TMF se modificó para parecerse a la del donante sano, mientras que la microbiota de los no respondedores se mantuvo sin cambios (32).

Estos hallazgos promoverán la investigación de nuevos estudios enfocados en el método de administración, en la dosificación del TMF y en los cambios de la microbiota intestinal de los que responden, para así seleccionar donantes útiles de acuerdo con cada receptor. La eficacia del TMF en pacientes con EII para la resolución de la infección por CD es alta, pero posiblemente menor que en los pacientes sin EII. También se han descrito más efectos adversos del TMF en pacientes con EII, por lo que la indicación deberá manejarse con mucha cautela (33).

TMF EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE (SII)

Recientemente, se han publicado varios estudios que demuestran una microbiota intestinal aberrante en pacientes con SII, además de que los tratamientos dirigidos a modificar la microbiota pueden mejorar los síntomas en estos pacientes.El SII es una relación de causalidad clara entre un ecosistema intestinal aberrante en SII (34). Teóricamente, un TMF podría restablecer una microbiota intestinal sana en estos pacientes. Existen pocos estudios al respecto al momento y los que hay han demostrado mejoría sintomática entre 39 y 89% (35).

TMF EN OTRAS ENFERMEDADES

El éxito obtenido en el TMF en pacientes con infección recurrente por CD ha promovido un creciente interés de este procedimiento para otras indicaciones clínicas asociadas a alteraciones de la microbiota intestinal, como la obesidad, el síndrome metabólico, algunas enfermedades autoinmunes, la encefalopatía hepática, el autismo, alergias alimentarias y la erradicación de microbios resistentes a antibióticos, entre otros (33). Los datos sobre la eficacia del TMF en estas condiciones son únicamente de series de casos. Se requieren estudios controlados para valorar la eficacia y la seguridad en estas entidades relacionadas con la disbiosis intestinal.

REFERENCIAS

1. Sánchez-García B, Salazar-Garzo N y Margolles-Barros A. La microbiota gastrointestinal. En: Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica. Álvarez- Calatayud G, Marcos A y Margolles A. Editores. Madrid. Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos. 2016, pp. 19-23.
2. Petrof EO, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. Gastroenterology 2014;146:1573-82.
3. Eiseman B, Silen W, Bascom GS et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958;44:854-9.
4. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013;31:407-15.
5. Patel NC, Griesbach CL, DiBaise JK et al. Fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection: Mayo Clinic in Arizona experience. Mayo Clin Proc 2013;88:799-805.
6. Silverman MS, Davis I, Pillai DR. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic Clostridium difficile infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:471-3.
7. Khoruts A, Sadowsky MJ, Hamilton MJ. Development of fecal microbiota transplantation suitable for mainstream medicine. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:246-50.
8. Kassam Z, Lee CH, Hunt RH. Review of the emerging treatment of Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation and insights into future challenges. Clin Lab Med 2014;34:787-98.
9. Burke KE, Lamont JT. Fecal transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in older adults: A review. J Am Geriatr Soc 2013;61:1394-8.
10. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2011;53:994-1002.
11. McDonald C, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Disease Society of America (ISDA)

and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Feb 15. doi: 10.1093/cid/cix1085.
12. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: With a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis. Am J Dis Child 1935;49:390-402.
13. Reveles KR, Lee GC, Boyd NK et al. The rise in Clostridium difficile infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001-2010. Am J Infect Control 2014;42:1028-32.
14. Lessa FC, Bamberg WM, Beldavs ZG et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med 2015;372:825-34.
15. Fekety R, McFarland L, Surawicz C. Recurrent Clostridium difficile diarrhea: Characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blind trial. Clin Infect Dis 1994;24:324-33.
16. Chang JY, Antonopoulos DA, Jansson JK. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent Clostridium difficile associated diarrea. J Infect Dis 2008;197:435-8.
17. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK et al. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotheraphy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. J Clin Gastroenterol 2010;44(5):354-60.
18. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. Am J Gastroenterol 2012;107:1079-87.
19. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y et al. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013;108:500-8.
20. Dodin M, Katz DE. Faecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection. Int J Clin Pract 2014;68:363-8.
21. Lee CH, Steiner T, Petrof EO et al. Frozen vs. fresh fecal microbiota transplantation with clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent Clostridium difficile infection: A randomized clinical trial. JAMA 2016;315:142-9.
22. Fischer M, Kao D, Mehta SR et al. Predictors of early failure after fecal microbiota transplantation for the therapy of Clostridium difficile infection: a multicenter study. Am J Gastroenterol 2016;111:1024-31.
23. O'Brien K, Osman M, Eysenbach L et al. Clinical efficacy of fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection from an international public stool bank: Results from a 1,406 patient multi-center cohort. Gastroenterology 2016; 150 (Suppl 4):S539-S540.
24. Mattila E, Uusitalo-Seppfalfa R, Wuorela M et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent Clostridium difficile infection. Gastroenterology 2012;142:490-6.
25. Youngster I, Russell GH, Pindar C et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. JAMA 2014;312:1772-8.
26. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated Clostridium difficile infection: Description of a protocol with high success rate. Aliment Pharm Ther 2015;42:470-6.
27. Hocquart M, Lagier JC, Cassir N et al. Early fecal microbiota transplantation improves survival in severe Clostrdium difficile infections. Clin Infect Dis 2018;66:645-50.
28. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M et al. Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. Am J Gastroenterol 2014;109:1065-71.
29. Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: fecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:503-16.
30. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2014;8:1569-81.
31. 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;149:102-9.
32. 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;149:110-8.

33. Köning J, Siebenhaar A, Högenauer C et al. Consensus report: Faecal microbiota transfer – clinical applications and procedures. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:222-39.
34. Spiller R, Lam C. An update on postinfectious irritable bowel syndrome: Role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. J Neurogastroenterol Motil 2012;18:58-68.
35. Andrews PJ, Borody TJ. "Putting back the bugs": bacterial treatment relieves chronic constipation and symptoms of irritable bowel syndrome. Med J Aust 1993;159:633-4.

AUTOEVALUCIÓN

1. ¿Cuál es la causa más frecuente de disbiosis intestinal?
   a. La administración de inhibidores de la bomba de protones
   b. El uso de antibióticos
   c. El síndrome de intestino irritable
   d. La colitis ulcerosa
   e. La alergia alimentaria

2. ¿Por cuál vía de administración el trasplante de material fecal (TMF) tiene mayor probabilidad de éxito?
   a. Por medio de una sonda nasogástrica
   b. Por medio de un gastroscopio
   c. Por medio de ingestión de cápsulas
   d. Por medio de colonoscopía
   e. Por medio de enemas autoadministrados

3. ¿Cuál es la principal indicación para realizar un trasplante de materia fecal?
   a. CUCI
   b. Enfermedad de Crohn
   c. Infección inicial por Clostridium Difficile
   d. Infección recurrente por Clostridium Difficile
   e. Síndrome de intestino irritable

4. ¿Cuál es la principal causa de recurrencia de infección por Clostridium difficile?
   a. Una disminución en la diversidad de la microbiota fecal
   b. Una inflamación importante de la mucosa intestinal
   c. Cambios en la permeabilidad de los enterocitos
   d. La presencia de pseudomembranas
   e. La intensidad de la diarrea

5. ¿En cuál de las siguientes condiciones no se han hecho estudios para investigar la eficacia del trasplante de microbiota fecal?
   a. Síndrome de intestino irritable
   b. Síndrome metabólico
   c. Infección por Clostridium difficile cepa Nap1/B1/027
   d. Pancreatitis crónica calcificante
   e. Enfermedad de Crohn

Probióticos en padecimientos digestivos del adulto ¿Cuál sirve verdaderamente y en qué enfermedad?

Dr. Octavio Gómez Escudero

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

PUNTOS CLAVE

- La alteración en la microbiota, llamada disbiosis, puede predisponer a varias enfermedades en el aparato digestivo, y la modificación de ésta mediante el uso de probióticos, puede inducir mejoría sintomática.
- El término probiótico implica una designación que incluye género, especie, subespecie, y designación alfanumérica. Cada cepa tiene un efecto diferente y los resultados no son extrapolables entre especies.
- Las enfermedades en las cuales el uso de probióticos se asocia a mejoría sintomática van desde la diarrea infecciosa y la asociada a antibióticos, hasta trastornos del eje cerebro-intestino, como el síndrome de intestino irritable, así como enfermedad hepática grasa no alcohólica.
- La mayor parte de la evidencia actual es grado 2 o 3. Los probióticos tienen evidencia nivel 1 en adultos en diarrea asociada a antibióticos, pouchitis, e intolerancia a lactosa.

INTRODUCCIÓN

En la última década, el estudio de la microbiota y el microbioma humano, su distribución, su comportamiento, así como las diferentes formas de modificarlos, han permitido un mejor entendimiento de su papel real en la salud y enfermedad. Aunque existe evidencia de su papel en el desarrollo de enfermedades en diferentes aparatos y sistemas, es en el tracto gastrointestinal donde se ha podido estudiar mejor la relación entre la microbiota, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso central, cómo la disbiosis provoca enfermedad, y cómo el modificar la microbiota puede ser útil para tratar diversos padecimientos. Una de las formas más sencillas es mediante el uso de probióticos.

En el presente capítulo se discute la evidencia actual que existe del tratamiento con probióticos para enfermedades digestivas en adultos, así como las cepas asociadas a mejor respuesta.

DEFINICIONES

Llamamos microbiota a la presencia colectiva de microorganismos en una comunidad o hábitat, en este caso, el tubo digestivo (1, 2). Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un efecto benéfico en la salud del huésped. Prebióticos son ingredientes fermentados selectivamente que resultan en cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo un beneficio en la salud del huésped. Simbiótico es un producto que contiene tanto probióticos como prebióticos. La cepa (población de microorganismos que descienden de una única célula) de un probiótico se identifica con el género (grupo de especies con cualidades similares), especie (grupo de cepas que comparten propiedades estables), subespecies, y la designación alfanumérica que identifica una cepa específica. La designación completa es importante para poder asociar cepas específicas con beneficios en particular (1-6). La World Gastroenterology Organization (WGO) publicó el año pasado su Guía Global, usando como sistema de recomendación los niveles de evidencia 1-5 (1= Revisión sistemática de estudios controlados (EC), 2= EC o estudios observacionales con resultados dramáticos, 3= cohorte no controlada no aleatorizada, 4= estudios de casos y controles, series de casos, cohortes históricas, 5= razonamiento basado en mecanismo de acción) (3).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS

Los probióticos pueden afectar el ecosistema intestinal por mecanismos inmunológicos (modulación de la producción de citocinas, activación de macrófagos para aumentar la presentación de antígenos a los linfocitos B, aumento de la secreción de IgA, e inducción de tolerancia a antígenos alimentarios), y no inmunológicos (alteración del pH local para crear un ambiente poco favorable para los agentes patógenos, competencia de adhesión y nutrientes con éstos, producción de bacteriocinas y mucina, aumentar la función de barrera intestinal, y modificación de toxinas derivadas de agentes patógenos) (3, 4, 6-9).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE DIARREA AGUDA INFECCIOSA (DAI)

La OMS define a la diarrea como un aumento en el número de evacuaciones durante un periodo de 24 horas y aguda cuando dura menos de 2 semanas. De acuerdo con varias revisiones sistemáticas, y metaanálisis, los probióticos reducen la duración y el número de evacuaciones en DAI. Una revisión de Cochrane con 63 estudios, 7 en adultos, encontró una heterogeneidad importante entre estudios y no pudo llegar a una conclusión (10). Un metaanálisis que sólo evaluó estudios controlados (EC) en adultos concluyó que los probióticos reducen el riesgo de DAI, incluyendo diarrea del viajero y diarrea asociada a antibióticos (DAA), estimando un NNT (número necesario a tratar) de 4 (11). Los probióticos asociados a respuesta benéfica fueron: ***Sacharomyces boulardii, Lactobacillus GG, L. acidophilus, L. paracasei, L. bulgaricus y L. casei.*** Varios EC, tanto en niños como en adultos, han mostrado eficacia y seguridad con ***S. boulardii,*** el cual se asocia a disminución de la duración de la diarrea, número de evacuaciones, riesgo y días de hospitalización (12). La WGO recomienda algunos probióticos para el tratamiento de DAI en adultos en su Guía Global 2017. Los probióticos recomendados y sus niveles de evidencia se muestran en la tabla 1.

PREVENCIÓN DE DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS (DAA)

La DAA se define como la aparición de diarrea inexplicable asociada a uso previo de antibióticos, pudiendo ocurrir desde 2 días hasta 8 semanas después de la administración del antimicrobiano (5). La evidencia indica que la administración de cepas específicas reduce en forma significativa el riesgo de desarrollar DAA. Existen al menos 3 metaanálisis, el primero, con 11,811 pacientes, reportó un riesgo relativo acumulado a favor de probióticos de 0.58 (IC95% 0.50-0.68, p= 0.001) y con un NNT de 13. Las cepas con mejor evidencia fueron ***L. casei, L. bulgaricus, y Streptococcus thermophilus*** (13). El segundo evaluó 34 EC, 24 en adultos, nuevamente con resultados a favor de probióticos, con un RR similar al primer metaanálisis (RR 0.53, IC 95% 0.43-0.66, p= 0.0001, NNT= 8), y las cepas fueron Lactobacillus GG, S. boulardii, y Bifidobacterias en combinación (14). El tercer metaanálisis con 34 EC reportó una reducción de 52% en el riesgo de diarreas agudas y DAA, con el uso de probióticos (11). Al menos 2 EC han demostrado que los probióticos ***L. reuteri, L acidophilus, L. paracasei, y B. lactis*** reducen el riesgo de desarrollar AAD en pacientes hospitalizados (15, 16). La recomendación de la WGO en su Guía Global 2017 para prevención de DAA en pacientes externos y hospitalizados se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Indicación	Probiótico y Posología	
Tratamiento de la DAI	***Sacharomyces boulardii*** a dosis de 10^9 CFU dos veces al dia	2
	Lactobacillus paracasei B 21060 o ***L. rhamnosus*** 1x10^9 CFU, dos veces al día	3

Prevención de DAA	***S.boulardii*** CNCM 1-745 10^9 CFU en 250 mg dos veces a día	1
	Combinación de ***L. casei*** DN114, ***L. bulgaricus, S. thermophilus*** 10^{10} CFU al día	1
	Combinación de ***L. acidophilus*** CL 1285 y ***L. casei*** CL 1285, 10^{10} CFU al día	1
	L.rhamnosus GG. 10^{10} CFU al día	1
	Combinación de ***L. acidophilus*** NCFM, ***L. paracesei*** Lpc-37, B ***lactis*** BI-07, y ***B, Lactis*** BI-04, 1.7010 CFU	2
	L. reuteri DSM 17936 1 x 10^8 CFU dos veces al día	3
Prevención de la DACD	Combinación de ***L. acidophilus*** CL 1295 y L. casei LBC8DR 5x 10^{10} y 4-10 x 10^{10} CFU/día	2
	Combinación de ***L. casei*** DN114, ***L. bulgaricus y S. thermophilus*** 10^7- 10^8 CFU dos veces al día	2
	S. boulardii CNCM I-745 10^8 CFU (250 mg dos veces al día)	2
	Combinación de ***L. rhamnosus*** HN001 y ***L. acidophilus*** NCFM 10^9 CFU/día (nivel de evidencia 3)	3
Coadyuvante en erradicación de HP	***L. rhamnosus*** GG 5x10^9 cada 12 horas	2
	B. animalis subsp lactis DSM 15954 10^8-10^{10} bacterias vivas cada 12 horas	2
	L. reuteri DSM 17938 1x10^8 CFU tres veces al día	2
	Combinación de ***L. acidophilus, L. bulgaricus, B. bifidum y S. termophilus*** con galactooligosacáridos 5x10^8 + 1x10^9 célula vivas dos veces al día	2
	S. boulardii CNCM I-745 10^9 CFU 1 cápsula 250 mg dos veces al día	2
Prevención de anteropatía Aspirina	***Lactobacillus csei*** Shirota 45x10^8 a 63x10^9 CFU una vez al día	3
Tratamiento del SII	***Bifidobacterium infantis*** 35624 10^8 CFU, una vez al día	2
	Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) 5x10^7 billones de CFU una vez al día	2
	Escherichia coli DSM 17252 10^7 CFU tres veces al día	2
	Combinación de ***Lactobacillus rhamnosus*** NCIMB 30174, ***L. plantarum*** NCIMB 30173, ***L. acidophilus*** NCIMB 30175, y ***Enterococcus faecium*** NCIMB 30176 10 billones de bacterias	2
	Combinación de ***Bacillus coagulans*** y fructooligosacáridos 15x10^7, tres veces al día	2
	Sacharomycas boulardii CNCM I-745 10^9 CFU por cápsulas de 250 mg dos veces al día	2
	Combinación de ***Bifidobacterium animalis*** DN-173 010 en leche fermentada, con ***Streptococcus thermophilus*** y ***Lactobacilllus bulgaricus*** 10^{10} CFU una vez al día	2
	Combinación de ***Lactobacillus rhamnosus*** GG, ***L. rhamnosus*** LC705, ***Propionibacterium freudenreichii subsp shermanii*** I5 DSM 7067, ***Bifldobacterium animalis*** subsp. ***Lactis Bb***12 DSM 15954 10^{10} CFU una vez al día.	2
	Lactobacilllus acidophilus SDC 2012, 2013 10^{10} CFU una vez al día	3
	Combinación de ***Padiococcus acidilactici*** CECT 7483, ***Lactobacilllus plantarum*** CECT 7484, y ***L. plantarum*** CECT 7485 a 3-6x10^9 CFU por cápsulas, una vez al día.	3
	Combinación de ***Bifildobacterium bifidum*** MIMBb75 1x10^9 CFU una vez al día (nivel de evidencia 3)	

***NE, nivel de evidencia; DAI diarrea aguda infecciosa; DAA, diarrea asociada a antibióticos; DACD, diarrea asociada a *Clostridium difficile;* HP, *Helícobacter pylori.* SII, síndrome de intestino irritable**

DIARREA DEL VIAJERO (DV)

El desarrollo de diarrea durante o después de un viaje a otro país, puede ocurrir entre 10-40% de los viajeros dependiendo del destino. Actualmente, la evidencia es insuficiente para recomendar el uso de probióticos para esta condición. Una revisión sistemática con 12 EC encontró heterogeneidad de resultados, con cerca de la mitad sin diferencia estadística, pero con un efecto global limítrofe a favor de los probióticos (17). La Guía Global no hace recomendación a favor de alguna cepa (3).

PREVENCIÓN DE DIARREA ASOCIADA A *Clostridium difficile* (DACD) Y PREVENCIÓN DE RECURRENCIA

Los factores de riesgo para desarrollar infección por ***Clostridium difficile*** (ICD) son: edad avanzada, inmunosupresión, uso de antibióticos, uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones, hospitalización y cirugía gastrointestinal (18). Actualmente, no hay evidencia del beneficio del uso de probióticos para el tratamiento de la ICD (5), la evidencia proviene de una revisión sistemática que evaluó el uso combinado de antibióticos y probióticos (19). Uno solo de los trabajos con ***S. boulardii*** disminuyó la duración de la diarrea y su recurrencia, pero el resto de los estudios, 2 con ***S. boulardii*** y 1 con ***L. plantarum***, no fue superior a placebo. Sin embargo, la evidencia apoya el uso de probióticos para prevención de ICD y prevención de recurrencias (14, 19-25). La prevención primaria ha sido evaluada en al menos 4 revisiones sistemáticas, mostrando un efecto protector con ***S. boulardii*** en 4 estudios, y la combinación de ***L. acidophilus, L. casei y L. rhamnosus*** en 3 trabajos, con una reducción del riesgo de 61% (14). En el estudio de Johnson la combinación de ***L. acidophilus*** y ***L. casei*** ofreció efecto protector (20). Una revisión de Cochrane reportó beneficio con ***L. bulgaricus*** y ***S. thermophilus*** tanto en niños como en adultos (21). Por otra parte, el uso de probióticos para prevención de recurrencia de ICD fue evaluada en 3 revisiones sistemáticas, dos de ellas reportaron menor recurrencia con ***S. boulardii*** (19, 22), la tercera incluyó 4 EC, en uno la combinación de ***S. boulardii*** con antibióticos (vancomicina) fue superior a antibióticos solos para prevenir recurrencias, otro sólo en dosis altas de vancomicina, otro no tuvo diferencias de acuerdo con la dosis, y en el último ***L. Plantarum*** fue superior a metronidazol, aunque en forma no significativa (23). Finalmente, un estudio reportó que la combinación de ***L. rhamnosus*** y ***L. acidophilus*** redujo el conteo fecal de ***C. difficile*** en pacientes de la tercera edad sin diarrea (24). La recomendación de la Guía global para prevención de DACD se muestra en la tabla 1.

DIARREA INDUCIDA POR RADIOTERAPIA

La microbiota puede desempeñar un papel importante como función de barrera, mejorar la inmunidad innata y promover los mecanismos de reparación celular. Tres revisiones sistemáticas evaluaron el efecto de los probióticos en enteritis post-radioterapia, en 2 de ellas no hubo diferencias entre grupos y los resultados fueron heterogéneos (26, 27), y la revisión de Hamad evaluó 10 estudios, en 6 de los cuales se mostró beneficio a favor de probióticos para el tratamiento de diarrea, con una razón de momios de 0.44 (IC 95% 0.21-0.92, p= 0.03), pero nuevamente, con gran heterogeneidad entre los estudios (28). La Guía global no hace recomendación al respecto (3).

COADYUVANTE EN ERRADICACIÓN DE *Helicobacter pylori* (HP)

Se ha propuesto el uso de probióticos en un intento por mejorar las tasas de erradicación y el apego al tratamiento al disminuir los efectos secundarios de éste. Hasta el momento, la evidencia de mejoría en las tasas de erradicación al agregar probióticos es limitada. Un estudio mostró mayor tasa de erradicación al agregar ***L. acidophilus, S. faecalis y B. subtilis*** a la terapia triple de primera línea (29). Varios metaanálisis han mostrado aumento en las tasas de erradicación en análisis por intención de tratar con diferentes cepas de Lactobacilos, bifidobacterias, e incluso con ***S. boulardii*** (30-35). El metaanálisis más reciente, sin embargo, no demostró beneficio de probióticos en las tasas de erradicación (OR 1.44, IC95% 0.87-2.39) al ser comparados con placebo (36). El estudio de Dang sugiere que los probióticos pueden ser más útiles en los casos donde ha habido falla previa al tratamiento y tasas de erradicación bajas (30). El Consenso de Maastricht V concluyó que los probióticos y algunos prebióticos parecen ser promisorios para reducir los efectos secundarios del tratamiento de erradicación. Siete metaanálisis han evaluado el efecto de los probióticos en la prevención y reducción de efectos secundarios. El estudio de Dang reportó tendencia a reducir la incidencia general de efectos secundarios (30); el de Wang una reducción en la incidencia de efectos cola-

terales (31); en el de Zhu y el de Szajewska una menor frecuencia de diarrea (32, 33); en los de Zou y Zheng una reducción no significativa de efectos secundarios (34, 35). Finalmente, el metaanálisis de Tong observó beneficio con esporas de **B. clausii** (37). La recomendación de la Guía Global se muestra en la tabla 1.

ENTEROPATÍA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Alrededor de 50-70% de los usuarios crónicos de AINE pueden desarrollar enteropatía. Aunque los mecanismos de daño son complejos, involucran una relación entre microbiota, presencia de ácidos biliares y el tipo de AINE. Se ha sugerido que al modular la microbiota con probióticos se puede prevenir el daño por AINE (38). Un EC comparó el efecto de una mezcla de probióticos **(VSL-3)** o placebo en 20 voluntarios sanos a quienes se les administró indometacina por 21 días. La administración del probiótico se asoció a disminución en los niveles de calprotectina fecal, medida como marcador de inflamación intestinal (39). Otro estudio evaluó el efecto de la administración de ***Lactobacillus casei*** por 3 meses en 35 usuarios crónicos de Aspirina protect® y omeprazol y se les comparó con un grupo similar, pero sin probiótico. A todos se les realizó estudio con videocápsula endoscópica. Se observaron disminuciones significativas en la presencia de rupturas mucosas y puntaje de daño mucoso (p= 0.039) en los pacientes que tomaron el probiótico (40). La recomendación de la Guía Global en usuarios crónicos de aspirina se muestra en la tabla 1. No hay pronunciamiento en usuarios de AINE distintos.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

La microbiota intestinal parece estar relacionada con múltiples mecanismos fisiopatológicos involucrados con la génesis y persistencia de síntomas en el SII, por lo que al modificarla pueden modularse mecanismos tan diversos como vías inflamatorias, motoras, y/o sensoriales, permeablidad intestinal, e hipersensibilidad visceral, reguladas por el eje SNC-SNE-microbiota, con un efecto benéfico sobre los síntomas (41-43). En el SII, una limitante importante de la mayoría de los estudios de probióticos es que la mayoría evalúa el efecto sintomático global, y pocos evalúan la mejoría en síntomas específicos. Es consenso que la administración de probióticos específicos mejora la percepción global de los síntomas en SII, según lo demuestran diversas revisiones sistémicas con metaanálisis (44-53). En el mayor de ellos, Ford y cols., con 35 estudios y 3,452 pacientes, encontró una menor persistencia de síntomas en usuarios de probióticos (R= 0.79, IC 0.70-0.89), con un NNT de 7(44). Otros dos metaanálisis mostraron resultados muy similares, con NNT entre 4 y 7 (45, 46). El uso de combinaciones de probióticos también ha mostrado ser superior a placebo (R= 0.82, IC 95% 0.69-0.98), con NNT= 8 (47, 51). Algunas de estas revisiones evaluaron además el efecto de los probióticos sobre síntomas particulares, observando que algunas cepas específicas mejoran dolor, distensión abdominal y flatulencias en el SII (44-53). En el metaanálisis de Ford los probióticos disminuyeron en forma significativa el dolor abdominal, particularmente los estudios con ***Bifidobacterium*** y diversas combinaciones (44). Clarke y cols. obtuvieron mayor evidencia de mejoría del dolor y la distensión abdominal en los trabajos con ***Bifidobacterium infantis*** 35624, ***Lactobacillus acidophilus***-SDC 2012, 2013, ***L. Paracasei B2106, y L. Plantarum*** 299V (20 estudios), y sobre distensión/gas con ***B. Infantis*** 35624, ***B. bifidum MIMBb75, B. lactis DN-173, y L. rhamnosus GG*** (12 trabajos) (52). El estudio de Hungin resumió las cepas asociadas a mejoría en cada síntoma, y puede visualizarse en la tabla 1 (53). Existen diversos EC que han demostrado mejoría de síntomas globales ***(Bifidobacterium bifidum*** MIM Bb75, ***Sacharomyces boulardii*** CNCM I-745, ***Bifidobacterium infantis*** 35624), severidad de dolor ***(L. plantarum*** 299v DSM 9843), distensión ***(Bifidobacterium infantis*** 35624, combinaciones de ***L. animalis, acidophilus, delbrueki y S. thermophilus), y calidad de vida (B. Bidifum MIM Bb75, B. infantis 35624 y S. boulardii*** CNCM I-745) (54-60). Al momento actual, la mayor evidencia de mejoría sintomática en el SII proviene de probióticos del grupo ***Bifidobacterium,*** particularmente ***Bifidobacterium infantis*** 35624, ***Bifidobacterium lactis*** DN173010, y ***Bifidobacterium bifidum*** MIMBb75 (3-7, 44-54), aunque aún quedan muchas preguntas por contestar. Un metaanálisis reciente reportó que el efecto de estas cepas parece ser superior cuando se administran en forma conjunta con otros probióticos (61). Los consensos internacionales y la literatura en general sugieren que ciertos probióticos solos o en combinación mejoran los síntomas globales, algunos dolor o distensión, y calidad de vida (3-7, 62). La recomendación de la Guía Global se encuentra en la tabla 1.

ESTREÑIMIENTO CRÓNICO (EC)

El EC se define como disminución en la frecuencia, aumento en la consistencia o dificultad para expulsar las heces, aunque el significado puede variar de acuerdo con la percepción de cada sujeto. Cuando se han excluido causas secundarias, se denomina primario, idiopático o funcional (EF) (63), y para propósitos de definiciones internacionales debe cumplir con los criterios de Roma IV en frecuencia, duración y tiempo de evolución (64). La administración de probióticos específicos acelera el tránsito intestinal y aumenta la frecuencia de las evacuaciones, por lo que pueden ser útiles en pacientes tanto adultos como niños con EC. Se han publicado varios metaanálisis que han mostrado su utilidad (44, 65-67). El primero de ellos es la revisión de Ford, que evaluó también pacientes con SII, incluyó pocos estudios con EF y no llegó a una conclusión positiva (44). En el segundo, la administración de cepas específicas aumentó el número de evacuaciones por semana en 1.3 veces, y específicamente ***Bifidobacterium lactis*** tuvo un incremento de 1.5, aunque en los intervalos de confianza se cruzó la unidad, sin embargo, también se observó una mejoría en la consistencia de las evacuaciones de acuerdo con la escala de Bristol (RR 0.55, IC95% 0.27-0.82) en 11 estudios evaluados (65). En los dos metaanálisis restantes, los probióticos disminuyeron el tiempo de tránsito colónico, particularmente sigmoideo, evaluado en forma objetiva mediante marcadores radiopacos. Las cepas más favorecidas en estas dos revisiones fueron ***B. Lactis*** HN019, ***B. lactis*** DN-173 010, ***L. casei shirota y E. coli*** Nissle 1917 (66, 67). Un EC demostró beneficio específicamente en ancianos residentes en asilos con la administración de una combinación con ***B. bifidum, B. lactis, B. longum, L. acidophilus, L. rhamnosus y S. Thermophilus*** (68), y otro trabajo reportó aumento en el número de evacuaciones por semana en usuarios de ***L. reuteri*** DSM 17938 (69). Finalmente, hay que mencionar que algunas combinaciones de probióticos con prebióticos como fructo-oligosacáridos (FOS) o galacto-oligosacáridos (GOS), llamados simbióticos, han probado ser útiles en EF (70). Tanto el consenso mexicano de probióticos como el consenso mexicano de estreñimiento crónico recomiendan el uso de cepas específicas de probióticos y algunos simbióticos en adultos con EC y EF debido a su efecto en la frecuencia y consistencia de las heces, aunque, al igual que la Guía Española, no recomiendan el uso aislado de probióticos (5, 63, 71). Las recomendaciones de Guía Global 2017 se muestran en la tabla 2.

INTOLERANCIA A LACTOSA

La deficiencia o disminución de la actividad de la lactasa intestinal se puede asociar a distensión, meteorismo, flatulencia y diarrea tras ingerir alimentos con lactosa, y se ha propuesto que algunas cepas de probióticos pueden mejorar esta sintomatología. Dos revisiones sistemáticas concluyeron que el adicionar probióticos a productos lácteos no reduce la intolerancia o que la evidencia es insuficiente (72, 73), sin embargo, un panel de expertos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), concluyó con base en los resultados de 14 EC que la administración de yogurt con cultivos vivos de ***L. delbrueckii subespecie bulgaricus y S. Thermophilus*** eran de utilidad para mejorar la digestión de lactosa en pacientes susceptibles (74). Las recomendaciones de la Guía Global 2017 para mala digestión e intolerancia de lactosa se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Indicación	Probioticos	
Estreñimiento crónico	Combinación de ***Bifidobacterium bifidum*** KCTC 12199BP, Bifidopacterium lactis KCTC 11904BP, ***Bifidopacterium longum*** KCTC 12200BP, ***Lactobacillus acidophilus*** KCTC 11906BP, y ***Streptococcus thermophllus*** (KCTC 11870BP), $2.5x10^8$ células viables una vez al día	3
	Lactobacillus reuteri DSM 17938 $1x10^8$ CFU dos veces al día	3
	Lactobacillus casei shirota $6.5x10^9$ en leche fermentada, una vez al día	3

	Combinación de ***Lactobacillus paracasei*** Lpc-37, ***Lactobacillus rhamnosus*** HN001, ***Lactobacillus acidophilus*** NCFM, ***Bifidobacterium lactis*** HN019 + fructo-oligosacáridos (FOS) a 6 gr (FOS) + 10^8-10^9 CFU una vez al día	3
Intolerancia a lactosa	Yoghurt con cultivos vivos de ***Lactobacillus delbrueckii*** subsp bulgaricus y Streptococcus thermophilus 10^8 CFU de cada cepa por gramo de producto	1
EDNCS	***Lactobacillus casei*** subsp DG a 24 billones de bacterias viables liofilizadas al día	2
	Lactobacillus paracasei B21060 a 5x10^9 CFU al día	3
EII	**VSL#3** (mezcla de 8 cepas: 1 Streptococcus thermophilus, 4 Lactobacillus, 3 Bifidobacterium), a 900 billones de bacterias al día para tratamiento de pouchitis activa † y a 1800 billones de bacterias al día para mantenimiento de remisión clínica ≠	2' 1≠
Encefalopatía hepática	**VSL#3**	2
	Yogur con ***Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacteria*** y ***L. casei***, 12 oz/d	2
EHGNA	***Bifidobacterium longum*** W11 + FOS, 5000 millones de bacterias vivas, una vez al día	2
	Lactobacillus bulgaricus y Streptococcus thermophilus, 1 tableta con 500 millones, una vez al día	3
	Yoghurt (***Lactobacillus bulgaricus*** y ***Streptococcus thermophilus***) enriquecido con ***Lactobacillus acidophilus*** La5 y ***Bifidobacterium lactis*** Bb12, 300 g/día	3
	Mezcla de ***Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium logum y Lactobacillus bulgaricus*** + FOS, >10^7 dos veces al día	3

***NE, nivel de evidencia; EDNCS, emfermedad diverticular no complicada sintomática; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica**

ENFERMEDAD DIVERTICULAR NO COMPLICADA SINTOMÁTICA (EDNCS)

El espectro de la enfermedad diverticular va desde la presencia de divertículos (diverticulosis) hasta la diverticulitis aguda. La EDNCS consiste en la inflamación de la mucosa peridiverticular asociada a síntomas como dolor o distensión abdominal. Hasta el momento, no existe evidencia para recomendar el uso de probióticos para prevenir o tratar diverticulitis aguda ni para prevenir recurrencias (5, 75).

Sin embargo, dos estudios reportaron probable beneficio de la administración de ***L. Casei*** subsp DG solo o administrado junto con mesalazina, y de ***L. paracasei*** B21060 para mejoría sintomática en pacientes con EDNCS (76, 77). Las recomendaciones mencionadas por Guía Global 2017 se muestran en la tabla 2.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EEI)

La EII es un trastorno inflamatorio autoinmune, y comprende dos manifestaciones: enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI). Aunque el tratamiento estándar consiste en la administración de inmunomoduladores, esteroides y agentes biológicos, se ha propuesto que al modificar la microbiota intestinal la respuesta inflamatoria del sistema inmune podría ser menor. Las fases de tratamiento de ambas enfermedades son: inducción de remisión, mantenimiento de ésta y prevención de recurrencias. Hasta el momento, la terapia con probióticos no ha mostrado ser efectiva en la inducción o mantenimiento de remisión en EC (5, 78-80). Sin embargo, algunas cepas han mostrado ser útiles en la inducción y mantenimiento de la remisión en CUCI con actividad leve a moderada, de acuerdo con varios EC (81-83) y metaanálisis (84-86). El primer metaanálisis reportó mejoría en las tasas de

inducción de la remisión con probióticos (RR= 2.0, IC95% 1.35-2.96), y de mantenimiento de ésta (RM 1.36, IC95% 1.07-1.73), particularmente con la cepa ***B. bifidium*** para prevención de tasas de recaída (84). Dos metaanálisis publicados en 2014 reportaron resultados similares, el primero de ellos con **VSL#3** para inducción de remisión y mantenimiento, aunque sin diferencia estadística para inducción de remisión (85). El segundo incluyó 23 estudios y las tasas de inducción de remisión y mantenimiento favorecieron en forma significativa a los probióticos, particularmente **VSL#3** (RR 1.51, IC95% 1.10-2.06, p= 0.01 y RR 1.80, IC95% 1.36-2.39, p= 0.0001, respectivamente) (86). Una revisión de Cochrane recientemente publicada reportó que además de **VSL#3,** que mostró efecto significativo en CUCI, las combinaciones de lactobacilos con prebióticos también pueden ser benéficos en CUCI, y la combinación de, ***Saccharomyces boulardii, Lactobacillus*** y **VSL#3** podría ser benéfico en pacientes con EC (87), sin embargo, otro metaanálisis reportó que al considerar sólo los estudios con **VSL#3,** la mejoría era significativa (88). Hay que tomar en cuenta que el uso de probióticos en estas condiciones debe ser considerado siempre en forma conjunta con la terapia estándar (5, 89). Finalmente, los probióticos han mostrado ser efectivos para inducción y mantenimiento de remisión en pouchitis. Una revisión sistemática encontró que la administración de **VSL#3** fue efectiva en 85% de pacientes con pouchitis versus 3% de placebo, con un RR 20.24 (IC95% 4.28-95.8) (90). Dos EC subsecuentes confirmaron estos hallazgos administrando **VSL#3** a una dosis de 450,000 millones de bacterias combinado con rifaximina y ciprofloxacina por 1 mes en el primer estudio, y combinado con metronidazol y ciprofloxacina en el segundo, con tasas de remisión y mantenimiento de remisión de 85% en ambos (91, 92) (véase tabla 2).

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

En años recientes se ha descrito que la disbiosis tiene un papel importante en la progresión de hepatopatías vía endotoxemia, disfunción de la barrera intestinal, aumento en el estrés oxidativo y cambios en los ácidos biliares (93). Aunque por muchos años la EH se ha tratado con antibióticos, es hasta años recientes que se ha fundamentado que al modificar la microbiota pueden alterarse diversos mecanismos fisiopatológicos implicados. Se ha propuesto que los probióticos pueden ser útiles, ya que modifican también esta disbiosis. Una revisión de Cochrane concluyó que los probióticos probablemente mejoran la recuperación en pacientes con HE mejorando calidad de vida y concentraciones de amonio, pero sin efecto neto en mortalidad (94). Una revisión sistemática reciente con 19 estudios concluyó que la administración de pre y probióticos disminuye los niveles de bacterias patógenas, aunque sin efecto sobre inflamación, pero pueden revertir la HE mínima (RR 1.53, IC95% 1.14-2.05) y reducir el desarrollo de HE clínica (RR 0.62, IC95% 0.48-0.80), sin tener un efecto adicional al administrarse junto con lactulosa, rifaximina y aspartato de ornitina (95). Un metaanálisis chino reportó reducción de eventos adversos severos, definidos como riesgo de progresión de EH mínima a clínica, hospitalizaciones y visitas a urgencias, con el uso de probióticos (RR= 0.59, IC 95% 0.39-0.90) (96). En otro metaanálisis de 6 estudios, los probióticos se asociaron a una reducción en el riesgo de desarrollo de HE, con un NNT de 7 (97).
Los probióticos mejor evaluados en los EC incluidos en estos metaanálisis son **VSL#3** y combinaciones de ***S. thermophilus*** con ***L. casei, L. bulgaricus y L. acidophilus,*** con efecto mayor en la mejoría sobre HE mínima y profilaxis primaria de HE mínima y secundaria de HE clínica (3, 97-99). Lo que la Guía Global menciona acerca de EH se muestra en la tabla 2.

ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA (EHGNA)

La evidencia en los últimos años ha mostrado la relación entre microbiota y el desarrollo de enfermedades metabólicas, incluida la EHGNA. Los mecanismos son complejos, e incluyen control central del apetito, fermentación de polisacáridos indigeribles en ácidos grasos de cadena corta con los consecuentes efectos de éstos sobre tejido adiposo e inflamación, además de efectos sobre gluconeogénesis, estrés oxidativo y endotoxemia (100). Los probióticos han sido evaluados como parte del armamento para tratar la EHGNA, aunque la evidencia apenas está surgiendo. Un metaanálisis con 4 EC reportó una disminución significativa de parámetros bioquímicos de inflamación hepática (AST y ALT), y del factor de necrosis tumoral alfa, además de disminución del índice de resistencia a la insulina HOMA-IR (101). El resto de la evidencia proviene de EC con mezclas de probióticos para EHGNA, y de ***Bifidobacterium longum*** W11 y la combinación de ***L. Bulgaricus*** y ***S. Termophilus*** en esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (102, 103). Un EC más reciente mostró también efectividad de la combinación de ***Lactobacillus plantarum, Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus y Bifidobacterium bifidum*** en EHNA comprobada por biopsia (104).

Lo mencionado en la Guía Global se muestra en la tabla 2.

REFERENCIAS

1. Quigley EMM. Basic definitions and concepts: organization of the gut microbiome. Gastroenterol Clin North Am 2016;46:1-8.
2. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology 2009;136:65-80.
3. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R et al. Probiotics and prebiotics. WGO Global Guidelines 2017:1-36.
4. Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropiate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:506-14.
5. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex 2017;82:134-155.
6. FAO/WHO Working Group. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf
7. Morelli L, Capurso L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. J Clin Gastroenterol 2012;46 (Suppl 1): S1-2.
8. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: Antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. Gastroenterol Clin North Am 2011;40:207-22.
9. Sanders ME, Guarner F, Guerrant F et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. Gut 2013;62:787-96.
10. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD003048.
11. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhea: A meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 2006;6:149:367-72.
12. Höchter W, Hagenhoff G. Sacharomyces boulardii in acute adult diarrhea: Efficacy and tolerability of treatment. Munch Med Wochenschr 1990;132:188-92.
13. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2012;307:1959-69.
14. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: Probiotics in antibiotic-associated diarrhea. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1355-69.
15. Cimperman L, Bayless G, Best K et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. J Clin Gastroenterol 2011;45:785-9.
16. Ouwehand AC, DongLian C, Wetytan X et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: A randomized-dose response study. Vaccine 2014;32:458-63.
17. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrea. Travel Med Infect Dis 2007;5:97-105.
18. Gerding DN, Lessa FC. The epidemiology of Clostridium difficile infection inside and outside health care institutions. Infect Dis Clin North Am 2015;29:37-50.
19. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD007401.
20. Johnson S, Maztade PJ, McFarland LV et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? Int J Infect Dis 2012;16:e786-92.
21. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD006095.
22. O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B et al. Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: A systematic review. Infection 2014;42:43-9.
23. Evans CT, Johnson S. Prevention of Clostridium difficile infection with probiotics. Clin Infect Dis 2015;60;(S2):S122-8.
24. Lahttnen SJ, Forssten S, Aako J et al. Probiotic cheese containing Lactobacillus ramnosus HN001 and Lactobacillus acidophilus NCFM modifies subpopulations of fecal lactobacilli and Costridium difficile in

the elderly. Age Dordr Neth 2012;34:133-43.
25. Plummer S, Weaver MA, Harris JC et al. Clostridium difficile pilot study: Effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhea. Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol 2004;7:59-62.
26. Fuccio L, Guido A, Eusebi LH et al. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. J Clin Gastroenterol 2009;43:506-13.
27. Suadoni MT. Are probiotics more efficacious than placebo at preventing radiotherapy-induced diarrhea in adults with cancer? J Radiother Prac 2013;226-35.
28. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and metaanalysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. Clin Nutr 2013;32:353-60.
29. Du YQ, Su T, Fan JG et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol 2012;18:6302-7.
30. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X et al. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. PLoS One 2014;9:e111030.
31. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. J Clin Gastroenterol 2013;47:25-32.
32. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of Sacharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1069-79.
33. Zhu R, Chen K, Zheng YY et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy. World J Gastroenterol 2014;20:18013-21.
34. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2009; 14:97-107.
35. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: Evidence from a meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig 2013;105:445-53.
36. Lu C, Sang J, He H et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of Helicobacter pylori infection compared to placebo based on standard therapy: A meta-analysis. Sci Rep 2016;6:23522.
37. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Meta-analysis: The effects of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse effects during Helicobacter pylori eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:155-68.
38. Montalto M, Gallo A, Gasbarrini A et al. NSAID enteropathy: Could probiotics prevent it? J Gastroenterol 2013;48:689-97.
39. Montalto M, Gallo A, Curigliano V et al. Clinical trial: The effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy –a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:209-14.
40. Endo H, Higurashi T, Hosono K et al. Efficacy of Lactobacillus casei treatment of small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: A pilot randomized controlled study. J Gastroenterol 2011;46:894-905.
41. Gómez-Escudero O. Papel de la microbiota en el síndrome de intestino irritable, en XI Gastrotrilogía "Los microorganismos en la salud y enfermedad gastrointestinal", López-Colombo A, Morales-Arámbula M, Solórzano-Olmos S, y Velarde-Ruíz Velasco JA. CLAVE editorial, pp. 197-208.
42. Ringel Y. The gut microbiome in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders. Gastroenterol Clin N Am 2017;46:91-101.
43. Fan WT, Ding C, Xu NN et al. Close association between intestinal microbiota and irritable bowel syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:2303-2317.
44. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE. Efficacy of prebiotics, probiotics, and symbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014;109:1547-62.
45. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR et al. A systematic review and meta-analysis: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol 2009;9:15.
46. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. Gut 2010;59:325-32.
47. Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Dis Colon Rectum 2008;51:1775-80.
48. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. World J

Gastroenterol 2008;14:2650-1.
49. Ortiz-Lucas M, Tobias A, Saz P et al. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig 2013;105:19-36.
50. Zhang Y, Li L, Guo C et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: A meta-analysis. BMC Gastroenterol 2016;16:62, doi 10.1186/s12876-0160470z
51. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analyisis. World J Gastroenterol 2015;21:3072-84.
52. Clarke G, Cryan JF, Dinan TG et al. Review article: Probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome – focus on lactic bacteria. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:403-13.
53. Hungin APS, Mulligan C, Pot B et al. Systematic review: Probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:864-86.
54. Sik Yoon J, Sohn W, Young Lee O et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:52-9.
55. Simrén M, Barbara G, Flint HJ et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. Gut 2013;62:159-76.
56. Guyonnet D, Chessany D, Ducrotte P et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animals DN 173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: A multicentre, randomized, double blind, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:475-86.
57. Guglielmetti S, Mora D, Bachwender M et al. Randomized clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life –a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:1123-32.
58. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2012;18:4012-8.
59. Choi CH, Jo SY, Park HJ et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: Effects on quality of life. J Clin Gastroenterol 2011;45:679-83.
60. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2006;101:1581-90.
61. Yuan F, Ni H, Asche CV et al. Efficacy of Bifidobacterium infantis 35624 in patients with irritable bowel syndrome: A meta-analysis. Curr Med Res Opin 2017;33:1191-7.
62. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. Rev Gastroenterol Mex 2016;81:149-67.
63. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, López-Colombo A et al. Consenso Mexicano sobre Estreñimiento Crónico. Rev Gastroenterol Mex (en prensa)-
64. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel disorders. Gastroenterology 2016;150:1393-1407.
65. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2014;100:1075-84.
66. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. World J Gastroenterol 2013;19:4718-25.
67. Chmielewska A, Szajewska H. Systemic review of randomized controlled trials: probiotics for functional constipation. World J Gastroenterol 2010;16:69-75.
68. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: A randomized, double-blind, controlled study. Arch Pharm Res 2015;38:1345-50.
69. Ojetti V, ianiro G, Tortora A et al. The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Gastrointest Liver Dis 2014;23:387-91.
70. Watzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF et al. Effect of synbiotic in constipated adult women –a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. Clin Nutr Edinb Scotl 2013;32:27-33.
71. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M et al. Clinical practice guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. Rev Esp Enf Dig 2016;108:332-63.
72. Levri KM, Ketvertis K, Deramo M et al. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review.

J Farm Pract 2005;54:613-20.
73. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC et al. Systematic review: Effective management strategies for lactose intolerance. Ann Intern Med, Intern Med 2010;152:797-803.
74. EFSA panel on Dietetic Products NaAN. Scientific opinion on the substantion of health claims related the olive yogurt cultures and improved lactose digestión (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSAJ 2010;8:1763.
75. Maconi G, Barbara G, Bossetti C et al. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: A systematic review. Dis Colon Rectum 2011;54:1326-38.
76. Turst A, Brandimarte G, Eliset W et al. Randomized clinical trial: Mesalazine and/or probiotics in maintainig remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease –a doublé-blind, randomized, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:741-51.
77. Lahner E, Esposito G, Zullo A et al. High-fibre diet and Lactobacillus paracasei B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. World J Gastroenterol 2012;41:5918-24.
78. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD006634.
79. Rotfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004826.
80. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: A summary of the evidence. Am Fam Physician 2017;96:170-8.
81. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2005;100:1539-46.
82. Kruis W, Fric P, Prokrotnieks J et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004;11:1617-23.
83. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomized trial. Lancet Lond Engl 1999;354:635-9.
84. Sang LX, Chang B, Zhang WL et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysisi. World J Gastroenterol 2010;16:1908-15.
85. Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin J Gastroenterol 2014;7:1-13.
86. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. Inflamm Bowel Dis 2014;20:21-35.
87. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis and systematic review. J Cell Physiol. 2018;233:2091-2103.
88. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:389-400.
89. Abraham BP, Quigley EMM. Probiotics in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2017;46:769-82.
90. Singh S, Stroud AM, Holubar SD et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD001176.
91. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. Dis Colon Rectum 2007;50:2075-82.
92. Mimura T, Rizzelo F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut 2004;53:108-14.
93. Acharya C, Bajaj JS. Gut microbiota and complications of liver disease. Gastroenterol Clin North Am 2017;46:155-69.
94. Dalal R, McGee RG, Riordan SM et al. Probiotics for people with hepatic encephalopathy (review) Cochrane Database Syst Rev 2017; doi: 10.1002/14651858.CD008716.pub3
95. Viramontes-Hörner D, Avery A, Stow R. The effects of probiotics and symbiotics on risk factors for hepatic encephalopathy: A systematic review. J Clin Gastroenterol 2017;51:312-23.
96. Zhao LN, Yu T, Lan SY et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2015;39:674-82.
97. Xu J. Effects of probiotic therapy on hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: An updated

meta-analysis of six randomized controlled trials. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014;13:354-60.
98. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: An open label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. Am J Gastroenterol 2012;107:1043-50.
99. Etjahed HS, Soroush AR, Angoorani P et al. Gut microbiota as a target in the pathogenesis of metabolic disorders: A new approach to novel therapeutic agents. Horm Metab Res 2016;48:349-58alcoholic fatty liver patients: A double blind randomized clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011;15:1090-5.
100. Etjahed HS, Soroush AR, Angoorani P et al. Gut microbiota as a target in the pathogenesis of metabolic disorders: A new approach to novel therapeutic agents. Horm Metab Res 2016;48:349-58.
101. Ma YY, Li L, Yu OH et al. Effect of probiotics on non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2013;19:6911-8.
102. Aller R, DeLuis DA, Izaola O et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver patients: A double blind randomized clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011;15:1090-5.
103. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosacharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2012;57:545-53.
104. Wai-Sun V, Lai-Hung G, Mei-Lin A et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. Ann Hepatol 2013;12:256-62.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes probióticos o combinación de probióticos tiene la mejor evidencia para el tratamiento de pouchitis?
   a. Sacharomyces boulardii
   b. VSL#3
   c. L. casei shirota
   d. Bifidobacterium longum + FOS
   e. S. Termophilus + Lactobacillus

2. ¿Cuál de los siguientes probióticos tiene la mejor evidencia en enfermedad hepática grasa no alcohólica?
   a. Sacharomyces boulardii
   b. VSL#3
   c. L. casei shirota
   d. Bifidobacterium longum + FOS
   e. S. Termophilus + Lactobacillus

3. ¿En qué patología ha mostrado mejoría sintomática la combinación de Lactobacillus delbrueckii y S. termophilus?
   a. Diarrea asociada a antibióticos
   b. Infección por ***Clostridium difficile***
   c. Síndrome de intestino irritable
   d. Intolerancia a lactosa
   e. CUCI

4. ¿Cuál de los siguientes probióticos no es de utilidad en el síndrome de intestino irritable?
   a. Sacharomyces boulardii CNCM I-745
   b. VSL#3
   c. Bifidobacterium infantis 35624
   d. Lactobacillus plantarum 299v
   e. Escherichia coli DSM 17252

Probióticos en padecimientos digestivos del niño ¿Cuál sirve verdaderamente y en qué enfermedad?

Dr. Abel Salazar Martínez[1], Dr. María Eugenia López Frías[1], Dra. María Susana Juárez Tobías[2]

Departamento de Pediatría,[1] Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto,[2]
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
San Luis Potosí, San Luis Potosí

PUNTOS CLAVE

- Los seres humanos estamos constituidos por células humanas y organismos con genomas de diverso origen y naturaleza, somos capaces de heredar nuestros huéspedes a las siguientes generaciones y evolucionar en conjunto.
- La diversidad en la microbiota humana se encuentra en los puntos más bajos observados desde hace 2 millones de años.
- La secuencia en que adquirimos y convivimos con nuestra microbiota durante nuestros primeros 1,000 días de vida determina la salud futura de los seres humanos.
- Los probióticos han probado su utilidad en enfermedades gastrointestinales infecciosas, inflamatorias, funcionales y nutricionales.
- Conocer con puntualidad el tipo de probiótico, la dosis, el tiempo de administración y el costo-beneficio es una responsabilidad adquirida al utilizarlos con fines terapeúticos.
- Por el momento, no tenemos evidencia de que su uso a largo plazo en población pediátrica modifique la aparición de enfermedades no comunicables en la vida adulta.

INTRODUCCIÓN

El ser humano es el producto de 4,500 millones de años de evolución. Durante los primeros 2 a 3 mil millones de años no existieron más que bacterias y archeas, las cuales no cambiaron en su funcionamiento o en su estructura de una forma importante, pero cambiaron el medio ambiente de una manera tan definitiva que, en la actualidad, apenas podemos imaginarnos cómo era la Tierra antes de las bacterias y archeas (1).

Desde el principio de la vida, en la Tierra se establecieron asociaciones simbióticas que prosperaron hacia la célula eucariota o compleja, como la asociación de endosimbiontes, que cooperaron extraordinariamente para establecer un núcleo que albergó mucho mayor cantidad de genes y limitó la transmisión horizontal de información, privilegiando la reproducción vertical de estos genes. Como una fuente de producción de energía, los endosimbiontes tuvieron la posibilidad de, a partir de moleculas simples, crear moleculas complejas que almacenen energía proveniente del sol, y en general, promover el paso previo al establecimiento de organismos multicelulares con formas de organización simbiótica más compleja (2).

Los holobiontes, organismos multicelulares que reúnen genomas de diferente origen y naturaleza, son organismos que conviven en equilibrio durante la salud por su gran diversidad y una delicada distribución bio-geográfica, además de una sofisticada y compleja comunicación entre los diferentes actores (3, 4, 5). Éstos establecen la posibilidad no sólo de cooperación para medrar en ambientes cambiantes, sino que además son una unidad evolutiva que hereda los genes del huésped y los hospederos (6). La meditación consecuente nos lleva a cuestionarnos quién es el huésped y quién el hospedero, y como todas las verdades (las que realmente lo son), encontramos una respuesta paradójica, cierta en ambos sentidos (3, 4, 5, 6). Cuando disminuye la diversidad, cambia la distribución geográfica, la comunicación es diferente o cambia el medio ambiente, la relación se vuelve desequilibrada, apareciendo los patobiontes, los cuales pueden ser endógenos, esto es, que viven por largos periodos en simbiosis con

nosotros, o exógenos, los que sólo en un cambio del equilibrio se establecen como organismos oportunistas. Al conjunto de genomas que se encuentran en desequilibrio se le llama patobioma (7). Y así, percibiendo al hombre como un holobionte, algunos investigadores proponen que toda enfermedad, aguda o crónica, infecciosa o no infecciosa, regional o sistémica, es el cambio del microbioma sano a un patobioma (7).

Ya hace más de 30 años que se publicó un artículo en ***New England Journal of Medicine*** (8) sobre la nutrición de nuestros ancestros en el paleolítico y la comparación de su dieta; los cambios en la dieta actual y su relación con las enfermedades que en este momento afectan a la humanidad; los cambios en el medio ambiente; la mayor actividad física de entonces frente al sedentarismo actual; la densidad calórica, muy baja en el paleolítico; el índice glucémico actualmente alto a muy alto; la disminución en la ingesta de potasio, antioxidantes y fibras hidrosolubles con respecto a nuestros ancestros; actualmente con menor ingesta de proteína, con productos lácteos de otros mamiferos no humanos y menos micronutrientes, entre lo más sobresaliente (9). Esta publicación cambió la visión de las enfermedades no comunicables que afectan a los adultos en el mundo, y eventualmente su abordaje, de tal manera que nos dimos cuenta de que la única solución posible es la prevención, incluso desde el estadio preconcepcional y concepcional.

La humanidad existe como género desde hace 2 millones de años y hasta el momento los orígenes evolutivos de los linajes bacterianos de los humanos son desconocidos, pero sabemos que los periodos de divergencia de las bacterias intestinales son congruentes con la evolución y divergencia de los monos africanos (9). Desde nuestro pasado africano a nuestra vida moderna, los cambios en el estilo de vida han influido profundamente en los organismos que habitan nuestro cuerpo, llevándonos a un estado crítico de pérdida de diversidad (9, 10).

La microbiota humana comienza a influir en la vida de los seres humanos desde el periodo concepcional, y se establece durante los siguientes mil días, con grandes variaciones hasta un periodo de estabilidad posterior (12). Este hecho influye de forma definitiva en la salud inmediata, mediata y futura de los seres humanos (13, 14).

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

Diarrea asociada a antibióticos es la aparición de evacuaciones aguadas a líquidas, tres o más al día, posterior al uso de antibióticos de 2 días a 8 semanas posteriores a su inicio. Es frecuente en pacientes ambulatorios y hospitalizados. Su espectro clínico varía desde un cuadro leve, que incluso puede no ser informado a su médico, a cuadros de colitis grave con pérdida de peso y retraso en el crecimiento y desarrollo (15). Existe extensa experiencia con ***Bacilus spp, Bifidobacterium spp, Lactobacilli spp, Lactococcus spp, Leuconostoc cremoris, Saccharomyces spp, Streptococcus spp*** ya sea solos o en combinación (16, 17). Hay evidencia de su utilidad con fines preventivos en la diarrea asociada a antibióticos, sin embargo, no existe un análisis de costo-beneficio para cada una de las especies estudiadas. Los prebióticos en esta entidad, concretamente la inulina y los fructooligosacáridos no son de utilidad para prevenir los eventos de diarrea asociada a antibióticos (18).

DIARREA AGUDA INFECCIOSA

La diarrea aguda de causa infecciosa es un gran problema de salud pública en nuestro país y en el mundo. En México, la mortalidad por diarrea ha disminuido drásticamente a pesar de que su frecuencia tiende a permancer estable. Se considera que tienen diarrea aguda los pacientes con 3 o más evacuaciones de consistencia aguada o líquida en un día y con una duración menor de 14 días.

La piedra angular del tratamiento de la diarrea aguda es la hidratación oral o, en caso necesario, endovenosa. Continuar con leche materna en caso de que sea alimentado con ésta y reintegrarlo lo más pronto posible a la alimentación habitual es parte del manejo incontroversial de acuerdo con el catálogo maestro de guías de práctica clínica de nuestro país.

La utilización de probióticos como ***Saccharomyces boulardii, Lactobacillus GG, L. casei, L. acidophilus, L. bulgaricus, B. Longum y Bacillus clausii,*** solos o combinados, reducen en alrededor de un día la duración de la diarrea después del segundo día de su consumo (15, 19). Su recomendación, nuevamente, deberá ser individualizada en cada paciente. Existen pocos estudios de costo-beneficio y que evalúen el beneficio adicional en otros aspectos como la prevención de la infección respiratoria aguda o la intolerancia a la lactosa (20, 21, 22).

DIARREA PERSISTENTE

La diarrea persistente es la forma de diarrea crónica más frecuente en el mundo y se define como el evento de diarrea que se prolonga más allá de 14 días. Por el momento, no se recomienda el uso de probióticos

(15), sin embargo, los cuidados generales de la microbiota, como mantener la alimentación con leche materna, mantener un estado de hidratación adecuado y los aspectos de recuperación nutricional, deberán mantenerse.

INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

La infección por ***Clostridium difficile*** (ICD) ha sido reconocida como la causa más común de diarrea asociada a los cuidados de la salud. En niños, ***C. difficile*** es parte de la microbiota en las primeras semanas de vida y se convierte en un patobionte debido a hospitalizaciones prolongadas, uso de antibióticos, desnutrición y condiciones que lesionan la inmunidad (23, 24).

Por el momento, no se recomienda el uso de probióticos como tratamiento único en la ICD en niños, pero sí para disminuir el riesgo de recurrencia (15). Se debe continuar con leche materna si es esto posible.

TRASTORNOS FUNCIONALES GASTROINTESTINALES

Los trastornos funcionales gastrointestinales en niños son cada vez más frecuentes. Un grupo de expertos en el tema ha hecho una revisión reciente de sus criterios diagnósticos (25, 26) y se han propuesto muchos manejos, desde cambios en el estilo de vida, educación a los padres y pacientes, maniobras y alimentos alternativos, diversos medicamentos que modifican la función motora o de permeabilidad gastrointestinal, antidepresivos o simplemente sintomáticos.

En este grupo, el uso de probióticos es ampliamente utilizado; Lactobacillus GG y L. reuteri son recomendados en el síndrome del intestino irritable con dolor abdominal (15). No así en el estreñimiento funcional, donde no hay evidencia de la utilidad de ***LGG, L. casei DN 114 001, B. Lactis DN-173010 o B. Longum*** (15).

Pero en el cólico infantil el probiótico más utilizado es ***L. Reuteri*** y es superior a placebo o dimetilpolisiloxano para disminuir los episodios de llanto (15).

DESNUTRICIÓN

La desnutrición en la población pediátrica es un serio problema de salud pública a nivel mundial. En 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el mundo, al menos 115 millones (18%) de niños menores de 5 años tenían bajo peso y 178 millones (28%) talla baja (27). La desnutrición aguda grave afecta a 13 millones de niños en el mundo y causa entre 1 y 2 millones de muertes cada año (28). En adultos sanos se ha documentado que la flora bacteriana del colon tiene la capacidad de producir todos los tipos de vitamina B y algunos folatos (31).

Algunos estudios apuntan a posibles beneficios en la ingesta diaria de probióticos en términos de aumento de peso y talla en niños (32). Sin embargo, la mayor parte de la investigación sobre alimentos funcionales se realiza en países con altos ingresos, donde las ventas de productos son elevadas (US $16 mil millones por año sólo para probióticos) (32, 33); mientras que sólo unos pocos se realizan en países de bajos ingresos, donde la desnutrición y la mortalidad son prevenibles (29, 34).

En un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego realizado en Malawi entre julio de 2006 y marzo de 2007, se evaluó el efecto del uso de ***Pediococcus pentosaceus, Leuconostoc mesenteroides, Lactobacillus paracasei ssp paracasei, Lactobacillus plantarum*** y fibras bioactivas prebióticas fermentables (salvado de avena rico en beta-glucanos, inulina, pectina y almidón).

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria, la ganancia de peso en los pacientes ambulatorios, no se asociaron casos de sepsis al uso de probióticos ni aumento en la prevalencia de sepsis y mortalidad en pacientes VIH seropositivos en el grupo que recibió probióticos. Se observó reducción en la mortalidad en los pacientes ambulatorios que recibieron la suplementación con probióticos, si es así, este dato podría ser clínicamente relevante (29).

Futuros proyectos de investigación sobre probióticos anidarían bien en programas comunitarios que se centran en el diagnóstico temprano y el tratamiento ambulatorio de niños con malnutrición.

En Egipto, se realizó un estudio de seguimiento de 24 niños de ambos géneros con una edad media de 11 años, en los que se evaluó el impacto del uso antes y después de la suplementación nutricional con probióticos ***Lactobacillus acidophilus*** La1 durante 6 semanas. Se observó que el consumo de yogurt probiótico se asoció con una mejora significativa en las concentraciones medias de hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos y niveles plasmáticos de vitamina B12 y folato, en comparación con los valores medidos al inicio (30).

Por último, en un estudio aleatorizado, placebo-controlado, doble ciego que se realizó en una comunidad en condiciones de pobreza en el distrito Yeotmal, India, se incluyó a 150 niños y niñas de entre 6 y 9 años de edad con desnutrición durante un periodo de 12 semanas y se observó que los pacientes que

recibieron ***Lactobaccillus acidophilus-LBKV-3*** de origen humano tuvieron un incremento en los niveles de beta-galactosidasa y la actividad residual de lactasa en heces en comparación con el grupo control, requiriendo de 20 a 30 días de consumo de ***Lactobaccillus*** en la dieta para lograr el efecto deseado (34)

OBESIDAD

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud más graves del siglo XXI, aumentando su prevalencia a un ritmo alarmante. El número de lactantes y niños pequeños (de 0 a 5 años) que padecen sobrepeso u obesidad aumentó de 32 millones en 1990 a 41 millones en 2016 en todo el mundo.

En países en desarrollo con economías emergentes, la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil entre los niños en edad preescolar supera 30%. Si se mantienen las tendencias actuales, el número de lactantes y niños pequeños con sobrepeso aumentará a 70 millones para 2025 (35).

Los resultados en la lucha contra la tendencia creciente de sobrepeso y obesidad hasta ahora han sido insuficientes (36). Hay estudios que apuntan a que el peso elevado al nacimiento y el crecimiento posnatal acelerado son factores tempranos determinantes en el desarrollo posterior de obesidad en el niño (36, 38, 39).

Una hipótesis reciente considera que el microbioma es un elemento crucial en el control del metabolismo energético y peso corporal influyendo en la adquisición y almacenamiento de energía (36, 37, 40), además, la composición del microbioma contribuye a la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio que caracterizan a la obesidad (40).

El exceso del índice de masa corporal (IMC) en la etapa preconcepcional y el aumento exagerado de peso durante el embarazo se han asociado a alteraciones en el microbioma de la madre (41), pudiendo interferir con la colonización gradual saludable del intestino del lactante (42).

De igual manera, la leche materna (que depende del estado nutricional e inmunológico de la madre, además de su microbiota) guiará el desarrollo del microbioma en el intestino del lactante (43).

En un estudio aleatorizado doble ciego prospectivo de seguimiento a 10 años de 159 niños en el que se buscó conocer si el uso de probióticos en una etapa temprana reducía el riesgo de desarrollar sobrepeso y factores de riesgo cardio-metabólico, se administró a las madres ***Lactobacillus rhamnosus*** GG durante 4 semanas previas a la fecha esperada de parto y después del nacimiento se continuó dando el probiótico durante 6 meses más.

Se reportó que los niños que desarrollaron sobrepeso y obesidad fueron más pesados al nacer que aquellos que tuvieron un peso adecuado, además, tuvieron un aumento de peso de manera constante en cada medición desde el nacimiento hasta los 10 años, quizá la introducción de probióticos en la etapa perinatal podría modificar la ganancia ponderal excesiva en una fase temprana, mas no en otras etapas de la infancia (36).

En un estudio controlado aleatorizado triple ciego realizado en 2011 en Irán, en el que se incluyó a 70 niños y adolescentes de 6 a 18 años con IMC igual o mayor al percentil 85 de acuerdo con la edad y género, se evaluó el uso de ***Lactobacillus Casei, Lactobacillis Rhamnosus, Streptococcus Thermophilus, Bifidobacterium Breve, Lactobacillus Acidophilus, Bifidobacterium Longum y Lactobacillus Bulgaricus*** de origen humano durante 8 semanas. Se encontró que había una diferencia a favor del grupo que recibió suplementación con probióticos en IMC, Z-score, circunferencia de la cintura y la relación cintura-cadera, además de la disminución en el colesterol total, los triglicéridos y LDL. No hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de HDL.

Se concluyó que la suplementación con probióticos se asocia a efectos benéficos en el control de aumento ponderal excesivo y algunos factores de riesgo cardio-metabólicos en niños y adolescentes (37).

CONCLUSIONES

Los seres humanos comenzamos a entendernos como holobiontes y comenzamos a respetar a nuestros huéspedes. Entendemos que nuestra supervivencia está ligada a su supervivencia en términos de cantidad y diversidad. La responsabilidad es, sin embargo, de nosotros. La microbiota ha permitido el desarrollo del cerebro humano para tener conciencia de nuestro maravilloso entorno.

Hay un enorme esfuerzo de investigadores de muchas disciplinas para desarrollar cepas de probióticos dirigidas a blancos terapéuticos específicos, pero habremos de reconocer que los cambios son de pequeño impacto hasta el momento, ya que a veces mucho, o a veces poco, la mejoría con estos probióticos sigue la línea del placebo.

Si bien es cierto que diversos estudios han demostrado un efecto nutricional benéfico en el uso de probióticos integrado a la dieta en niños que sufren desnutrición, se requieren más estudios clínicos para convertirlo en una recomendación universal.

REFERENCIAS

1. Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014;6:a015982.
2. Guerrero R, Margulis L, Berlanga M. Symbiogenesis: The holobiont as a unit of evolution. Int Microbiol 2013;16:133-143.
3. Pitlik S, Koren O. How holobionts get sick –toward a unify scheme of disease. Microbiome 2017;5:64.
4. Salvucci E. El agotamiento del bioma y sus consecuencias. Acta Biol Colomb 2013;18:31-42.
5. Salvuci E. Microbiome, holobiont and the net of life. Crit Rev Microbiol 2016;42:485-494.
6. Blaser MJ. Who are we? EMBO Reports 2006;7:956-960.
7. Rosenberg E, Sharon G, Zilber-Rosenberg I. Environmental Microbiology 2009;11:2959-2962.
8. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition: A consideration of its nature and current implications. N Engl J Med 1985;312:283-289.
9. Konner M, Eaton SB. Paleolithic nutrition Twenty-five years later. Nutr Clin Pract 2010;25:594-602.
10. Moeller AH, Caro-Quintero A, Mjungu D et al. Coespeciation of gut microbiota with hominids. Science 2016;353:380-382.
11. Moeller AH, Li Y, Ngole FM et al. Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. Prac Natl Acad Sci USA 2014;111:16431-16435.
12. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. Crit Rev Microbiol 2017;43:352-369.
13. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. N Engl J Med 2016;375:2369-79.
14. Bassols J, Serino M, Carreras-Badosa G et al. Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiome. Pediatr Res 2016;80:777-784.
15. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex 2017;82:134-155.
16. Szymanski H, Armanska M, Kowalska-Duplaga K et al. Bifidobacterium longum PL03, Lactobacillus rhamanosus KL53A, and Lactobacillus plantarum PL02 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: A randomized controlled pilot trial. Digestion 2008;78:13-17.
17. Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE et al. Prospective randomized controlled study on the effects of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. Gut Microbes 2017;8:17-32.
18. Szajewska H, Weizman Z et al. ESPGHAN Working Group on Probiotics and Prebiotics, Inulin and fructo-oligosaccharides for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: Report by the ESPGHAN Working group on probiotics and prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:828-9.
19. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:532-9.
20. Hajare ST, Bekele G. Effect of probiotic strain Lactobacillus acidophilus (LBK-3) on fecal residual lactase activity in undernourished children below 10 years. J Immunoassay Immunochem 2017;38:620-628.
21. Gutierrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galavis A et al. Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. Medicine 2017;96:1-9.
22. Gutierrez-Castrellón P, López-Velázquez G, Díaz-García L et al. Diarrhea in preschool children and Lactobacillus reuteri: A randomized controlled trial. Pediatrics 2014;133:e904-9.
23. Jones AM, Kuljper EJ, Wilcox MH. Clostridium difficile: A European perspective. J Infect 2013;66:115-28.
24. Khalaf N, Crews J, Du Pont H et al. Clostridium difficile: An emerging pathogen in children. Discov Med 2012;14:105-113.
25. Benninga MA, Faure C, Hyman PE et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. Gastroenterology 2016;150:1443-1455.
26. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. Gastroenterology 2016;150:1456-1468.
27. World Health Statistics 2011. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. p12-23.

28. Collins S, Dent N, Binns P et al. Management of severe acute malnutrition in children. Lancet 2006;368:1992-2000.
29. Kerac M, Bunn J, Seal A et al. Probiotics and prebiotics for severe acute malnutrition (PRONUT study): A double-blind efficacy randomized controlled trial in Malawi. Lancet 2009;374:136-44.
30. Mohammad M, Molloy A, Scott J et al. Plasma cobalamin and folate and their metabolic markers methylmalonic acid and total homocysteine among Egyptian children before and after nutritional supplementation with the probiotic bacteria Lactobacillus acidophilus in yoghurt matrix. Int J Food Sci Nutr 2006;57:470-480.
31. Herbert V, Drivas G, Manusselis C et al. Are colon bacteria a major source of cobalamin analogues in human tissues? 24-h human stool contains only about 5 ug of cobalamin but about 100 ug of apparent analogues (and 200 ug) folate. Trans Assoc Am Phys 1984;97:161-171.
32. Onubi O, Poobalan A, Dineen B et al. Effects of probiotics on child growth: A systematic review. J Health Populi Nutr 2015;34:8
33. Probiotic Market Size, Share & Trends Analysis Report By Application (Food & Beverages, Dietary Supplements, Animal Feed), By End-use, By Region, And Segment Forecast, 2014-2024. Market Research Report, Feb 2018, Grand View Research, Inc. Report ID: 978-1-68038-093-4.
34. Tulshiram S, Bekele G. Effect of probiotic strain Lactobacillus acidophilus (LBKV-3) on fecal residual lactase activity in undernourished children below 10 years. J Immunoassay Immunochem. 2017;38:620-628.
35. World Health Statistics 2016, Monitoring health for the Sustainable Development Goals. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data pp. 86-88.
36. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K et al. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: Follow up study from birth to 10 years. Int J Obes 2010;34:1531-1537.
37. Safavi M, Farajian S, Kelishadi R et al. The effects of symbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: A randomized triple-masked controlled trial. Int J Food Sci Nutr 2013;64:687-693.
38. Mccarthy A, Hughes R, Tilling K et al. Birth weight; posnatal, infant, and childhood growth; and obesity in young adulthood: Evidence from Barry Caerphilly Growth Study. Am J Clin Nutr 2007;86:907-913.
39. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S et al. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. Pediatrics 2002;109:194-199.
40. Bäckhed F, Manchester J, Semenkovich C et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:979-984.
41. Collado M, Isolauri E, Laitinen K et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. Am J Clin Nutr 2008;88:894-899.
42. Mackie R, Sghir A, Gaskins H. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr 1999;69:1035-1045.
43. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S et al. Breast milk: A source of bifidobacteria for infant gut development and maduration? Neonatology 2007;92:64-66.

AUTOEVALUACIÓN

1. La vida en la tierra inició hace aproximadamente 4,500 millones de años, durante los primeros 2,000 a 3,000 millones de años, después del inicio de la vida, únicamente existieron:
   a. Archeas y bacterias
   b. Líquenes
   c. Hidras y bacterias
   d. Dinosaurios
   e. Organismos eucariotas

2. Los primeros 1,000 días en la vida del ser humano se refiere a:
   a. Desde el nacimiento y hasta los primeros 3 años de vida de un ser humano
   b. Desde el momento de la concepción hasta los primeros 2 años de vida de un ser humano
   c. Sesenta días antes de la concepción y hasta los primeros 2 años de vida de un ser humano
   d. Desde que los individuos son concientes de su existencia y hasta por 3 años siguientes
   e. Desde el último trimestre del embarazo hasta los primeros 3 años de vida

3. Para el manejo de diarrea aguda infecciosa, se ha demostrado que los probióticos reducen el tiempo de la enfermedad en:
   a. 5 días
   b. 4 días
   c. 3 días
   d. 2 días
   e. 1 día

4. ¿Cuál probiótico tiene una fuerte evidencia para ser recomendado en cólico infantil?
   a. Saccharomyces boulardii
   b. Bacilus clausii
   c. B. Longum
   d. L. reuteri
   e. L. plantarum

Grandes cambios en la exploración del intestino delgado ¿Cápsula o enteroscopía?

Dr. Luis Eduardo Zamora Nava

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

PUNTOS CLAVE

- En la actualidad, la exploración endoscópica del intestino delgado es posible gracias al desarrollo de las técnicas endoscópicas.
- La endoscopía del intestino delgado hace referencia a cualquier tipo de exploración endoluminal que incluye a la videocápsula (VCE), enteroscopía de empuje, enteroscopía asistida por dispositivo (EAD) y enteroscopía transoperatoria.
- La VCE actualmente se considera el primer método a utilizar para evaluar la patología de intestino delgado.
- La VCE tiene las ventajas de ser una técnica poco invasiva y con mínimos efectos adversos, consiguiendo exploraciones completas del intestino delgado en más de 80% de los casos.
- La EAD permite la evaluación, diagnóstico y realización de procedimientos terapéuticos en las patologías de intestino delgado.

INTRODUCCIÓN

El intestino delgado (ID) tiene una longitud de 4 a 7 metros y representa aproximadamente 90% del tracto gastrointestinal. Por lo anterior, una gran variedad de enfermedades puede estar asociada con lesiones a nivel del ID, sin embargo, hasta hace algunos años, su evaluación constituía un reto diagnóstico debido a su longitud, movilidad y tortuosidad, así como también a la ausencia de adecuadas herramientas diagnósticas (1, 2).

El abordaje diagnóstico y terapéutico de la patología del ID fue hasta hace algunos años difícil debido a su longitud, movilidad, tortuosidad, accesibilidad limitada y adecuadas herramientas disponibles para su estudio. Por lo anterior, el ID fue conocido durante varios años como la "caja negra" o "continente oscuro" de la gastroenterología.

En las últimas dos décadas, la evaluación del ID tuvo un cambio radical debido al desarrollo de las técnicas endoluminales como la videocápsula (2000) y la enteroscopía asistida por dispositivo (2001), las cuales permitieron la exploración diagnóstica e implementación de procedimientos terapéuticos en el ID. La endoscopía del ID hace referencia a cualquier tipo de exploración endoluminal que engloba principalmente a la VCE y a la EAD (3, 4).

La VCE es un método no invasivo que permite la visualización del tracto gastrointestinal, considerándose actualmente uno de los principales métodos diagnósticos para la evaluación del ID, ya que identifica y localiza patologías, mientras que la EAD permite, además de la evaluación diagnóstica, la realización de intervenciones terapéuticas (5, 6).

La endoscopía del ID incluye a la videocápsula, enteroscopía transoperatoria, enteroscopía de empuje, enteroscopía asistida por dispositivo (balón y sobretubo en espiral) (7).

Actualmente, se cuenta con varias opciones radiológicas, quirúrgicas y endoscópicas para la evaluación del ID, cada una de ellas con ventajas y desventajas, por lo que hay que considerarlas como técnicas complementarias y no excluyentes.

VIDEOCÁPSULA

Es una técnica no invasiva que inicialmente fue desarrollada para la exploración del ID, en la actualidad, se aplica a otros segmentos del tracto gastrointestinal como el esófago, estómago, duodeno y colon (8, 9).
Hoy en día existen cinco diferentes dispositivos de VCE alrededor del mundo, en términos generales tienen componentes similares: cápsula de plástico desechable, sistema de captura de imágenes mediante semiconductores de óxido metálico, o bien, por medio de un dispositivo de carga acoplada de

alta resolución (CMOS y CCD, por sus siglas en inglés), sistema de lentes, fuente de luz mediante diodo (LED, por sus siglas en inglés), baterías internas de óxido de plata (10-12).

Existen diferencias entre los distintos tipos de VCE en relación con el número de cámaras, captura de imágenes por segundo, duración de la batería, campo de visión, número de fuentes de luz, así como método de transferencia de las imágenes almacenadas.

El sistema de VCE consiste en 3 elementos principales:

1. ***Cápsula, Pill Cam SB,*** de la cual actualmente existe la tercera generación que tiene una resolución mayor, rango variable de cuadros por segundo que se puede incrementar a 6 cuadros por segundo cuando se mueve rápidamente o disminuir a dos cuadros por segundo cuando se mueve con lentitud, mide 11 x 26 mm y cuenta con batería para 12 horas. ***EndoCapsule*** 10 tiene características similares a la SB, pero cuenta con un sensor de imagen CCD, mide 11 x 26 mm y cuenta con batería para 18 horas. ***MiroCam*** cuenta con un sistema de transmisión de imágenes mediante la propagación de campos eléctricos utilizando el cuerpo del paciente como medio conductivo para transmitir las imágenes, mide 10.8 x 24.5 mm, puede obtener 3 cuadros por segundo. ***OMOM*** mide 25.4 x 11 mm, 2 cuadros por segundo, y ***CapsoCam*** mide 11 x 31 mm, cuenta con 4 cámaras que dan una visión de 3600 con un rango de cuadros por segundo variable de hasta 20 cuadros por segundo (5 cuadros por cámara), batería de 15 horas (13).

2. Grabador de información conectado a un sensor fuera del paciente.

3. ***Computadora con un software para visualización y análisis de la información grabada.***

Se obtienen más de 50,000 imágenes cuya visualización toma un promedio de una hora (8).

Se puede realizar en pacientes hospitalizados o ambulatorios, la VCE puede ser administrada mediante la ingestión activa por el paciente o se puede colocar directamente en el duodeno mediante la utilización de un dispositivo liberador durante una esófago-gastroduodenoscopía en pacientes con trastornos de la deglución o del vaciamiento gástrico (diabéticos, geriátricos, hospitalizados) (6, 8).

Debido a la similitud en su rendimiento diagnóstico en la evaluación de la patología del intestino, la CE y la EAD se consideran estudios complementarios, si bien la CE es un estudio mínimamente invasivo y bien tolerado, su capacidad diagnóstica puede disminuir ante la presencia de lesiones localizadas en las porciones proximales del intestino delgado (duodeno y yeyuno proximal), presencia de divertículos y cambios anatómicos postquirúrgicos (especialmente en el segmento intestinal excluido) (14).

En términos generales, en los diversos estudios se ha reportado rendimiento diagnóstico equiparable al comparar la VCE con la EDB (81.6 vs. 69.9%) para todos los hallazgos (lesiones vasculares, inflamatorias y neoplásicas) (15).

En la actualidad, el papel de la VCE en la evaluación de la patología del ID se ha apoyado en una gran cantidad de estudios, encontrándose la mayoría de la evidencia en los casos de hemorragia de intestino delgado en los que se ha demostrado un rendimiento diagnóstico de hasta 90% cuando se realiza en los primeros 15 días del evento de hemorragia y se reduce hasta 34% si se realiza posterior a 15 días (16).

La VCE se ha posicionado como el estudio diagnóstico inicial en el abordaje de pacientes con hemorragia de intestino delgado, ya que la presencia de un estudio de VCE negativo se asocia a una tasa de recurrencia de hemorragia de 0.19 (IC 95% 0.14-0.25; P<0.0001) y una RM de recurrencia de hemorragia de 0.59 (IC 95% 0.37-0.95; P<0.001). Por lo que en pacientes con HID y CE negativa, la evaluación diagnóstica puede diferirse hasta que se presente un nuevo evento de hemorragia (17). Se ha reportado que en pacientes con HID la VCE identifica adecuadamente a aquellos sujetos que se benefician de la realización de EAD debido a su sensibilidad y VPN de 100%. En diversos estudios se ha reportado que la VCE no pasa por alto hallazgos relevantes y evita la realización de estudios de EDB innecesarios hasta en 60% de los pacientes (18).

El empleo de EAD posterior a una VCE positiva se ha visto que puede modificar e incluso mejorar el rendimiento diagnóstico hasta en 20%, además de permitir seleccionar la ruta de inserción, anticipar el empleo de procedimientos terapéuticos (>50%), reducir el porcentaje de resangrado posterior a EAD (hasta 80%) y disminuir los requerimientos transfusionales durante el seguimiento (57% antes de EDB vs. 17% posterior a EDB, P= 0.001) (19).

Un metaanálisis reportó el rendimiento diagnóstico de la CE y EDB en enfermedades del intestino delgado (60% y 57%, respectivamente). Ambas técnicas tienen un rendimiento diagnóstico similar en enfermedades del intestino delgado, incluida la HOO, por lo que se sugiere el empleo de CE como examen diagnóstico inicial y reservar la EDB a pacientes con hallazgos positivos en la CE que requieran biopsia o intervención terapéutica.

ENTEROSCOPÍA

Históricamente, el desarrollo de la enteroscopía del intestino delgado inició casi simultáneamente con la colonoscopía. Después, la enteroscopía de empuje se convirtió en el método más utilizado (16).

En 2001 se introdujo la EDB por Yamamoto. Hoy en día, la VCE y EAD han revolucionado el diagnóstico y tratamiento de las patologías del intestino delgado (1).

Figura 1

INDICACIONES VCE	
Hemorragia de intestino delgado	Manifiesto, con hallazgos negativos en panendoscopia y colonoscopia
	Oculto, pacientes con anemia por deficinecia de hierro sin explicación
Enfermedad Crohn	Pacientes con clínica de Crohn e ileoscopia y estudios de imagen negativos
	Pacientes con Crohn y datos clínicos no explicados por hallazgos en estudios de imagen y endoscópicos
Enfermedad Celíaca	Pacientes con enfermedad Celíaca y síntomas no explicados a pesar de tratamiento (enfermedad refractaria para búsqueda de complicaciones)
Poliposis	Pacientes con síndromes polipósicos que requieren evaluación de intestino delgado (Peutz-Jeghers, poliposis adenomatoa familiar)
Tumores	Pacientes en los que se sospechan tumores
Dolor abdominal	Pacientes con dolor de etiología no clara

Figura 2

INDICACIONES EAD
Hemorragia de intestino delgado oculto y manifiesto
Evaluación, toma de biopsia y colocación de tatuaje en neoplasias de intestino delgado
Evaluación y tratamiento de lesiones detectadas en VCE o estudios de imagen (TAC, RM)
Evaluación de pacientes con enfermedad celíaca refractaria a tratamiento
Evaluación de pacientes con enfermedad de Crohn en intestino delgado
Evaluación de pacientes con anatomía modificada
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pacientes con anatomía modificada
Procedimientos terapéuticos en intestino delgado (polipectomía, extracción de cuerpo extraño, dilataciones, colocación de endoprótesis y sonda de yeyunostomía)

Al comparar la enteroscopía de doble balón (EDB) con balón único (EMB) se encontró que el porcentaje de realización de enteroscopía completa fue de 57% y 0%, respectivamente (20), sin embargo, no hubo diferencia significativa en cuanto al rendimiento diagnóstico (RR 1.08, IC 95% 0.89-1.32; P= 0.42), rendimiento terapéutico (RR 1.11, IC 95% 0.90-1.37; P= 0.33), tasa de enteroscopía completa (RR 1.73, IC 95% 0.86-3.48; P= 0.12), así como en efectos adversos (RR 1.41, IC 95% 0.32-6.3; P= 0.65) (21).

La comparación entre la EDB con la enteroscopía y la espiral (SE) demostró que el porcentaje de enteroscopías completas con EDB fue significativamente mayor al de la SE (92% vs 8%; P= 0.002), sin embargo, esta ganancia es acompañada de un mayor tiempo de exploración. El rendimiento diagnóstico y terapéutico de ambas técnicas no fue significativamente diferente (22).

Enteroscopia de empuje (EE). La EE se realiza mediante endoscopios flexibles de 200 a 250 cm de longitud generalmente asociados con un sobretubo para evitar la formación de asa a nivel de la cámara gástrica. La principal ventaja de esta técnica es la relativa facilidad y rapidez del procedimiento, además de no requerir un endoscopio específico o dispositivos especiales, cuenta con limitación en la profundidad de inserción (profundidad máxima 130-150 cm de yeyuno proximal) debido a la formación de asa, mientras que su empleo para la evaluación del tracto digestivo inferior no es realizada con frecuencia debido a que la profundidad de inserción comparada a la obtenida mediante la ileoscopía con colonoscopio convencional son equivalentes (23).

Enteroscopía asistida con balón. La enteroscopía asistida con balón (mono y doble balón) ha sido uno de los principales desarrollos de las técnicas endoscópicas, ya que ha contribuido a una mejor visualización, evaluación, diagnóstico y tratamiento de patologías de intestino delgado puesto que permite la realización de intervenciones endoscópicas como la cauterización de lesiones vasculares, polipectomía, colocación de endoprótesis y extracción de cuerpos extraños.

El enteroscopio de doble balón (EDB) se introdujo en 2001 por Yamamoto et al. y es la técnica de EAD más utilizada y estudiada (5), consiste en utilizar un videoendoscopio de alta resolución con una longitud de 200 cm asociado a un sobretubo de poliuretano, así como dos globos de látex, uno para la punta del endoscopio y otro para el sobretubo, los cuales se inflan y desinflan de forma secuencial, alternando con movimientos de empuje y rectificación mediante los cuales el intestino se va plegando sobre el sobretubo permitiéndose así la realización de intubaciones mayores a la longitud del endoscopio, este procedimiento comúnmente es realizado por dos personas: el operador que controla el endoscopio y el asistente que sostiene y controla el sobretubo, aunque hay métodos descritos para su realización con un operador (7).

El EDB permite una inserción en promedio de 253 cm (120-450 cm) para la vía anterógrada y 107 cm (10-250 cm) para la vía retrógrada (16, 24).

Al igual que el EDB, el enteroscopio de monobalón (EMB) es un videoendoscopio de alta resolución de 200 cm de longitud acoplado a un sobretubo que cuenta con un balón de silicón (por lo que se recomienda en pacientes con alergia al látex) acoplado al sobretubo, no obstante, la profundidad de la intubación no varía considerablemente a la obtenida con el EDB (24, 25).

En términos generales, el rendimiento diagnóstico entre el EDB y EMB son similares.

Dentro de los efectos adversos asociados a la enteroscopía asistida con balón se incluye perforación, sangrado, neumonía por aspiración, infección y daño de la mucosa, se ha descrito el desarrollo de pancreatitis aguda como evento adverso único asociado a la EAB (16).

Enteroscopía asistida con sobretubo en espiral. Es una técnica desarrollada como una alternativa a la enteroscopía asistida con balón para la evaluación anterógrada del intestino delgado, buscando una técnica que fuera más sencilla y rápida para la evaluación del intestino delgado. La diferencia entre este tipo de enteroscopía y la asistida por balón radica en el dispositivo asociado, el cual consiste en un sobretubo en espiral que puede ser acoplado con cualquiera de los enteroscopios delgados de Olympus y Fujinon. La principal ventaja del enteroscopio asistido con sobretubo en espiral es la disminución en los tiempos de exploración, así como la mayor facilidad de manipulación, y no obstante que la profundidad de la intubación es mayor con la enteroscopía asistida por balón, no hay diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento diagnóstico entre estas dos técnicas (5, 25, 26).

REFERENCIAS

1. Dye CE, Gaffney RR, Dykes TM, Moyer MT. Endoscopic and radiographic evaluation of the small bowel in 2012. Am J Med 2012;125:1228.e1-.e12.
2. Enns RA, Hookey L, Armstrong D et al. Clinical Practice Guidelines for the use of video capsule endoscopy. Gastroenterology 2017;152:497-514.
3. Gurudu SR, Bruining DH, Acosta RD et al. The role of endoscopy in the management of suspected small-bowel bleeding. Gastrointest Endosc 2017;85:22-31.
4. Pennazio M, Spada C, Eliakim R et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2015;47:352-76.
5. Khashab MA, Pasha SF, Muthusamy VR et al. The role of deep enteroscopy in the management of small-bowel disorders. Gastrointest Endosc 2015;82:600-7.
6. Bartel MJ, Stark ME, Lukens FJ. Clinical review of small-bowel endoscopic imaging. Gastroenterol Hepatol 2014;10:718-26.
7. May A. Double-Balloon enteroscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am 2017;27:113-22.
8. Cooley DM, Walker AJ, Gopal DV. From capsule endoscopy to balloon-assisted deep enteroscopy: Exploring small-Bowel endoscopic imaging. Gastroenterol Hepatol 2015;11:143-54.
9. Rey JF. The future of capsule endoscopy. Keio J Med. 2013;62:41-6.
10. Wang A, Banerjee S, Barth BA et al. Wireless capsule endoscopy. Gastrointest Endosc 2013;78:805-15.
11. Scallan R. State of the art inside view, the camera pill. Technol Health Care. 2016;24:471-81.
12. Eliakim R. Where do I see minimally invasive endoscopy in 2020: clock is ticking. Ann Transl Med 2017;5:202.
13. Barkin JA, Barkin JS. Video capsule endoscopy: Technology, reading, and troubleshooting. Gastrointest Endosc Clin N Am 2017;27:15-27.
14. Arakawa D, Ohmiya N, Nakamura M et al. Outcome after enteroscopy for patients with obscure GI bleeding: Diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and videocapsule endoscopy. Gastrointestinal endoscopy 2009;69:866-74.
15. Perez-Cuadrado-Robles E, Esteban-Delgado P, Martinez-Andres B et al. [Diagnosis agreement between capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding at a referral center]. Rev Esp Enferm Dig 2015;107:495-500.
16. Yamamoto H, Ogata H, Matsumoto T et al. Clinical practice guideline for enteroscopy. Dig Endosc 2017;29:519-46.
17. Yung DE, Koulaouzidis A, Avni T et al. Clinical outcomes of negative small-bowel capsule endoscopy for small-bowel bleeding: A systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2017;85:305-17.e2.
18. Maeda Y, Moribata K, Deguchi H et al. Video capsule endoscopy as the initial examination for overt obscure gastrointestinal bleeding can efficiently identify patients who require double-balloon enteroscopy. BMC Gastroenterology 2015;15:132.
19. Pasha SF, Leighton JA, Das A et al. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: A meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:671-6.
20. Takano N, Yamada A, Watabe H et al. Single-balloon versus double-balloon endoscopy for achieving total enteroscopy: A randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc 2011;73:734-9.
21. Lipka S, Rabbanifard R, Kumar A, Brady P. Single versus double balloon enteroscopy for small bowel diagnostics: A systematic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2015;49:177-84.
22. Messer I, May A, Manner H, Ell C. Prospective, randomized, single-center trial comparing double-balloon enteroscopy and spiral enteroscopy in patients with suspected small-bowel disorders. Gastroint Endosc 2013;77:241-9.
23. Belaiche J, Van Kemseke C, Louis E. Use of the enteroscope for colo-ileoscopy: Low yield in unexplained lower gastrointestinal bleeding. Endoscopy 1999;31:298-301.
24. Domagk D, Mensink P, Aktas H et al. Single- vs. double-balloon enteroscopy in small-bowel diagnostics: A randomized multicenter trial. Endoscopy 2011;43:472-6.

25. Chauhan SS, Manfredi MA, Abu Dayyeh BK et al. Enteroscopy. Gastrointest Endosc 2015;82:975-90.
26. Jeon SR, Kim JO. Deep enteroscopy: Which technique will survive? Clin Endosc 2013;46:480-5.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los métodos endoluminales que nos permiten evaluar prácticamente en la totalidad del intestino delgado?
   a. Estudios de gabinete (enteroRM y enteroTC)
   b. Estudios de gabinete y endoscópicos
   c. Videocápsula y enteroscopía asistida por dispositivo
   d. Videocápsula y enteroscopía de empuje
   e. Enteroscopía asistida por dispositivo y estudios de gabinete (enteroRM y enteroTC)

2. En caso de sospecha de hemorragia de intestino delgado, ¿cuál es considerado el primer método diagnóstico para emplear en estos casos?
   a. Videocápsula
   b. Enteroscopía de empuje
   c. Enteroscopía asistida por dispositivo
   d. EnteroTC y angiografía
   e. Gammarama

3. El siguiente enunciado es cierto en relación con la VCE:
   a. Los diferentes tipos de VCE disponibles en el mercado varían en su rendimiento diagnóstico y capacidad para detectar lesiones, siendo mejores aquellas que emplean el sistema de radiofrecuencia
   b. El rendimiento diagnóstico de la VCE es mejor a mayor proximidad de las lesiones, así como en pacientes en los que se quiere explorar el asa intestinal excluida en casos de anatomía modificada
   c. En casos de sospecha de hemorragia de ID, el rendimiento diagnóstico es similar al de la enteroscopía de empuje, sin embargo, debido a que es un procedimiento con mínimas complicaciones, se recomienda como estudio diagnóstico inicial
   d. En caso de sospecha de hemorragia de intestino delgado, el rendimiento diagnóstico es mayor si se ingiere dentro de las primeras 2 semanas del evento, así como en casos de hemorragia manifiesta

4. El siguiente enunciado es correcto en relación con la EAD
   a. La EAD variedad monobalón es considerada el estándar de oro en la exploración endoscópica del ID
   b. No obstante las diferencias en tiempo de estudio y profundidad de intubación, el rendimiento diagnóstico de los diversos tipos de EAD muestra resultados similares y su uso queda determinado de acuerdo con la experiencia que se tenga en cada técnica endoscópica
   c. Las complicaciones asociadas a EAD, así como la profundidad de inserción son similares a las de la enteroscopía de empuje, por lo que esta última se emplea como primera herramienta diagnóstica en casos de hemorragia de ID en donde se sospeche origen en los segmentos proximales
   d. Debido a los rendimientos diagnósticos similares de la EAD y VCE, la EAD por su capacidad terapéutica es preferida como procedimiento inicial en casos de hemorragia de ID manifiesto, ya que es costo-efectiva y se asocia a mejores desenlaces

La imagenología moderna en el diagnóstico de las enfermedades intestinales

Dr. Miguel Stoopen, Dra. Véronique Barois, Dra. Julieta Galicia

Departamento de Radiología e Imagen
C.T. Scanner Lomas Altas
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico por imagen de las enfermedades intestinales ha progresado con el desarrollo de la imagenología moderna desde la radiografía con bario hasta la enterografía por tomografía computada o por resonancia magnética.
- Tanto la tomografía computada como la resonancia permiten examinar todos los órganos de la cavidad abdominal, además del intestino: el retroperitoneo, la pared abdominal y las estructuras óseas y musculares de la pared dorsal.
- Avances en los métodos de exploración y más recientemente en la tecnología de los equipos (ecorrealzadores y elastografía) aportan nuevas posibilidades en la exploración de las enfermedades intestinales por medio del ultrasonido.
- La adecuada obtención de imágenes por estos métodos requiere de la aplicación de protocolos específicos para la preparación del paciente y para la obtención de imágenes, además del entrenamiento y juicio del radiólogo.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico por imagen de las enfermedades intestinales estuvo centrado hasta fines del siglo pasado en la radiografía del intestino delgado con bario, comúnmente llamado en México "tránsito intestinal", que si bien permitía reconocer diversas patologías, tenía dos grandes limitaciones: a) opacificar únicamente la luz intestinal mostrando en forma indirecta los cambios del contorno de la columna de bario producidas por las alteraciones de la mucosa, y b) la lentitud de la exploración que en promedio duraba 2 a 3 horas, pero podía prolongarse mucho más, con protocolos en los que la vigilancia del radiólogo era escasa o nula. No eran visibles la pared intestinal ni los órganos y espacios extraintestinales.

El desarrollo de radiología moderna del intestino, llamada genéricamente "enterografía", que se realiza por medio de tomografía computada (TC), vino aparejada al desarrollo de tomógrafos rápidos, inicialmente helicoidales, que fueron seguidos por los actuales llamados multidetectores, o multicorte, que tienen una gran resolución temporal, siendo capaces de examinar el abdomen completo en pocos segundos, evitando los artefactos por peristaltismo y permitiendo revisar en conjunto todas las asas intestinales.

En el caso de la resonancia magnética (RM), el progreso se ha debido también al desarrollo de secuencias rápidas, capaces de examinar el abdomen en pocos minutos, y si bien no abolen por completo el movimiento intestinal, éste puede minimizarse con fármacos que lo reducen (butilhioscina o glucagon), teniendo además dos grandes ventajas: la ausencia de radiación ionizante y una mayor resolución de contraste que permite distinguir la textura de las capas de la pared intestinal.

Ambas técnicas permiten, además del intestino, examinar todos los órganos de la cavidad abdominal, el retroperitoneo, la pared abdominal y las estructuras óseas y musculares de la pared dorsal. Por otra parte, durante muchos años se pensó, y aún piensan algunos, que es imposible examinar el intestino con ultrasonido (US) por la presencia de gas y de materia fecal que impiden el paso del sonido y producen muchos artificios.

Los avances en los métodos de exploración y más recientemente en la tecnología de los equipos (ecorrealzadores y elastografía) aportan nuevas posibilidades en la exploración de las enfermedades intestinales por medio del ultrasonido.

Las tres técnicas pueden hoy beneficiarse en forma complementaria con la inyección de diversos pro-

ductos de contraste endovenoso, éstos son: contrastes yodados en TC, gadolinio en la RM y contrastes ecorrealzadores en US (disponibles en México desde enero de 2018). Con ellos es posible investigar la vascularidad de las lesiones y deben ser utilizados cuando el radiólogo espera obtener información diagnóstica complementaria.

El propósito de este capítulo es describir, en forma sucinta, la forma de preparar al paciente para el estudio, la técnica del examen e ilustrar algunos ejemplos de patología.

ENTEROGRAFÍA

¿Cómo se prepara al paciente para una enterografía? Tanto la enterografía por TC (entero-TC), como la enterografía por RM (entero-RM), requieren el llenado del intestino con abundante líquido para distender todas las asas. Esto se puede obtener inyectando agua a través de una sonda en el yeyuno, técnica poco utilizada en la clínica, prefiriéndose en la práctica diaria utilizar la preparación por vía oral, haciéndole ingerir al paciente el líquido en la forma que describiremos más adelante para cada técnica.

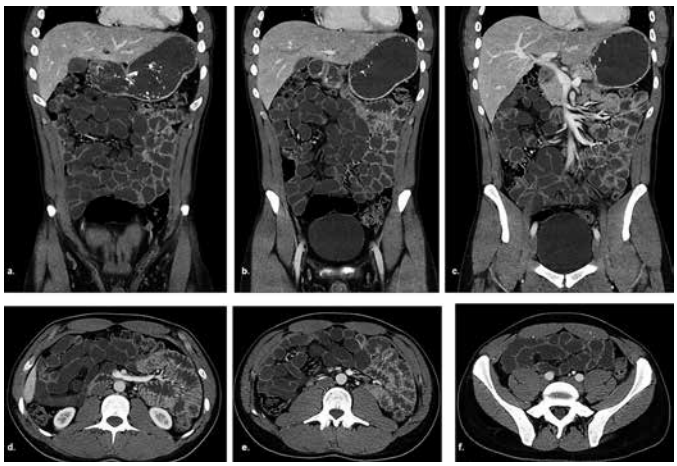
Enterografía por tomografía computada: protocolo de la enterografía por TC. El paciente recibirá instrucciones previas para suspender la ingestión de sólidos las 4-6 horas anteriores a su cita, pudiendo beber agua a discreción para mantenerse hidratado. El punto mandatorio de la preparación consiste en la distensión previa del intestino delgado por medio de la ingesta oral de líquidos que se lleva a cabo a su llegada al departamento de imagen. Para enterografía-TC utilizamos contraste oral neutro o de baja densidad. Utilizar únicamente agua como medio de contraste resulta en una distensión inadecuada, ya que se reabsorbe rápidamente; por lo que se utilizan soluciones con sorbitol líquido al 70% como agente hiperosmótico. La solución se prepara al aforar 25 ml de sorbitol a 1000 ml de agua. Para el estudio se deben preparar 2000 ml de esta solución y dividirlos en botes de 250 ml para que el paciente los ingiera en la siguiente forma (tabla 1).

Tabla 1

SECUENCIA PARA LA ADMINISTRACIÓN DEL CONTRASTE ORAL EN LA ENTEROGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA
1 bote 75 minutos antes del estudio (ingerirlo en 25 minutos)
1 bote 50 minutos antes del estudio (ingerirlo en 25 minutos)
1 bote 25 minutos antes del estudio (ingerirlo en 15 minutos)
1 bote 10 minutos antes del estudio (ingerirlo en 10 minutos)

La adquisición de imágenes del abdomen y la pelvis se hace en dos fases: una antes y otra después de la inyección de contraste endovenoso no iónico durante la fase endovenosa, 50 segundos después de la inyección del contraste (figura 1). La inyección de butilhioscina o glucagón para reducir la peristalsis es optativa para el radiólogo (1).

Figura 1
Entero-CT normal. En cortes coronales (a, b y c) y axiales (d, e y f), en donde se demuestran los diferentes segmentos del intestino delgado con adecuada distensión. La pared normal es uniformemente delgada. Existe opacificación de las estructuras vasculares consecutiva a la inyección de contraste yodado



Enterografía por resonancia magnética: protocolo de la enterografía por RM. Se requiere ayuno de 4 a 6 horas. Al igual que en la enterografía-TC, en la enterografía-RM es crucial la distensión de las asas de intestino delgado; sin embargo, en este estudio se utiliza una solución de 25 ml de sorbitol líquido al 70% aforado en 1000 ml de jugo de piña, el cual funciona como un medio de contraste negativo debido al contenido de sustancias magnéticas (manganeso), las cuales inducen homogeneidades locales del campo, lo que resulta en acortamiento de los tiempos de relajación en T1 y T2. El paciente debe ingerir 2000 ml de esta solución dividida y administrada de la misma forma que en la enterografía por tomografía computada. También es recomendable administrar glucagón justo antes de iniciar el estudio o hacer una fase sin fármaco para estudiar la dinámica intestinal y una después de inyectar glucagón. Como medio de contraste endovenoso se utiliza gadolinio a dosis de 0.1 a 0.2 mmol/kg con un retardo de adquisición de 40 a 80 segundos (2).

La adquisición de las imágenes incluye cortes axiales y coronales en T1 y T2, secuencias de alta resolución ultra rápidas como true FISP y HASTE con y sin supresión grasa, imágenes T1 en 3D eco de gradiente con supresión grasa del abdomen y la pelvis antes y después del gadolinio y en ocasiones dependiendo de la indicación y los hallazgos, secuencias de difusión.

Selección de la técnica: ¿enterografía por TC o enterografía por RM? Tradicionalmente, se decía que la eficacia de la entero-TC y entero-RM eran similares. Esto ha sido contradicho por algunas publicaciones recientes cuyos resultados favorecen a la resonancia magnética (tabla 2) (1, 3). La práctica clínica y la experiencia de numerosos autores muestra, sin embargo, que ante estas dos técnicas muy eficaces existe una serie de consideraciones que el clínico y el radiólogo deben hacer para seleccionar el estudio que resulte más útil para el diagnóstico y la decisión terapéutica en cada paciente (3, 4).

Tabla 2. Eficacia comparativa en enterografía-TC y enterografía-RM en 150 pacientes[3]

Estudio	SENSIBILIDAD %	ESPECIFICIDAD %	EFICACIA %
Enterografía-CT	75.9	94.8	88
Enterografía-RM	92.6	99.0	96.7

Las siguientes son recomendaciones generales establecidas en nuestro servicio:

Pacientes en quien debe preferirse entero-TC

- Cuadros clínicos agudos.
- Pacientes con dificultad para mantener apnea o inmovilidad prolongada.
- Adultos mayores (> de 35 años).
- Pacientes con hemorragia intestinal activa.
- Isquemia intestinal.
- Oclusión intestinal.
- Ausencia de equipo de RM.
- Alergia al gadolinio.
- Pacientes en quien debe preferirse entero-RM:
- Pacientes jóvenes (< 35 años).
- Adultos jóvenes que puedan requerir estadios de seguimiento (ej: Crohn, neoplasias, controles postoperatorios).
- Adultos jóvenes con enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias.
- Fístula perianal conocida o sepsis.
- Embarazo (RM simple, sin gadolinio).
- Alergia al yodo.
- Pacientes con estudios previos no concluyentes.

Enterografía en pediatría. El incremento mundial de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en niños y adolescentes ha hecho más frecuente el uso de estudios de enterografía por RM. La patología dominante en niños y adolescentes en occidente es la enfermedad de Crohn, que conlleva la necesidad de hacer estudios de seguimiento para evaluar grados de actividad en el curso del tiempo, sirviendo como marcador para seguir el resultado del tratamiento. Es obligación del médico y del radiólogo preservarlos de la radiación ionizante y utilizar preferentemente US o entero-RM (5). En los niños, como en los adultos, se estudiará la pared intestinal, el mesenterio adyacente, los espacios y órganos abominopélvicos, patologías como colitis ulcerosa y posible colangitis esclerosante, así como enfermedades no relacionadas con EII como son la poliposis (síndrome de Peutz Jeghers), neoplasias, obstrucción intestinal, causas de hemorragia y otras.

ULTRASONIDO INTESTINAL

Para sorpresa de muchos, en esta era de grandes desarrollos de la imagenología, el empleo juicioso del ultrasonido abdominal en manos entrenadas puede conducir a diagnósticos rápidos y precisos y, en ocasiones, a ser el estudio que determine la indicación de otra técnica como la TC o la resonancia magnética.

Protocolo para la exploración con US. Es mejor realizar el estudio en ayunas. El examen se puede iniciar con un transductor convexo de 3 a 5 MHz, haciendo un rastreo de todo el abdomen; al demostrar patología del sistema digestivo se debe explorar siempre en forma dirigida con un transductor lineal de alta resolución. La técnica de compresión graduada se emplea para desplazar el gas y disminuir la distancia entre el transductor y la zona a explorar: Las asas de intestino sanas se colapsan con esta maniobra y las que están engrosadas no cambian de calibre. Otra ventaja de la exploración ultrasonográfica es la de realizar una palpación clínica utilizando el transductor y en forma simultánea observar en tiempo real el área en la cual el paciente refiere molestias. El estudio del tubo digestivo puede ser deficiente en pacientes obesos por falta de penetración de la onda sonora o por la presencia de gas y materia fecal en el interior. Con transductores de alta resolución casi siempre es posible demostrar la pared anterior del intestino.

Actualmente, y sobre todo en niños, el US es muchas veces el estudio de diagnóstico inicial. La patología se demuestra al explorar en forma dirigida la región en la cual el paciente refiere dolor o la existencia de una masa, o bien, y frecuentemente durante un examen de abdomen de rutina, al rastrear en forma sistemática todo el abdomen. Los transductores modernos proporcionan imágenes de calidad que hacen posible delimitar las diferentes capas del tubo digestivo que corresponden a las capas histológicas y le confieren lo que se ha llamado la "firma del intestino". Algunas masas voluminosas se demuestran y describen con un patrón en "tiro al blanco" o con la imagen de "pseudoriñón" (6).

Anatomía normal. El tracto gastrointestinal es un tubo hueco formado por 5 capas concéntricas de diferente ecogenicidad que le dan un aspecto estratificado en US y que corresponden desde la luz hacia fuera a las siguientes capas: ***a)*** una línea fina hiperecóica de interfase entre la luz del intestino y la mucosa; ***b)*** una línea hipoecóica delgada producida por la parte profunda de la mucosa e incluye la *muscularis mucosa*; ***c)*** una línea hiperecóica de mayor espesor que representa la submucosa y la interfase entre la submucosa y la muscular; ***d)*** una línea hipoecóica que corresponde a la muscular; ***e)*** una línea hiperecóica fina que representa la serosa o adventicia y la interfase con la grasa subserosa. Dependiendo del segmento digestivo estudiado se pueden identificar todas o algunas de las capas.

El espesor de la pared varía de 5 mm en el antro gástrico cuando está contraído, a 1 o 2 mm en el intestino delgado y 3 mm en el colon y recto-sigmoides. Las asas de intestino pueden ser difíciles de individualizar por sobreposición, sin embargo, cuando están inflamadas se demuestran más fácilmente, pues se vuelven hipoecóicas y contrastan con la grasa ecogénica adyacente (6).

Enfermedad de Crohn. La finalidad principal de la imagen por US, TC o RM en la enfermedad de Crohn es evaluar la extensión de las lesiones, las complicaciones y diferenciar aquellas activas inflamatorias que son tributarias de un tratamiento médico, de las inactivas fibrosas que pueden caer en el ámbito de una indicación quirúrgica. La enfermedad de Crohn, involucra principalmente el íleon, pero puede afectar en forma segmentaria otras áreas del intestino delgado y del colon.

Las asas se encuentran engrosadas, rígidas con borramiento de las capas en procesos agudizados. Al estudio con Doppler color se observa aumento de la vascularidad de las paredes intestinales. Pueden detectarse complicaciones como plastrones, abscesos y estenosis con dilatación intestinal previa por obstrucciones de diverso grado.

La entero-TC y la entero-RM son hoy las técnicas de elección para definir la extensión de las lesiones, su actividad y la existencia de lesiones transmurales y complicaciones de importancia fundamental para guiar la terapéutica. La inflamación de la pared causa engrosamiento generalmente segmentario y asimétrico, asociado a otros signos como estratificación mural edema y ulceraciones. El borde mesentérico suele estar más afectado que el anti mesentérico y el aumento del flujo sanguíneo produce engrosamiento de los vasos arteriales conocido como "signo del peine" (figura 2). La hiperemia es un signo de inflamación activa, estableciéndose diversos criterios para evaluar su intensidad (figura 3). Otro signo frecuente son las zonas de estenosis que pueden tener componente de inflamación y fibrosis y cuando reducen la luz causan dilatación proximal de las asas permitiendo evaluar casos tributarios de cirugía (1, 4).

Figura 2
Hombre de 16 años con enfermedad de Crohn. Imágenes de enterografía-RM. a) Corte coronal FIESTA con saturación grasa que muestra dilatación de la vasa recta en el mesenterio, hallazgo referido como "signo del peine". b) Corte axial FIESTA a nivel de la fosa iliaca derecha en donde se observa engrosamiento circunferencial y segmentario de algunas asas de íleon distal (flecha blanca en b), este hallazgo se asocia a restricción del movimiento de las moléculas de agua en la pared de estas asas en la secuencia de difusión (flecha curva en c)

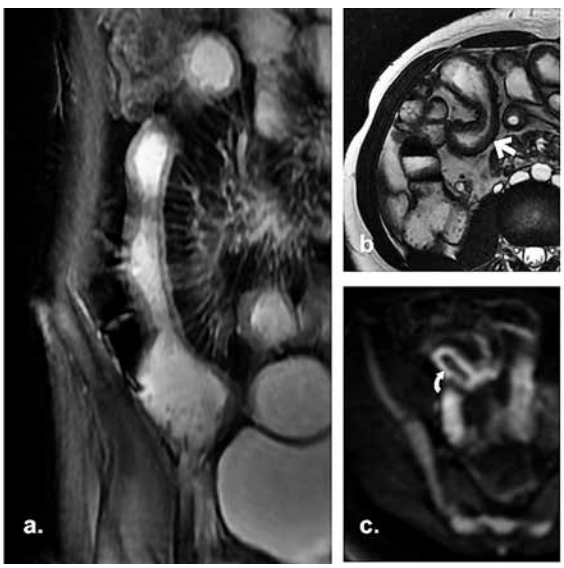


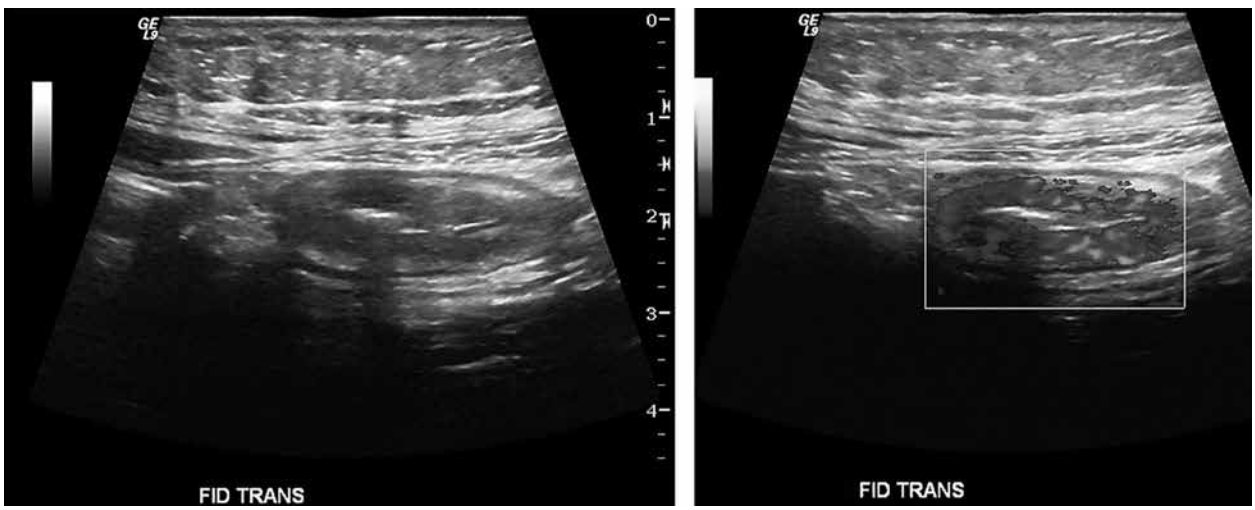
Figura 3
Íleo-transverso-anastomosis en un paciente de 58 años con resección previa del colon derecho y del íleon terminal por enfermedad de Crohn: la entero-TC a la izquierda (a), muestra con gran claridad el asa anastomosada, la boca anastomótica permeable y un engrosamiento de mucosa con notable hiperemia (flecha larga, recta) que representan actividad inflamatoria del Crohn. Compárese con la imagen del "tránsito intestinal" (b), que, si bien muestra una buena imagen morfológica del asa anatomosada e irregularidades de la pared (flecha curva), no muestra los cambios inflamatorios de la mucosa y por ende no permite tomar la decisión terapéutica

La enfermedad de Crohn puede tener periodos de actividad alternantes con periodos de remisión. La activación del proceso inflamatorio produce hiperemia de las asas y ésta es demostrable con Doppler (figura 4), y con el uso de eco-realzadores (disponibles en México desde enero de 2018). En los periodos de remisión o de inactividad, la hiperemia cede y se producen zonas de fibrosis, con estenosis de uno o varios segmentos y áreas de dilatación del asa que los precede.

Algunos estudios recientes informan que la elastografía por ultrasonido —similar a la que se emplea para estudiar la fibrosis del hígado— puede diferenciar las lesiones activas de las inactivas con el método "shear wave" (SWE), debido a que la fibrosis aumenta la dureza de las lesiones intestinales inactivas del Crohn (7, 8).

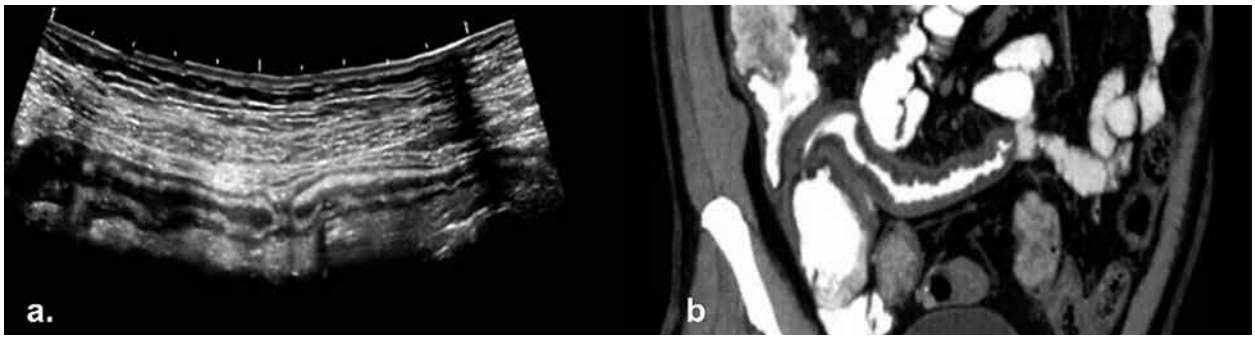
La coexistencia de inflamación mural y complicaciones penetrantes de la pared como fístulas y abscesos también sugieren Crohn, debiendo estar alerta de otras causas conocidas de complicaciones penetrantes como pueden ser: apendicitis, diverticulitis, tumor o tuberculosis, en los que estos métodos de imagen también son útiles.

Figura 4
Ultrasonido en tiempo real (a) que muestra el engrosamiento de la pared de un asa del íleon con notable hiperemia vista con el Doppler de potencia (b)



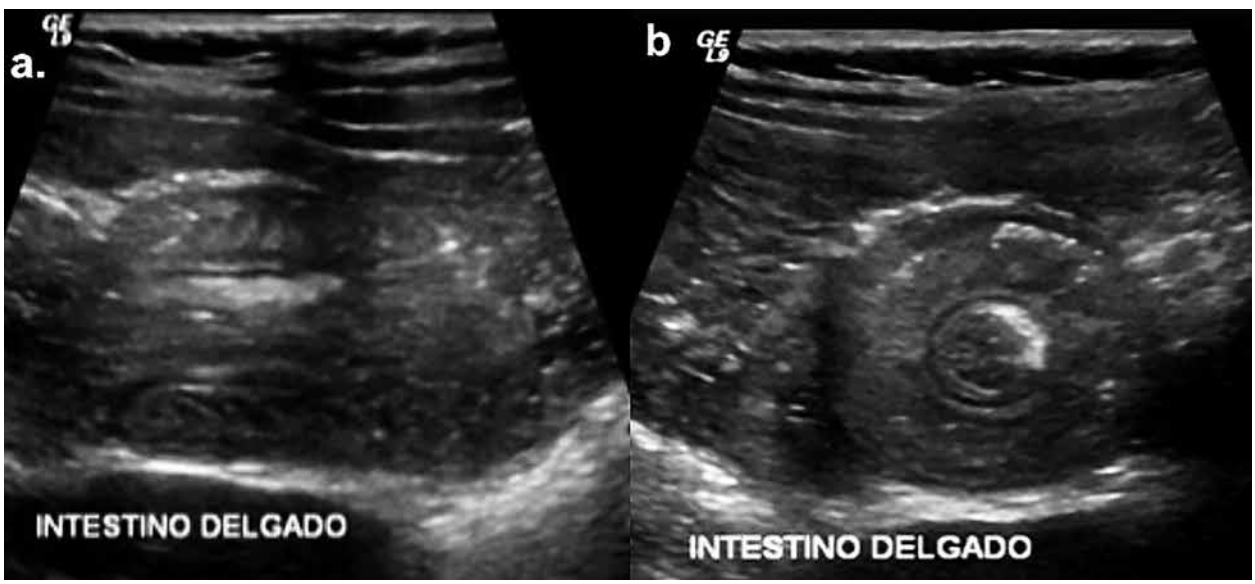
Procesos infecciosos del intestino delgado y colon. Las infecciones intestinales bacterianas o virales se acompañan de un contexto clínico que incluye diarrea, fiebre, dolor abdominal y náuseas. Por lo general, se localizan en el íleon terminal con aumento del espesor de la mucosa submucosa; la muscular no muestra cambios ecográficos y se demuestran a menudo adenomegalias mesentéricas. La tuberculosis intestinal involucra típicamente la región ileocecal causando múltiples zonas de estenosis por la presencia de engrosamiento concéntrico del íleon y se asocia con frecuencia a un íleo y a la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal. Algunas ileitis como la causada por salmonella pueden reconocerse en el intestino por engrosamiento de la pared del íleon (figura 5). Los pacientes tratados con antibióticos pueden desarrollar colitis pseudomembranosa debido a infección por ***Clostridium difficile,*** que puede causar edema y engrosamiento difuso de la pared de todo el colon.

Figura 5
Ileítis terminal por salmonella. a) El ultrasonido muestra engrosamiento de la mucosa del íleon terminal, con irregularidad del contorno probablemente por ulceraciones. La entero-TC (b), muestra al asa de íleon terminal, que en este caso se opacificó con bario en la luz, siendo muy evidente la pared intestinal gruesa e irregular. Los controles hechos dos y cuatro semanas después, mostraron disminución progresiva del engrosamiento de la pared hasta recuperar la morfología normal



Obstrucción intestinal. El US tiene la ventaja de ser un estudio dinámico, en tiempo real, que permite estudiar el peristaltismo: en procesos agudos, las asas se encuentran dilatadas y con movimientos peristálticos aumentados, "de lucha" y presencia de abundante líquido en las asas, el cual muestra movimientos de vaivén (6). Al rastrear un asa dilatada se puede, en algunas ocasiones, demostrar el sitio y la causa de la obstrucción que incluye intususcepción (figura 6), tumores o hernias.

Figura 6
Intususcepción en un niño de 7 años. Cuadro clínico de obstrucción intestinal, con dolor progresivo, intermitente, la imagen longitudinal de ultrasonido (a) muestra el aumento de grosor del intestino por la presencia de un asa deslizada en el interior de otra. La imagen transversal (b), muestra la imagen de "dona" donde el círculo central corresponde al asa que se ha deslizado en el interior de la otra (círculo externo). La cirugía confirmó el diagnóstico



La intususcepción es más frecuente en niños entre los 6 meses y los 3 años. Un segmento de intestino, por lo general de íleo, se introduce por dentro de un segmento más distal del mismo intestino. El US tiene una sensibilidad de hasta 100% en el diagnóstico al demostrar en cortes axiales una masa con bandas de mucosa y músculo, de ecogenicidad alternante, hipo e hiperecóicas descritas como el signo de blanco de tiro, de la hamburguesa o de la dona.

El examen con Doppler es importante para demostrar la presencia de circulación y descartar un infarto intestinal. En adultos, la intususcepción puede ser causada por tumores, un divertículo de Meckel invertido en una enfermedad inflamatoria o de malabsorción

Incidentalmente se identifica en adultos intususcepción intermitente, funcional, la cual se puede resolver de forma espontánea durante la exploración, pero siempre hay que investigar una causa subyacente como un pólipo o tumor (9).

Tumores. Los tumores del intestino delgado son raros y corresponden en 50% a adenocarcinoma; se localizan generalmente en el duodeno o yeyuno proximal. En ecografía se sospechan cuando existe un crecimiento concéntrico de las asas.

El linfoma puede involucrar varios segmentos del tracto digestivo y con mayor frecuencia el estómago y el íleon. La pared se vuelve muy gruesa en forma concéntrica e hipoecóica por el infiltrado linfoide, con pérdida del patrón estriado de las capas (figura 7). Adquiere el aspecto descrito en pseudoriñón por la presencia, en la parte central, de ecos que representan la luz y el gas. Se asocia a la presencia de adenomegalias. Para el diagnóstico diferencial algunos trabajos recientes han demostrado la utilidad de la compresión mecánica con el transductor sobre el área de intestino afectada, con deformación del tumor y de la luz intestinal (6).

Figura 7
Linfoma intestinal. El ultrasonido abdominal (a) muestra la pared intestinal muy engrosada y lisa, con pliegues borrados, hiperémica, con intensa señal Doppler en la pared y con una imagen ecogénica central debida a la presencia de gas en la luz del asa como se observa en la figura de la derecha de una entero-TC que comprueba el gran engrosamiento de la pared

CONCLUSIÓN

El US es un método de diagnóstico muy útil en la patología del tubo digestivo en procesos inflamatorios agudos, en casos de obstrucción y en patología tumoral. Existen varias limitantes técnicas debido a la presencia de gas y a la falta de penetración del sonido en pacientes obesos.

Es dependiente del operador y requiere un tiempo de aprendizaje. Se debe utilizar como primera herramienta diagnóstica de elección en los niños, ya que es un procedimiento no ionizante y preciso debido a la mejor calidad de las imágenes obtenidas con transductores de alta resolución por la consti-

tución misma de los pequeños pacientes. La enterografía-TC y la enterografía–RM se han convertido en exámenes de rutina para evaluar pacientes en los que se sospecha o conoce enfermedad de Crohn, siendo a menudo necesario realizar de manera periódica estudios de seguimiento prefiriéndose la RM por ausencia de radiación. En cambio, en pacientes con cuadros agudos, no cooperadores o con hemorragia, la técnica de entero-TC tendrá preferencia.

REFERENCIAS

1. Elsayes KM, Al-Hawary MM, Jagdish J et al. CT Enterography: Principles, trends, and interpretation of signs. Radiographics 2010;30:1955-70.
2. Torregrosa A, Pallardó Y, Hinojosa J et al. Técnica de Entero-RM. Enterografía por resonancia magnética: técnica e indicaciones. Hallazgos en la enfermedad de Crohn. Radiologia 2013;55:422-423.
3. Masselli G, Di Tola M, Casciani E. Diagnosis of small-bowel diseases: Prospective comparison of CT enterography with MR enterography. Radiology 2016;279:420-431.
4. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus-Jr EV et al. Consensus recommendations for evaluation, interpretation and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients with small bowel Crohn's disease. Radiology 2018;3:776-799.
5. Mollard BJ, Smith EA, DillmanJR. Pediatric MR enterography: Tecnique and approach to interpretation-How WE do it. Radiology 2015;274:39-43.
6. Wilson SR. The Gastrointestinal tract. In: Rumack CM, Levine D, Eds. Diagnostic Ultrasound. 5th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2018 pp. 256-307.
7. Sigrist R, Liau J, El-Kaffas A. Ultrasound elastography; review of techniques and clinical applications 2017;7:1303-1329.
8. Dillman JR, Stidham RW, Higgins PD et al. Ultrasound shear wave elastography helps discriminate low-grade from high-grade bowel wall fibrosis in ex vivo human intestinal specimens. J Ultrasound Med 2014;33:2115-2123.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué estudio prefiere en un paciente adulto mayor con dolor abdominal y movimientos corporales incontrolados?
   a. Tránsito intestinal
   b. Entero-TC
   c. Entero-RM
   d. Endoscopía
   e. Cápsula endoscópica

2. La adición de sorbitol al agua que se hace beber al paciente para distender las asas del intestino tiene como objeto:
   a. Endulzar el líquido que ingiere
   b. Disminuir las burbujas de agua
   c. Retardar la absorción intestinal
   d. Disminuir el peristaltismo
   e. Acelerar el peristaltismo

3. ¿Cuál es la razón primaria por la que se prefiere la entero-RM en un niño?
   a. Es más rápida
   b. Mejor resolución espacial
   c. Evita el peristaltismo
   d. No ionizante
   e. Mayor costo-beneficio

4. ¿Qué estudio prefiere indicar en un adulto de 29 años con enfermedad de Crohn?
   a. Tránsito intestinal
   b. Entero –TC
   c. Cápsula endoscópica
   d. Entero-RM
   e. Ultrasonido abdominal

5. Un adolescente presenta cuadros de dolor abdominal intermitente con distensión y borborigmos, que hacen sospechar suboclusión intestinal intermitente y usted quiere investigar episodios de intususcepción intestinal. ¿Qué estudio indicaría?
   a. Tránsito intestinal
   b. Entero –TC
   c. Cápsula endoscópica
   d. Entero-RM
   e. Ultrasonido abdominal

Enfermedad diverticular del colon ¿Cómo ha cambiado en los últimos años?

Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona, Dra. Silvia María Portillo

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

PUNTOS CLAVE

- Contrario a estimaciones previas, la diverticulosis se complica con diverticulitis aguda en menos de 5% de los casos y 1% desarrollará diverticulitis complicada.
- Se reconoce que la enfermedad diverticular ahora se puede complicar no sólo con fenómenos infecciosos agudos (diverticulitis), sino también con procesos de inflamación crónica como la enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC) y la colitis segmentaria asociada a divertículos (CSAD).
- Existen nuevas clasificaciones basadas en hallazgos de colonoscopía para pronosticar la gravedad de la enfermedad y para establecer el diagnóstico de la CSAD.
- El uso rutinario de antibióticos parece no ser necesario en casos de diverticulitis leve.
- El papel de la fibra en la prevención de la formación de diverticulitis y prevenir complicaciones adicionales de la diverticulitis no está claro.

INTRODUCCIÓN

La diverticulosis colónica es la presencia de formaciones saculares en el lumen colónico que se generan debido a la herniación de la mucosa y la submucosa a través de la pared intestinal, en sitios donde existe penetración vascular, quedando ambas capas protegidas únicamente por la serosa (1). Varían en cantidad: desde algunos solitarios hasta cientos de ellos. Se han encontrado hasta 140 divertículos en un solo paciente (2). Típicamente miden entre 5 a 10 mm, pero pueden exceder hasta los 2 cm. La diverticulosis puede ser asintomática, pero cada vez se reconocen más síndromes sintomáticos asociados a inflamación de bajo grado. Es una condición muy común que genera costos elevados en atenciones médicas y hospitalizaciones (3). Los pacientes con enfermedad diverticular experimentan una menor calidad de vida, viéndose ésta afectada entre cada episodio de diverticulitis, llegándose a convertir en una verdadera enfermedad crónica (4).

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

La diverticulosis colónica es el hallazgo más frecuente en los estudios de colonoscopía en Estados Unidos. La prevalencia de enfermedad diverticular aumenta con la edad, afectando a 80% de las personas mayores de 70 años y a 33% de individuos entre 50-59 años (5). En países de África y Asia, la incidencia reportada es mucho más baja, de 0.5%. Aproximadamente 95% de los pacientes tiene divertículos en colon izquierdo, pero también pueden estar presentes en otros segmentos del colon (6). En Asia, por ejemplo, los divertículos tienen predominio en colon derecho (7).

La percepción sobre la historia natural de la enfermedad diverticular ha cambiado recientemente. Se sobreestimaba que 15-25% de los pacientes desarrollaría una diverticulitis durante el transcurso de su vida (8). En la actualidad, se sabe que 80-85% de los pacientes permanecerá asintomático, menos de 5% desarrollará diverticulitis aguda, 1% desarrollará diverticulitis complicada, de éstos, 0.5% necesitará cirugía (9). Se ha estimado que 10% tendrá una EDSNC y alrededor de 1.2% desarrollará CSAD (10).

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo patológico exacto de la formación de divertículos se desconoce. Se piensa que se desarrollan debido a una degeneración neuronal de la pared colónica relacionada a alteraciones del siste-

ma nervioso entérico (11) y por el incremento de la presión intracolónica.

Este aumento en la presión intraluminal predispondría a la herniación de la mucosa y submucosa a través de la debilidad de la pared colónica en el sitio donde penetran los vasos rectos (Ley de Laplace) (12). Sin embargo, una revisión sistemática reciente no encontró mayores anormalidades en la presión colónica en pacientes con diverticulosis sintomática cuando se compararon con los controles, utilizando manometría convencional (13). La causa subyacente de la diverticulitis es la perforación micro o macroscópica de un divertículo. Anteriormente, se creía que la obstrucción de los divertículos (p. ej., por fecalitos) aumentaba la presión diverticular y causaba perforación. Sin embargo, ahora se piensa que esa obstrucción es rara. Se cree que el proceso primario es la erosión de la pared diverticular al aumentar la presión intraluminal que conduce a inflamación y necrosis focal, lo que produce una perforación.

Teorías más recientes enfocan la fisiopatología de diverticulosis hacia los cambios en la microbiota, inflamación crónica, trastornos en la motilidad, hipersensibilidad visceral y la genética (4).

Inflamación. La inflamación está asociada con EDSNC, la CSAD y la diverticulitis. Los pacientes con EDSNC tienen aumento de mastocitos en todas las capas de la pared del colon, que pueden contribuir al desarrollo del dolor. La EDSNC presenta un infiltrado inflamatorio microscópico significativo con aumento de la infiltración linfocítica crónica e infiltrado neutrofílico que parecen estar relacionados con la gravedad de la enfermedad (14). En una gran serie de 930 pacientes sometidos a cirugía para EDSNC, sin diverticulitis manifiesta, se documentó la inflamación crónica en y alrededor de los divertículos en 75% de los especímenes resecados. También se ha observado una expresión aumentada de citoquinas proinflamatorias en estos casos y su sobreexpresión disminuye en respuesta a la terapia (14).

Microbiota intestinal. Otro mecanismo fisiopatológico propuesto para la enfermedad diverticular propone que la retención fecal podría producir disbiosis y promover la formación de metabolitos anormales que inducen inflamación crónica (15). La dieta baja en fibra se asocia a alteraciones en la composición de la microbiota (16). Los pacientes con diverticulitis tienen un aumento en la relación firmicutes/bacteroides, así como los niveles de proteobacterias (17). Un estudio reciente investigó la interacción entre la microbiota, el metaboloma, la activación inmune local y el fenotipo en enfermedad diverticular. Se observó que los macrófagos están marcadamente aumentados en pacientes con divertículos en la región del divertículo y en sitios distantes. Los pacientes con enfermedad diverticular mostraban depleción de las cepas de la microbiota con propiedades antiinflamatorias incluyendo ***Clostridium cluster*** IV, ***Clostridium cluster*** IX, ***Fusobacterium y Lactobacillaceae***. Los cambios en la microbiota correlacionaban con la activación de la respuesta inmune, seis moléculas urinarias permitieron discriminar entre enfermedad diverticular y el grupo control con 95% de éxito. El metaboloma identifica cambios en moléculas involucradas en las vías inflamatorias y neuromotoras y puede identificar marcadores de utilidad diagnóstica (18).

Motilidad. Esta teoría contempla la posibilidad de una degradación neural producto de la edad en las células gliales mientéricas y en las células intersticiales de Cajal. La pérdida de neuronas resultaría en contracciones incoordinadas y subsecuente aumento de la presión intraluminal (19).

CLASIFICACIÓN

Diverticulosis: es la presencia de divertículos en el colon

Enfermedad diverticular: es clínicamente significante y sintomática. Implica que la lesión patológica (diverticulosis) asciende a nivel de una enfermedad.

EDSNC: es un subtipo de enfermedad diverticular en la cual hay síntomas persistentes atribuidos a divertículos en ausencia de colitis macroscópica evidente o diverticulitis.

Diverticulitis: es la inflamación macroscópica del divertículo, relacionada con complicaciones agudas o crónicas. Puede presentarse como una entidad no complicada y hasta autolimitada o complicada con formación de absceso, fístula, obstrucción o estenosis.

En su forma crónica, los pacientes pueden tener varios eventos de diverticulitis evidente de bajo grado. Los pacientes con diverticulitis recurrente no están asociados a un aumento en el riesgo de complicaciones. Así, 40% de los pacientes en su primer episodio de diverticulitis tendrá dolor abdominal recurrente de leve a moderado durante su primer año.

CSAD: es una forma única de diverticulitis crónica que ocurre en áreas marcadas por divertículos y que podría ser una variante de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Existe evidencia de inflamación macroscópica en zonas de divertículos, los síntomas podrían incluir dolor abdominal, diarrea y hemorragia (10).

Tabla1

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DIVERTICULAR			
1. ASINTOMÁTICA			
2. SINTOMÁTICA	1. Colitis segmentaria asociada a diverticulosis (CSAD)		
	2. Enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC)		
	3. Diverticulitis aguda	1. No complicada	
		2. Complicada	1. Abseso
			2. Obstrucción
			3. Fístula
			4. Perforación

FACTORES DE RIESGO

La edad avanzada, la genética, el estilo de vida y medicamentos son los 4 grupos de factores asociados a la formación de divertículos y sus complicaciones (20).

Los hermanos de pacientes con diverticulitis tienen 3 veces mayor riesgo de presentar diverticulitis y si el hermano además recibió tratamiento quirúrgico, el riesgo se incrementa 5 veces. Los gemelos monocigotos tienen 15 veces mayor riesgo de diverticulitis que los gemelos heterocigotos. Asimismo, 50% de la susceptibilidad a diverticulitis se debe a factores heredados y el otro 50% está asociado al estilo de vida y medicamentos (21, 22).

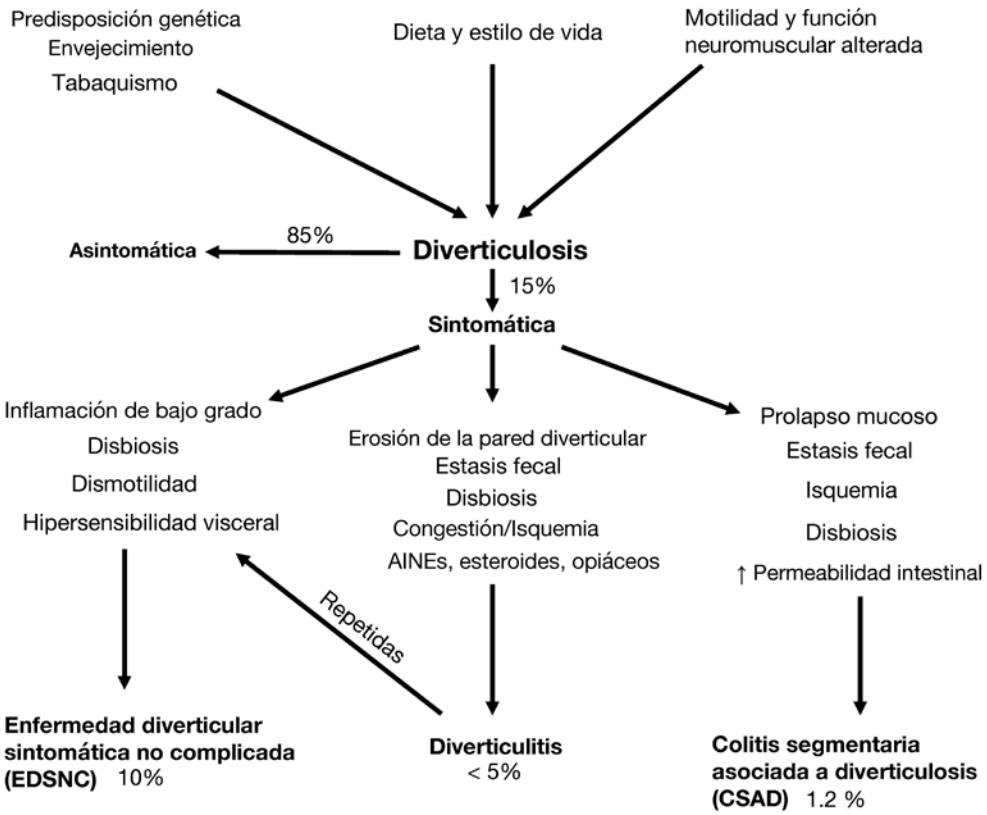
Algunos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos opioides y esteroides se asocian a mayor riesgo de diverticulitis y hemorragia diverticular. Las estatinas, bloqueadores de los canales de calcio pueden tener un efecto de protección (23). La obesidad, la inactividad física y la dieta occidental aumentan el riesgo de diverticulitis. Específicamente en la dieta, las carnes rojas y procesadas, los granos refinados, dulces, papas fritas y productos con alto contenido en grasas aumentan el riesgo de enfermedad diverticular y de recurrencia de diverticulitis (24). Un consumo elevado de carne roja muestra un aumento leve del riesgo de diverticulitis aguda (RR 1.03), especialmente cuando se consume como carne roja no procesada (RR 1.51); sin embargo, un mayor consumo de carne blanca o de pescado no se asocia con el riesgo de diverticulitis aguda (25).

El tabaquismo parece ser un fuerte factor de riesgo para diverticulitis perforada (26).

Aunque se ha reportado una posible asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de diverticulitis, un metaanálisis reciente no encontró relación ni con diverticulosis ni con hemorragia diverticular (27).

En la figura 1 se resumen los factores de riesgo y fisiopatología de la enfermedad diverticular.

Figura 1



CUADRO CLÍNICO

La diverticulosis ha sido tradicionalmente conceptualizada como asintomática y con sólo dos potenciales complicaciones como la hemorragia diverticular y la diverticulitis aguda. Sin embargo, se sabe que aproximadamente 10% de los pacientes con diverticulosis podría tener inflamación de bajo grado sin evidencia macroscópica, que en algunos casos semeja al síndrome del intestino irritable y que ha sido definida como EDSNC (4). Algunas características clínicas podrían ayudar a distinguir entre estas dos entidades, la EDSNC es más frecuente en pacientes mayores de 60 años, el dolor abdominal tiene periodos más cortos de duración y se localiza preferiblemente en el cuadrante inferior izquierdo. Un estudio italiano mostro que 58% de los pacientes tenía evacuaciones normales y solamente 61% presentaba distención abdominal (28, 29).

CSAD

Un pequeño grupo de pacientes desarrollará una colitis segmentaria de colon izquierdo que se visualiza en sitios con presencia de divertículos, muchas veces indistinguible de la enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque su etiología se desconoce, se cree que se produce por una disregularidad inmunológica en respuesta a la microbiota (30). Algunos estudios sugieren que 1.3% de los pacientes con diverticulosis presenta este hallazgo en la colonoscopía. Los síntomas podrían incluir dolor abdominal, diarrea y hemorragia; a diferencia de la EII, no hay compromiso rectal (31). Los hallazgos endoscópicos e histológicos son similares a los de la EII, con presencia de edema, eritema, friabilidad, erosiones, úlceras. Histológicamente, se puede observar criptitis, abscesos crípticos, granulomas y distorsión de la arquitectura glandular. Aproximadamente 10% de los pacientes con CSAD pueden evolucionar hacia una EII (32).

¿QUÉ HAY DE NUEVO CON EL DIAGNÓSTICO?

Papel de la colonoscopía. Recientemente, se ha descrito y validado en Europa una clasificación pronóstica endoscópica conocida como DICA (33). Ésta toma en consideración los siguientes aspectos:

a. Extensión de la diverticulosis: colon izquierdo o derecho;
b. Número de divertículos (en cada segmento): hasta 15: grado I; > 15: grado II;
c. Presencia de inflamación: edema, hiperemia; erosiones; CSAD (se consigna el grado de inflamación más grave), y
d. Presencia de complicaciones: rigidez del colon; escasa distensión del segmento diverticular, zonas de estenosis, la presencia de pus o hemorragia.

Se asigna un puntaje ya definido a cada hallazgo y se clasifica así: DICA 1 cuando la suma de los puntos es hasta 3; ésta es una diverticulosis simple, probablemente sin riesgo de complicaciones. DICA2 cuando los puntos son 4 a 7; se trata de una enfermedad diverticular leve, probablemente con un riesgo menor de complicaciones. DICA 3 cuando la suma de los puntos es más de 7; ésta es una enfermedad diverticular grave, probablemente con un mayor riesgo de complicaciones.

Por otro lado, recientemente se ha cuestionado la necesidad de realizar colonoscopía de rutina a todos los pacientes luego de un episodio de diverticulitis aguda. En una revisión sistemática y metaanálisis se encontró cáncer de colon en sólo 1.12% de los casos luego de diverticulitis aguda (34). En los pacientes con diverticulitis no complicada se encontró cáncer colorrectal en sólo 0.3%. Por lo contrario, entre los pacientes con enfermedad complicada el porcentaje de cáncer fue de 7.6%. La conclusión es que es obligatorio realizar una tomografía de alta calidad inicialmente, ya que permite una identificación adecuada de los pacientes con diverticulitis no complicada, en quienes la colonoscopía de rutina no es necesaria para excluir un cáncer, ya que el riesgo es igual o sólo ligeramente mayor que el de la población general. Sin embargo, en pacientes con diverticulitis complicada la colonoscopía de seguimiento está indicada, ya que el riesgo de malignidad subyacente es significativo.

Para hacer el diagnóstico endoscópico de CSAD se han descrito cambios específicos en la zona de los divertículos, que la clasifican en 4 subtipos (35):

1.Tipo a: pliegue edematoso (“Crescentic fold”), en la que hay eritema de 0.5-1.5 cm en pliegue peridiverticular, con infiltrado inflamatorio inespecífico en la biopsia.
2.Tipo B: en la que hay una imagen similar a CUCI de leve a moderado.
3.Tipo C: en la que hay úlceras aftosas aisladas similares a las de la enfermedad de Crohn.
4.Tipo D: en la que hay cambios como de CUCI con actividad severa, con ulceración difusa y disminución de la luz intestinal.

Esta clasificación endoscópica parece tener valor pronóstico. Se ha demostrado que los tipos B y D tienen una tasa de recurrencia más alta que los A y C.

Papel de la tomografía. La tomografía es el estándar de oro para el diagnóstico de la diverticulitis aguda. Existen dos clasificaciones tomográficas conocidas y utilizadas para definir la severidad: la clasificación Hinchey-Wasvary y la clasificación Hansen & Stock. Recientemente, se describió la llamada CDD (Clasiffication of Diverticular Disease) que utiliza los hallazgos tomográficos más mínimos para tratar de estratificar mejor el curso que tomará la enfermedad, desde la enfermedad asintomática, la diverticulitis no complicada, la diverticulitis complicada e incluso los cuadros crónicos (36). Aún faltan estudios de validación, pero puede llegar a ser una herramienta útil para el diagnóstico y manejo.

¿QUÉ HAY DE NUEVO EN EL TRATAMIENTO?

Dieta y fibra. Tradicionalmente, le hemos recomendado a los pacientes con diverticulosis consumir una dieta alta en fibra, dado que mejora el estreñimiento y también la inflamación de la mucosa intestinal, al modificar positivamente la microbiota intestinal (con incremento de ***Bacteroides*** y disminución de bifidobacterias) (14). Sin embargo, la evidencia es contradictoria. En un estudio grande de cohorte, se demostró 31% de reducción de diverticulosis en pacientes con alto consumo de fibra, sin embargo, en otro estudio se observó que los pacientes con consumo de fibra entre 21.8-34.5 g/día presentaron una mayor prevalencia de diverticulosis (37). Es así que hoy en día es controversial el papel de la fibra en la prevención de diverticulosis o incluso diverticulitis, aunque se sigue recomendando en las guías médicas.

Nueces y semillas. De igual manera, se ha considerado que el consumo de nueces, semillas y maíz puede llegar al colon sin digerir y provocar obstrucción en la boca de un divertículo con su consecuente inflamación. Sin embargo, estas teorías han sido refutadas en grandes estudios de cohorte. De hecho, se demostró la relación inversa: los hombres que consumían nueces o palomitas de maíz más de dos

veces por semana tenían 20-28% menos riesgo de desarrollar diverticulitis (37).

Antibióticos. Tradicionalmente, se ha recomendado el uso rutinario de antibióticos para el tratamiento de la diverticulitis aguda. Sin embargo, en fechas recientes se han publicado estudios que cambian este paradigma. Un estudio retrospectivo, de 246 pacientes que habían sido hospitalizados por diverticulitis (confirmada por tomografía), mostró que 91% de los casos no complicados se manejó sin antibióticos, y éstos presentaron una tasa de reingreso de 3.4% y 1.13% se complicaron con abscesos (38). Los mismos autores realizaron un estudio prospectivo en 2 hospitales de Suecia, tomando 155 pacientes con diagnóstico de diverticulitis no complicada en la emergencia, a los que manejaron ambulatoriamente sin antibióticos (dieta líquida y analgesia con paracetamol), con seguimiento telefónico de su evolución (39). En este grupo se desarrollaron complicaciones en 2.6% de los casos. Otro estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico, no encontró diferencias entre los grupos que recibieron antibióticos y los que no los recibieron en términos de complicaciones, duración de la estadía hospitalaria o tasas de readmisión al año (40). Una revisión Cochrane en 2012 examinó tres ensayos controlados aleatorios y no demostró diferencias entre el uso o no de antibióticos en la diverticulitis no complicada (41). La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda que el uso de antibióticos en diverticulitis aguda sea selectivo (no rutinario) (42). Un ensayo aleatorizado, observacional reciente, de 528 pacientes hospitalizados por diverticulitis aguda concluyó que no hubo diferencias en la estadía hospitalaria, diverticulitis, diverticulitis persistente, diverticulitis recurrente, resección sigmoidea, readmisión, eventos adversos y mortalidad en los casos no complicados manejados sin anrtibióticos (43).

Rifaximina. La rifaximina es un antibiótico que modula la microbiota intestinal mediante la promoción del crecimiento de cepas de lactobacilos y bifidobacterias (el llamado efecto "eubiótico"), por lo que es lógico pensar que sea útil en pacientes con DSNC. Un meta análisis de 2011 evaluó 4 estudios prospectivos aleatorizados de 1,660 pacientes y encontró un aumento significativo en el alivio de los síntomas en pacientes que recibieron rifaximina más fibra en comparación con los grupos control (con una la reducción en las tasas de síntomas entre los grupos de tratamiento y control de 29%; NNT= 3) (44). Para la diverticulitis recurrente y la complicada no se encontró significancia estadística. Un estudio retrospectivo de 142 pacientes mostró que el uso cíclico de rifaximina obtuvo una reducción significativa en los síntomas como dolor, distensión abdominal y diarrea (45). Sin embargo, ante lo débil de la evidencia actual, las pautas más recientes de la AGA sugieren que no se debe usar rifaximina como agente para reducir la recurrencia de diverticulitis.

Mesalazina. Controlar la inflamación con mesalazina es otra opción para el tratamiento de EDSNC, CSAD o prevención de recurrencia de diverticulitis. Este medicamento inhibe algunos factores clave de la cascada inflamatoria (ciclooxigenasa, tromboxano-sintetasa y PAF-sintetasa), inhibe la producción de IL 1 y radicales libres, y tiene actividad antioxidante intrínseca (46). Un ensayo aleatorizado de 12 semanas de mesalazina después de un episodio de diverticulitis aguda mostró mejoría en la intensidad de síntomas globales posteriores al episodio, pero sin superioridad para evitar la recurrencia (47). En este estudio, el uso de mesalazina y probióticos no fue mejor que placebo. En 2014 se publicó un reporte de dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en fase 3, que incluyó 1,182 pacientes evaluando la eficacia de la mesalazina en prevenir la recurrencia de diverticulitis (48). Encontraron que la mesalazina no redujo la tasa de recurrencia de diverticulitis, el tiempo hasta la recurrencia o el número de pacientes que requieren cirugía, por lo que concluyeron que la mesalamina no debería recomendarse para la prevención de la diverticulitis recurrente. De acuerdo con este ensayo grande y bien diseñado, la AGA también recomienda no utilizar mesalamina para prevenir la recurrencia de diverticulitis (42). Un metaanálisis reciente de la base de datos Cochrane tampoco encontró pruebas que apoyen el uso de mesalamina para prevenir la diverticulitis (49). Un ensayo alemán multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, comparó la mesalazina vs. placebo en pacientes con EDSNC, encontrando diferencias significativas a favor de mesalazina vs. placebo en el grupo "por protocolo", pero no en la población con "intención de tratamiento" (50). Por tanto, aún no hay evidencia sólida que apoye su uso en este grupo de pacientes.

Probióticos. En la enfermedad diverticular se ha descrito el desarrollo de inflamación de bajo grado, secundaria a estasis fecal y cambios en el microbioma. Sin embargo, la caracterización de este microbioma ha sido escasa y hay pocos datos precisos. Una revisión sistemática examinó 11 estudios en los que se incluyó a pacientes en todo el espectro clínico de la enfermedad diverticular, en quienes se utilizaron diversos probióticos (en su mayoría, cepas de ***Lactobacillus***) en el tratamiento de la enfermedad

diverticular. En unos estudios los usaron solos y en otros en combinación con antibióticos, fibra o antiinflamatorios (51). Luego del análisis concluyeron que los estudios eran de pobre calidad y que los resultados no permiten conclusiones al respecto. Las guías de la AGA de 2015 no recomiendan usar probióticos después de la diverticulitis aguda no complicada.

Cirugía. Anteriormente, el paradigma había sido considerar una posible resección profiláctica después de un segundo ataque de diverticulitis aguda. Sin embargo, varios estudios recientes sugieren que la tasa de recurrencia de diverticulitis y la progresión a complicaciones son probablemente más bajas de lo que se pensaba. Datos recientes sobre la historia natural de la diverticulitis han demostrado que los episodios recurrentes generalmente tienen un curso benigno y sólo 5.5% de los pacientes con hospitalizaciones recurrentes por diverticulitis es sometido a cirugía de urgencia (52). Además, la mayoría de los pacientes que presentan una diverticulitis complicada lo hacen en el momento de su primer ataque. La diverticulitis recurrente incluso parece reducir el riesgo de perforación, posiblemente debido a la formación de adherencias causada por la inflamación previa. Por tanto, una política de resección electiva después de la recuperación de una diverticulitis no complicada no disminuye la probabilidad de una cirugía de emergencia posterior, y el número de episodios previos ya no es una indicación para la resección sigmoidea electiva.

CSAD

El tratamiento óptimo para la CSAD aún no está definido y se basa principalmente en series de casos y experiencia indirecta del tratamiento de la EII. Las recomendaciones actuales son las siguientes: tratamiento inicial con ciprofloxacina y metronidazol. En pacientes que no responden a antibióticos orales, agregar mesalazina oral. En pacientes que no responden a los antibióticos y a la mesalazina, se puede utilizar prednisona (10).

En pacientes con síntomas recurrentes al suspender los antibióticos se puede considerar un tratamiento a largo plazo con ciprofloxacina. La cirugía generalmente se reserva para los casos que son refractarios al tratamiento médico, aunque siempre es posible que estos casos representen una EII que inicialmente se diagnosticó erróneamente como CSAD. Al igual que en la EII, se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral-α se sobreexpresa, particularmente cuando también está presente la inflamación. Esto abre la posibilidad de medicamentos anti-TNF en casos refractarios.

REFERENCIAS

1. Peery AF. Colonic diverticula and diverticular disease: 10 facts clinicians should know. N C Med J 2016;77:220-2.
2. Peery AF, Keku TO, Martin CF et al. Distribution and characteristics of colonic diverticula in a United States acreening population. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:980-5.
3. Peery AF, Dellon ES, Lund J et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterology 2012;143:1179-87 e1-3.
4. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BM. Diverticular disease as a chronic illness: Evolving epidemiologic and clinical insights. Am J Gastroenterol 2012;107:1486-93.
5. Tanase I, Paun S, Stoica B, Negoi I, Gaspar B et al. Epidemiology of diverticular disease -- systematic review of the literature. Chirurgia 2015;110:9-14.
6. Barroso AO, Quigley EM. Diverticula and diverticulitis: Time for a reappraisal. Gastroenterol Hepatol 2015;11:680-8.
7. Yamada E, Inamori M, Uchida E et al. Association between the location of diverticular disease and the irritable bowel syndrome: A multicenter study in Japan. Am J Gastroenterol 2014;109:1900-5.
8. Shahedi K, Fuller G, Bolus R et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1609-13.
9. Boynton W, Floch M. New strategies for the management of diverticular disease: Insights for the clinician. Therap Adv Gastroenterol 2013;6:205-13.
10. Pemberton J. Segmental colitis associated with diverticulosis. In: TW P, ed. UpToDate. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com El vínculo no refiere a un artículo (Accesado el 25 de Febrero de 2017.).
11. Bassotti G, Villanacci V, Bernardini N et al. Diverticular disease of the colon: Neuromuscular function abnormalities. J Clinical Gastroenterol 2016;50 (Suppl 1):S6-8.

12. Pemberton J. Colonic diverticulosis and diverticular disease: Epidemiology, risk factors, and pathogenesis. In: TW P, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com Mismo caso (Accesado el 25 de Febrero de 2017.).
13. Jaung R, Robertson J, O'Grady G, Milne T, Rowbotham D, Bissett IP. Limited evidence of abnormal intracolonic pressure profiles in diverticular disease - a systematic review. Colorectal Dis 2017;19:O168-o76.
14. Scaioli E, Colecchia A, Marasco G, Schiumerini R, Festi D. Pathophysiology and therapeutic strategies for symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. Dig Dis Sci 2016;61:673-83.
15. Ornstein MH. Two kinds of diverticular disease. Ann R Coll Surg Engl 1991;73:400.
16. Korzenik JR. Case closed? Diverticulitis: epidemiology and fiber. J Clin Gastroenterol 2006;40 (Suppl 3):S112-6.
17. Daniels L, Budding AE, de Korte N et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:1927-36.
18. Barbara G, Scaioli E, Barbaro MR et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. Gut 2017;66:1252-61.
19. Wedel T, Büsing V, Heinrichs G et al. Diverticular disease is associated with an enteric neuropathy as revealed by morphometric analysis. Neurogastroenterol Motil 2010;22:407-14, e93-4.
20. Liu PH, Cao Y, Keeley BR et al. Adherence to a healthy lifestyle is associated wth a lwer risk of diverticulitis among men. Am J Gastroenterol 2017;112:1868-76.
21. Granlund J, Svensson T, Olen O et al. The genetic influence on diverticular disease--a twin study. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1103-7.
22. Strate LL, Erichsen R, Baron JA et al. Heritability and familial aggregation of diverticular disease: a population-based study of twins and siblings. Gastroenterology 2013;144:736-42 e1; quiz e14.
23. Strate LL, Liu YL, Huang ES, Giovannucci EL, Chan AT. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. Gastroenterology 2011;140:1427-33.
24. Crowe FL, Appleby PN, Allen NE, Key TJ. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. BMJ (Clinical research ed) 2011;343:d4131.
25. Cao Y, Strate LL, Keeley BR et al. Meat intake and risk of diverticulitis among men. Gut 2018;67:466-72.
26. Hjern F, Wolk A, Hakansson N. Smoking and the risk of diverticular disease in women. Brit J Surg 2011;98:997-1002.
27. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Association between alcohol consumption and diverticulosis and diverticular bleeding: A systematic review and meta-analysis. Hawaii J Med Public Health 2017;76:211-9.
28. Annibale B, Lahner E, Maconi G et al. Clinical features of symptomatic uncomplicated diverticular disease: A multicenter Italian survey. Int J Colorectal Dis 2012;27:1151-9.
29. Tursi A, Elisei W, Picchio M et al. Moderate to severe and prolonged left lower-abdominal pain is the best symptom characterizing symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: A comparison with fecal calprotectin in clinical setting. J Clin Gastroenterol 2015;49:218-21.
30. Ierardi E, Hassan C, Zullo A et al. Segmental colitis associated with diverticula: A rare clinical entity and a new challenge for the gastroenterologist. Dig Liver Dis 2009;41:794-7.
31. Lamps LW, Knapple WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:27-31.
32. Mulhall AM, Mahid SS, Petras RE et al. Diverticular disease associated with inflammatory bowel disease-like colitis: a systematic review. Dis Colon Rectum 2009;52:1072-9.
33. Tursi A, Brandimarte G, Di Mario F et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: The DICA classification. Dig Dis 2015;33:68-76.
34. Sharma PV, Eglinton T, Hider P et al. Systematic review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis. Anna Surg 2014;259:263-72.
35. Schembri J, Bonello J, Christodoulou DK et al. Segmental colitis associated with diverticulosis: Is it the coexistence of colonic diverticulosis and inflammatory bowel disease? Ann Gastroenterol 2017;30:257-61.
36. Pustelnik D, Elsholtz FHJ, Bojarski C et al. The CDD System in Computed Tomographic Diagnosis of Diverticular Disease. Rofo 2017;189:740-747.

37. Razik R, Nguyen GC. Diverticular disease: Changing epidemiology and management. Drugs Aging 2015;32:349-60.
38. Isacson D, Andreasson K, Nikberg M et al. No antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis: does it work? Scand J Gastroenterol 2014;49:1441-6.
39. Isacson D, Thorisson A, Andreasson K et al. Outpatient, non-antibiotic management in acute uncomplicated diverticulitis: A prospective study. Int J Colorectal Dis 2015;30:1229-34.
40. Chabok A, Pahlman L, Hjern F et at. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. Br J Surg 2012;99:532-9.
41. Shabanzadeh DM, Wille-Jorgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. The Cochrane database of systematic reviews 2012;11:CD009092.
42. Stollman N, Smalley W, Hirano I, Committee AGAICG. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Acute Diverticulitis. Gastroenterology 2015;149:1944-9.
43. Daniels L, Unlu C, de Korte N et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. Br J Surg 2017;104:52-61.
44. Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular disease: An update on pathogenesis and management. Gut Liver 2017.
45. Moniuszko A, Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: A "real-life" study. Prz Gastroenterol 2017;12:145-51.
46. Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: The pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:664-84.
47. Stollman N, Magowan S, Shanahan F et al. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: Results of the DIVA trial. J Clin Gastroenterol 2013;47:621-9.
48. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. Gastroenterology 2014;147:793-802.
49. Carter F, Alsayb M, Marshall JK et al. Mesalamine (5-ASA) for the prevention of recurrent diverticulitis. The Cochrane database of systematic reviews 2017;10:CD009839.
50. Kruis W, Meier E, Schumacher M et al. Randomised clinical trial: Mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon--a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:680-90.
51. Lahner E, Bellisario C, Hassan C et al. Probiotics in the treatment of diverticular disease. A systematic review. J Gastrointestin Liver Dis 2016;25:79-86.
52. Andeweg CS, Mulder IM, Felt-Bersma RJ et al. Guidelines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis. Dig Surg 2013;30:278-92.

AUTOEVALUACIÓN

1. Actualmente, ¿cuál es el riesgo estimado de desarrollar diverticulitis aguda en los pacientes con diverticulosis?
   a. 40%
   b. 10%
   c. 5%
   d. 75%
   e. 100%

2. ¿Cuál de las siguientes condiciones asociadas a la enfermedad diverticular puede compartir fisiopatología similar a la enfermedad intestinal inflamatoria?
   a. Diverticulitis aguda
   b. Diarrea crónica
   c. Enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC)
   d. Colitis segmentaria asociada a diverticulosis (CSAD)
   e. Ninguna de las anteriores

3. ¿En qué tipo de pacientes con diverticulitis aguda se podría considerar el manejo sin antibioticoterapia?
   a. En pacientes con diverticulitis no complicada (confirmada por una tomografía de calidad) y que además puedan ser vigilados estrechamente
   b. En pacientes jóvenes con su primer episodio de diverticulitis aguda
   c. En pacientes de edad que no toleran los antibióticos
   d. En pacientes con cuadros de dolor previos que se han autolimitado sin tratamiento
   e. En personas con antecedente de síndrome de intestino irritable

4. Con respecto a la colonoscopia de seguimiento luego de un episodio de diverticulitis aguda, ¿cuál de las siguientes aseveraciones es cierta?
   a. Se debe realizar sólo en pacientes que presentaron cuadro de diverticulitis complicada
   b. Se debe realizar de rutina en todos los pacientes
   c. Se debe realizar sólo en los pacientes mayores de 60 años
   d. Nunca está indicada una colonoscopía de seguimiento luego de un cuadro de diverticulitis aguda

El papel de la colonoscopía en el manejo de la enfermedad diverticular y sus complicaciones

Dr. Oscar Edmundo Díaz de León Salazar[1], Dr. Sergio Félix Ibarra[2], Dr. Paris Ramos Martínez[3]

[1]Hospital Beneficencia Española San Luís Potosí, San Luis Potosí, México
[2]Hospital General de Zona No. 14 del IMSS Hermosillo, Sonora
[3]Centro de Patología Especializada Departamento de Patología de la Universidad Cuauhtémoc San Luis Potosí, San Luis Potosí

PUNTOS CLAVE

- La diverticulosis (DI) muestra un amplio espectro de variedades y complicaciones que deben ser diferenciadas.
- La edad es el principal factor de riesgo para desarrollar DI y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para la hemorragia diverticular (HD).
- La HD y la diverticulitis aguda (DA) son las principales y más comunes complicaciones.
- La colonoscopía es un método diagnóstico y terapéutico muy útil y recientemente ha demostrado ayudar a la caracterización de una clasificación predictora de complicaciones.
- La descripción endoscópica detallada ayuda a entender mejor las enfermedades gastrointestinales y la DI no es la excepción.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la colonoscopía ha multiplicado sus aplicaciones no sólo en el diagnóstico y en el manejo de las enfermedades del tubo digestivo bajo, sino también como pronóstico y detección oportuna de complicaciones.

La enfermedad diverticular (ED), por su parte, es uno de los diagnósticos gastroenterológicos más frecuentes y también es uno de los hallazgos más comúnmente encontrados durante la colonoscopía. La incidencia de la DI aumenta desde <16% en pacientes menores de 40 años a >63% en mayores de 70 años (1). Así, 50% de los individuos de 60 años o más tendrá diverticulosis (DI), y a los 80 años más de 70% la tendrá. De estos pacientes, 4% desarrollará diverticulitis aguda (DA), definida clínicamente como inflamación macroscópica del divertículo (2, 3).

La edad y la dieta occidental son dos factores que han incrementado su frecuencia, lo que ha aumentado el número de hospitalizaciones hasta en 15%

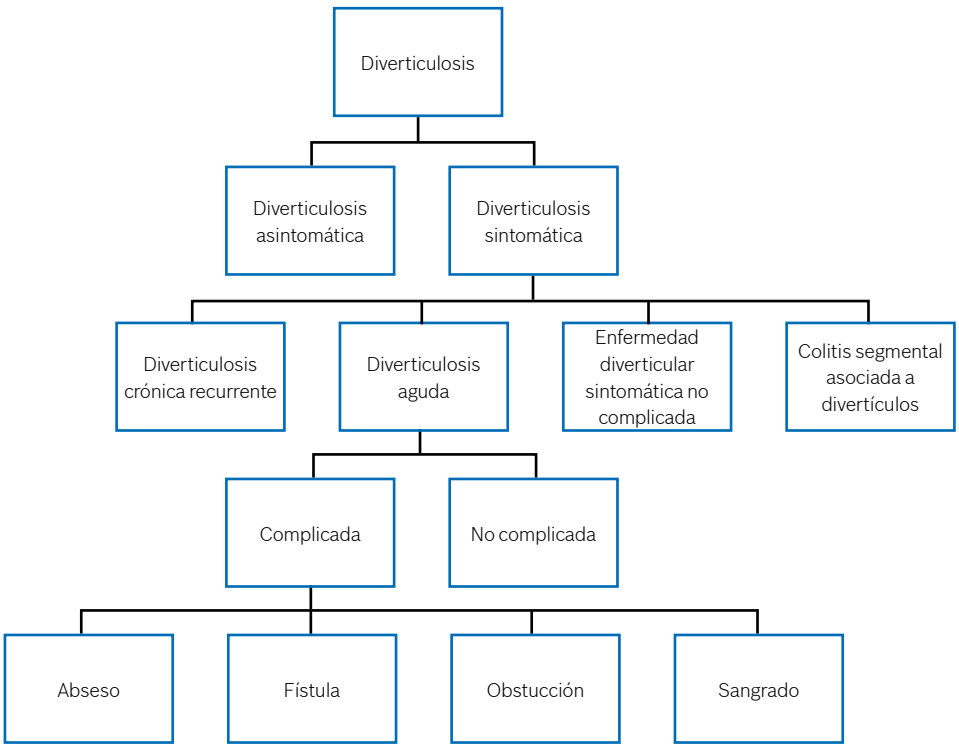
Esto se debe a las complicaciones de la enfermedad (1). Por ello, es importante encontrar métodos de prevención y pronóstico rápidos y fáciles de aplicar para establecer un manejo oportuno y prevenir las complicaciones de la enfermedad diverticular.

La ubicación más frecuente de la DI es a nivel del sigmoides y colon descendente. Sin embargo, en países de Asia se localiza principalmente en el colon ascendente. La localización se relaciona con una diferente complicación. La DI izquierda muestra mayor riesgo de complicaciones inflamatorias, principalmente DA. Esta ocurre en 5% de los pacientes, a diferencia de la DI derecha, que muestra mayor riesgo de hemorragia y ocurre en más de 50% de los pacientes (4).

La patogenia de la DI es multifactorial. La ingesta baja en fibra y alta en carnes rojas, la dismotilidad intestinal, la microbiota intestinal y las alteraciones del tejido conectivo han sido propuestas en su desarrollo y evolución (5).

Por otro lado, la patogenia de las complicaciones es explicada por la obstrucción del divertículo por alimentos no digeridos causando barotrauma, abrasión de la mucosa, sobrecrecimiento bacteriano, inflamación, isquemia, necrosis focal y micro perforación. El tabaco aumenta el riesgo de desarrollar ED hasta en 23%, la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opioides aumentan el riesgo de perforación y absceso. Los bloqueadores de canales de calcio y las estatinas confieren un efecto protector.

Figura 1



TERMINOLOGÍA

Es importante definir los términos relacionados con la DI y la ED, ya que de eso va a depender el manejo y seguimiento del paciente (1).

Diverticulosis (DI). Es la presencia de divertículos en colon, que pueden o no ser sintomáticos o estar complicados (5).

Enfermedad diverticular (ED). Se define como una diverticulosis clínicamente significativa y sintomática, que puede ir desde una diverticulitis verdadera hasta manifestaciones no bien entendidas como la hipersensibilidad visceral en ausencia de inflamación (5).

Enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC). Es la presencia de síntomas abdominales persistentes atribuidos a los divertículos en la ausencia de colitis o diverticulitis (5).Colitis segmentaria asociada a divertículos (CSAD). Es una forma única de inflamación que ocurre en áreas de DI. Las características endoscópicas e histológicas sugieren una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), destacando la presencia de eritema, friabilidad, equimosis, erosiones o úlceras (1). Inclusive, puede haber criptitis, abscesos crípticos o granulomas; 10% de estos pacientes puede evolucionar a una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (1).

Diverticulitis aguda (DA). Se describe como la inflamación macroscópica de un divertículo relacionado a complicaciones agudas o crónicas (5).

Diverticulitis no complicada (DNC). La tomografía computada (TC) puede mostrar engrosamiento de la pared del colon con involucramiento de la grasa.

Diverticulitis complicada (DC). Caracterizada por abscesos, peritonitis, obstrucción, fistulas o hemorragia.

Diverticulitis crónica recurrente (DCR). Inflamación crónica de áreas de diverticulosis que presenta sintomatología recurrente sin complicaciones agudas.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Los pacientes con DI son asintomáticos y permanecerán así el resto de su vida. Sólo la quinta parte de ellos presentará manifestaciones clínicas (5). El diagnóstico diferencial es complejo, principalmente por su asociación tan relevante con el síndrome de intestino irritable

(SII), por lo que muchas veces el diagnóstico es un hallazgo en un estudio de imagen o en la colonoscopía.
El colon por enema fue considerado la mejor herramienta diagnóstica por demostrar la extensión y la gravedad de la DI. Sin embargo, actualmente está en desuso por su baja aceptación de los pacientes, el tiempo que lleva su realización, la tasa de complicaciones y la exposición alta a la radiación (5).

La TC desempeña un importante rol en el diagnóstico de la DI, pero es más relevante para diagnostico de DA. Nos ayuda a diferenciar la DC (inflamación diverticular aguda con estenosis y/o fístula y/o absceso) y la DNC (inflamación diverticular aguda sin estenosis y/o fístula y/o abscesos). Por otra parte, la TC puede generar confusión entre la DA derecha, el carcinoma y la colitis isquémica. El ultrasonido y la resonancia magnética son útiles también, pero estas modalidades se quedan inconclusas en términos de su capacidad clínica (5).

La colonoscopía continúa siendo la herramienta diagnóstica y terapéutica más usada en DI y ED. Recientemente, se han encontrado signos endoscópicos de DA, además de ser útil en el diagnóstico diferencial con EII o el cáncer colorectal (CCR) (5).
Respecto a las manifestaciones inflamatorias, en un estudio realizado en 8,525 colonoscopías consecutivas se encontró una incidencia baja (<2%) de inflamación de la mucosa en presencia de ED de colon, pero la colonoscopía y la histopatología son un método necesario para el diagnóstico diferencial, principalmente con EEI (6). El diagnóstico endoscópico de la DI generalmente es incidental y no afecta la seguridad y la exactitud de la colonoscopía (4, 5).

La detección de DI masiva, en particular en el sigmoides, puede incrementar el riesgo de perforación debido a la rigidez del colon y al crear confusión respecto a la luz intestinal con la luz diverticular cuando aparecen múltiples divertículos (4).

COLONOSCOPÍA Y HEMORRAGIA DIVERTICULAR

La hemorragia diverticular (HD) es la causa más común de hemorragia digestiva baja. Las manifestaciones clínicas van desde manchado, rectorragia, hematoquecia o hemorragia masiva, y es causada por ruptura traumática de los vasos rectos de la luz del divertículo.

La resolución espontánea de la hemorragia ocurre hasta en 76-80% de todos los casos y 98.5% de estos pacientes requiere transfusión de menos de 3 unidades, con una tasa de recurrencia de hemorragia que va de 25 a 30% (2).

Estudios recientes encontraron que los factores de riesgo independientes para HD son: el consumo de alcohol (bebedor leve OR 3.4; bebedor moderado OR 3.3), el índice tabáquico (OR 2.0), consumo de AINE (OR 4.6), dosis bajas de aspirina (OR 1.9), antiplaquetarios diferentes a la aspirina (OR 2.2), y la terapia dual que tiene más riesgo que la monoterapia (4).

La aterosclerosis también ha sido considerada como una causa importante de HD relacionada con eventos vasculares cerebrales e hiperuricemia. Pero el factor más importante continúa siendo el uso de AINE (7, 8).

¿Cuándo y cómo realizar la colonoscopía en hemorragia activa? Por lo general, la colonoscopía es el método de primera elección, el más disponible y con el que se tiene más experiencia. Pero existen otros métodos, como la angio TC o los eritrocitos marcados que se utilizan para evaluar la hemorragia digestiva baja y de intestino medio. Sin embargo, la colonoscopía y la angioTC son los únicos métodos que ofrecen una intervención terapéutica. Estudios recientes en la Clínica Mayo concluyeron que no hay una relación entre el diagnóstico y el tiempo de la colonoscopía, por lo que ésta se puede realizar en un paciente estable con hemorragia autolimitada en cualquier momento sin impacto en el diagnóstico (7). Tampoco se ha demostrado que el tiempo en realizar la colonoscopía ni la preparación disminuyan los días de hospitalización (8).

La realidad en nuestro medio es que hay que individualizar cada caso y ver la disponibilidad de procedimientos en ese momento. La ventaja de la angio-TC con la extravasación del medio de contraste es localizar el sitio de hemorragia para posteriormente realizar la colonoscopía. En algunos centros con experiencia, la embolización radiológica se realiza selectivamente con vasopresina y otros productos en el momento en que se detecta por angiografía (riesgo de infarto intestinal, 13-33%). En el caso de que la colonoscopía no esté disponible, esté contraindicada o sea incompleta, la angioTC o angiografía es el método de elección para manejo selectivo, recuérdese que la angiografía necesita al menos 1 mL/min o más para poder hacer detección por imagen (8).

La cirugía sólo se reserva para hemorragias que no se pueden controlar con los estudios ya mencionados con inestabilidad hemodinámica, como una última opción. Esto llega a ocurrir en 10-25% de los reportes publicados con una morbilidad de 17% y mortalidad de 25% (8). Por lo general, se realiza resección del segmento afectado, pero cuando no es posible su localización, se realiza colectomía subtotal.

La colonoscopía casi siempre se realiza cuando la hemorragia se detuvo de forma espontánea (cerca de 80% de los casos), para el diagnóstico diferencial y está reemplazando a la radiología por la alta prevalencia de divertículos del lado derecho en mayores de 75 años (3, 4).

Existen varios métodos hemostáticos endoscópicos, entre ellos la inyección de epinefrina y la sonda bipolar, que logran control de la hemorragia de 25 a 86%, y tasas de recurrencia de hemorragia de 25 a 38%. La colocación de endoclips ha demostrado control de la hemorragia casi de 100% sin episodios de recurrencia. Recientemente, la ligadura de los divertículos se ha hecho más popular y se han reportado tasas de éxito mejores que con los hemoclips en el control y recurrencia de hemorragia (p= 0.018) (2). La localización izquierda es un factor independiente de casos refractarios de hemorragia después de terapia hemostática con clips.

Se recomienda una colonoscopía urgente en caso de HD, entre 6-12 h después de la admisión, cuando será posible encontrar estigmas de hemorragia activa o reciente en 20% de los casos graves.

La colonoscopía temprana (dentro de las primeras 24 h) es aún controversial. Ésta puede encontrar el sitio de hemorragia con bajas tasas de recurrencia usando una adecuada limpieza (infusión rápida de polietilglicol de 6-8 l) y llenarse de paciencia con estudios prologados (45 a 140 minutos). El uso de bombas de agua ha mejorado su capacidad diagnóstica y terapéutica (8).

El síndrome anémico es bien tolerado porque la mayoría ocurre en la tercera edad, en pacientes que sufren múltiples comorbilidades y no tienen tanta actividad física. Podemos concluir que la colonoscopía urgente se deberá reservar para episodios de hemorragia digestiva baja en donde la angioTC no es diagnóstica en el primer episodio de hemorragia. El mejor momento para realizar una colonoscopía es cuando la hemorragia se autolimitó, lo que ocurre en la mayoría de los casos (casi 90% en algunas series). Hay que identificar los estigmas de hemorragia reciente y tratamiento a las lesiones con una sola técnica. También se recomienda dejar un tatuaje o un hemoclip para localizar con mayor facilidad el sitio de hemorragia en caso de recidiva (2, 4, 8).

COLONOSCOPÍA EN DIVERTICULITIS AGUDA

La DA debe ser evaluada por métodos clínicos, bioquímicos y radiológicos para definir la gravedad y el manejo sin importar la recurrencia, refractariedad o colitis segmentaria (CS). La proteína C reactiva (PCR) > 50 mg/dL es el parámetro bioquímico más importante (9). La TC es considerada el "estándar de oro" para el diagnóstico de DA y sus complicaciones.

Generalmente, la colonoscopía implica riesgo de perforación por la necesidad de insuflar aire y manipular, por lo que se prefiere evitarla. Cuando un estudio de imagen es inconcluso, la colonoscopía ayuda a un correcto diagnóstico diferencial, que va desde la DA hasta otros padecimientos asociados a DI como la enfermedad de Crohn, CSAD, infecciones bacterianas, colitis por ***Clostridium difficile***, colitis isquémica y CCR. En estos casos se recomienda que se realice por un endoscopista experto, limitar la insuflación, de ser posible, usar CO2, inmersión en agua y manipular en forma gentil. En el momento en que se encuentra DA, la colonoscopía se debe suspender (4). En algunos casos, la DA se encuentra en forma incidental, como un hallazgo en la colonoscopía (2% de colonoscopías de tamizaje). En esos casos, se recomienda detener el estudio y posponerlo hasta después del manejo (2).

Se pueden encontrar hallazgos endoscópicos característicos en pacientes con sospecha de DA no complicada asintomática en 0.48% (4). Recientemente, un estudio de 8,525 colonoscopías consecutivas determinó que los pacientes con DA no complicada asintomática presentan inflamación que afecta principalmente los orificios y la mucosa periférica. En colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) asociada a DI, la inflamación afecta a la mucosa en general, incluyendo los orificios, y en CSAD se afecta la mucosa entre los divertículos respetando los orificios (4).

Aún sigue siendo controversial la colonoscopía en la DA y se aconseja realizarla 6 semanas después del episodio agudo (4).

Está indicado realizar colonoscopía precoz o temprana (3-11 días después del ingreso) si después de 7-10 días de tratamiento no hay una buena evolución (10). Esto permitirá descartar otra causa que explique la persistencia de síntomas. Hasta 17% de pacientes puede presentar otra patología significativa sin incrementar el porcentaje de eventos adversos (2, 4). La Asociación Americana de Gastroenterología recomienda la colonoscopía tardía (4-12 semanas después del ingreso) argumentando que puede ser igual de segura y efectiva que la precoz (10).

Podemos concluir que la colonoscopía en DA sólo está indicada si el cuadro no mejora en 5 a 7 días de manejo. Si es un hallazgo durante la colonoscopía, se debe detener el procedimiento y posponerlo posterior al cuadro. Es muy cuestionable realizar la colonoscopía sólo para confirmar el diagnóstico de DA o si existe duda del diagnóstico.

COLONOSCOPÍA EN EL SEGUIMIENTO DE LA DIVERTICULITIS AGUDA

La colonoscopía se considera un procedimiento invasivo que puede provocar dolor, el cual se autolimita sin ningún problema. Pero en un paciente convaleciente de DA, en quien el dolor es el signo cardinal, esto no es lo más deseable. Además, puede haber efectos adversos más graves como perforación, hemorragia o un nuevo cuadro de diverticulitis aguda.

En un estudio retrospectivo con 43,000 pacientes, los autores observaron 4.7 eventos adversos por cada 1,000 colonoscopías. El realizar polipectomía aumentaba el riesgo relativo (RR) a 2.64 en eventos adversos y la edad se asoció con mayor aumento del RR (3.21 en pacientes de 75 a 85 años de edad). Los autores concluyeron que es innecesario realizar la colonoscopía posterior a un evento de DA (11).

La principal indicación de colonoscopía posterior a un evento de DA es para excluir pólipos del colon o malignidad. Se cree que hay un incremento de células proliferativas en estos pacientes y es posible observar la presencia de inflamación, endoscópica e histológica en 27 a 37% de pacientes.

La edad del paciente y la presencia de abscesos son los mejores predictores de recurrencia y deben ser considerados al momento de definir quiénes requieren de colonoscopía posterior a un evento de DA (12).

En una cohorte de riesgo de CCR se encontró una alta prevalencia de DI, con un riesgo ajustado para la edad, sexo y las comorbilidades de 4.54 (95% IC 4.19-4.91; p< 0.0001) (13). Los autores explican que el riesgo elevado durante el primer año se debe a una mala clasificación en el tamizaje. Muhammad et al. encontraron que la prevalencia de pólipos de colon en pacientes con DI es mayor que en pacientes sin DI (OR 1.54; 95% IC de 1.27-1.80, p= 0.001) (14).

También se ha comparado la tasa de detección de neoplasias avanzadas en pacientes durante su primer evento de DA contra pacientes en tamizaje de CCR, encontrando que 6.7% de los pacientes con DA tenían CCR avanzado en comparación con 9.1% en los pacientes de tamizaje (OR de 0.71). Los autores concluyeron que no hay diferencia significativa entre ambos grupos, por lo que se deberá eliminar la colonoscopía posterior a DA y sólo enrolarlos en su tamizaje normal de CCR de acuerdo con su edad y antecedentes familiares (15). También se encontró una prevalencia de 2.1% de CCR después de un año de diagnóstico de DA en pacientes con complicaciones como absceso, perforación local y/o fístula comparados con los que no tenían complicaciones. Por lo que se afirma que, si se diagnostica una DA no complicada por TC, no es necesario realizar colonoscopía, a diferencia de si se encuentra la DA complicada, en cuyo caso es necesaria la colonoscopía con el fin de descartar malignidad, en especial en el lado izquierdo del colon y cuando no han tenido una colonoscopía reciente (5, 16).

Otros autores recomiendan colonoscopía después de un ataque de DA si el paciente es mayor a 50 años, con un riesgo estimado de 1.6% (95% IC, 0.9%-2.8%) después de un ataque de DA y con un riesgo de 0.7% (95% IC, 0.3-1.4%) en pacientes con DANCA (17, 18). Por tanto, si no está complicado, es menor el riesgo.

También es válido en pacientes en quienes nunca se ha explorado el colon, si hay engrosamiento de la pared de más de 6 mm, la presencia de absceso, obstrucción o nódulos linfáticos en la TC (19).

Es importante mencionar que también existen métodos no invasivos como la calprotectina fecal (CF), una proteína excretada en las heces utilizada ampliamente en EII. Pero puede ser útil en la vigilancia después de la remisión de un evento de DA. La recurrencia de la DA parece estar relacionada con CF anormal en el seguimiento (5).

COLONOSCOPÍA COMO HERRAMIENTA PREDICTIVA PARA LA ENFERMEDAD DIVERTICULAR

Actualmente, el diagnóstico de la ED se basa en la imagen tomográfica y la clasificación de Hinchey, así como otras clasificaciones clínicas, pero la mayoría está enfocada a estratificar la gravedad de la DA y no el amplio espectro de la ED. A pesar del número de colonoscopías que se realizan en el mundo, no existe una clasificación de la enfermedad basada en los hallazgos endoscópicos. Por muchos años se ha hipotetizado que la apariencia endoscópica anatómica de los divertículos del colon puede influir en su evolución y tener un valor predictivo de la enfermedad.

Por esta razón, se creó recientemente una clasificación de la enfermedad diverticular llamada (DICA): Evaluación de la inflamación diverticular y sus complicaciones (tabla 1). Esta clasificación considera 4 ítems, a saber: extensión de la DI, número de divertículos, presencia de signos inflamatorios y presencia de complicaciones.

a. Extensión de la DI: izquierda o derecha.
b. Número de divertículos (en cada segmento): menos de 15, grado I; más de 15, grado II.
c. Presencia de inflamación: edema/hiperemia, erosiones, CSAD. Se reporta el grado más grave encontrado.
d. Presencia de complicaciones: rigidez del colon (distensión limitada al momento de la insuflación), estrecheces de la luz franqueables al endoscopio, estenosis o estrechamientos de la luz con elevado riesgo de perforación debido a la presencia de características anatómicas (por ejemplo, muchos divertículos en el ángulo esplénico), pus (material purulento proveniente de un divertículo) o hemorragia (20).

Los puntos finales de la clasificación se asignan de acuerdo con la gravedad de los hallazgos anatómicos e inflamatorios encontrados.

Se asignan dos puntos a los divertículos localizados en el lado izquierdo porque la DA es más frecuente ahí que en el lado derecho.

Tabla 1

ITEMS	PUNTOS
Extensión de la diverticulosis	
Colon descendende	2
Colon ascendente	1
Número de divertículos (en cada segmento)	
Grado I: hasta 15	0
Grado II: arriba de 15	1
Presencia de signos inflamatorios	
Edema / hiperemia	1
Erosiones	2
Colitis segmentaria asociada a divertículos	3
Presencia de complicaciones	
Rigidez del colon	4
Estenosis	4
Pus	4
Sangrado	4

DICA 1: 1-3, DICA 2: 4-7, DICA 3: 3>7

DICA 1: cuando la suma de puntos es hasta 3. Ésta es una simple DI, probablemente sin riesgo de complicaciones.

DICA 2: cuando la suma es de 4 a 7 puntos. Ésta es una ED leve, probablemente con bajo riesgo de complicaciones.

DICA 3: cuando la suma es mayor a 7. Ésta es una ED grave, probablemente con alto riesgo de complicaciones.

La validación se realizó al estimar la correlación entre el índice calculado e índices inflamatorios como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la PCR, ya que estos dos índices correlacionan con la gravedad de la ED (20). Además, se evaluaron 4 principales síntomas que fueron: el dolor abdominal, hemorragia, constipación y diarrea. En particular, el dolor abdominal fue considerado el síntoma principal que caracteriza a la ED. En el estudio de validación se comparó a 50 pacientes con videos, contra un brazo control, doble ciego en pacientes con ED no complicada sintomáticos con un seguimiento a 1 año. La confiabilidad inter-observador reportó una kappa de 0.847 (95% IC 0.812 a 0.893): para el grado 1 la kappa fue de 0.878 (95% IC 0.832 a 0.895); para grado 2 fue de 0.765 (95% IC 0.735 a 0.786) y para grado 3 fue de 0.891 (95% IC 0.845 a 0.7923) (4). Se encontró una correlación significativa de la clasificación con ambas pruebas VSG y PCR (VSG vs. DICA p= 0.0001; PCR vs. DICA p= 0.0001) y una correlación significativa entre el valor del dolor con las clasificaciones de DICA (p= 0.0001) (4). De los 50 pacientes seguidos, se encontró retrospectiva-

mente que 30 (68%) se clasificaron como DICA-1 y 20 (32%) como DICA-2. La ocurrencia o recurrencia de complicaciones fue de 29 (58%) pacientes, de éstos, 10 (34.5%) con DICA-1 y 19 (65.5%) como DICA-2 (p= 0.036). La DA ocurrió en 6 pacientes: 1 (16.7%) clasificado como DICA-1, y 5 (83.3%) clasificados como DICA-2 al comienzo del estudio (p= 0.083) (4, 20). Por tanto, la clasificación DICA es un instrumento nuevo y práctico que se puede usar para describir el colon dentro de toda la variabilidad de la ED y no sólo en DA. Es fácilmente reproducible y su aceptable correlación con los reactantes de fase aguda y marcadores clínicos la hace más atractiva en la práctica diaria (4).

En otras palabras, las DI simples o asintomáticas no necesitan ningún tratamiento de mantenimiento para prevenir complicaciones, mientras que un colon con signos de ataques inflamatorios recurrentes puede ser que no responda a tratamiento de mantenimiento para prevenir recurrencia de complicaciones. Por lo contrario, DICA-2 parece ser el más apropiado para el tratamiento de mantenimiento para prevenir ocurrencia y recurrencia de complicaciones (21). Sin embargo, son necesarios más estudios clínicos prospectivos para validar mejor esta clasificación y que realmente impacte en la historia natural de la ED disminuyendo sus complicaciones con tratamientos de mantenimiento adecuados y oportunos (4). En el caso de un DICA-1, la prucaloprida podría tener un rol en el control de síntomas (1).

COLONOSCOPÍA EN COLITIS EN SEGMENTOS ASOCIADA CON DIVERTICULOSIS

Se estima que 0.3-1.3% de los pacientes con divertículos tiene evidencia endoscópica y clínica de CSAD y la manifestación más común es rectorragia (22).

La colonoscopía puede revelar signos indirectos de DA previas como lo son la rigidez de la pared del colon, subestenosis o estenosis de la luz intestinal, por lo que la colonoscopía es esencial para establecer el diagnostico de CSAD (2).

La CSAD es una entidad crónica y del colon izquierdo con la presencia de divertículos siempre respetando el recto. Más que una complicación de la ED es una entidad clínica independiente dentro del espectro de la EEI (2, 22). La etiología no está completamente clara, pero se propone que se trata de una respuesta a la desregulación inmune de la microbiota intestinal y comparte la fuerza de la mucosa debido a los divertículos (22). Las características endoscópicas son eritema, erosiones, granularidad y friabilidad de la mucosa, el involucramiento de la mucosa puede ser difusa o más frecuentemente en parches, solamente en el colon, de predominio en el sigmoides y sin inflamación del recto (4, 22).

La colonoscopía en estos pacientes requiere de mayores habilidades para reconocer diferentes situaciones de riesgo como DI masivas con luces intestinales virtuales, ángulos estrechos, luz intestinal rígida y fija, y el paso de estenosis, por lo que el uso de endoscopios de menor calibre y mayor rigidez pueden ser útiles (endoscopios pediátricos o enteroscopios). Los caps transparentes pueden ayudar a personas en entrenamiento y el uso de CO2 puede disminuir las molestias posteriores (2).

La expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) es mayor en CSAD comparado con la población general, muy similar a lo encontrado en EEI y el infliximab es capaz de reducir este factor logrando la remisión cuando los esteroides e inmunomoduladores han fallado. Esta conducta es muy similar a la encontrada en CUCI y Crohn, por lo que se sostiene la hipótesis de que la CSAD cae dentro de una EEI. Los reportes de esta entidad son escasos y de baja calidad, ya que son muestras pequeñas y estudios retrospectivos. Recientemente, se llevó a cabo un estudio prospectivo de más de 6,000 colonoscopías con características de CSAD y se describieron 4 diferentes imágenes endoscópicas.

A. Enfermedad de pliegues crecientes: lesiones rojas redondas generalmente detectadas en la cima de los pliegues de colon, son pequeñas (diámetro de 0.5-1.5 cm), sin úlceras y sin signos de hemorragia.

B. Lesiones similares al CUCI, de leves a moderadas: pérdida de la vasculatura, edema de mucosa, hiperemia, friabilidad y erosiones difusas. Pero involucra sólo la mucosa entre los divertículos.

C. Colitis tipo Crohn: úlceras aftosas aisladas y pequeñas en la cima de los pliegues del colon rodeados de mucosa no inflamada.

D. Colitis tipo CUCI graves: Pérdida de la vasculatura, hiperemia intensa, úlceras difusas y disminución del calibre de la luz del colon.

Esta clasificación endoscópica parece tener también un valor predictivo y ha mostrado recientemente que los grados B y D tienen más características de gravedad y alta recurrencia que los grados A y C.
Por lo general, la DA afecta los orificios y después se expande a la mucosa interdiverticular cuando es grave, en CSAD la afectación es sobre todo en la mucosa interdiverticular y la afectación a los orificios ocurre en casos avanzados. En el CUCI y la ED la inflamación afecta toda la mucosa, incluyendo los orificios, pero si está respetado el recto es más probable que una CSAD se encuentre presente.

Respecto a los artefactos de la inflamación, en el recto es muy común por la preparación utilizada en la colonoscopía y debe ser considerada como normal, no es necesario comentarla en los reportes endoscópicos ya que pueden crear confusión. También ocurren artefactos como colitis química debido a los productos de desinfección y esterilización, lesiones químicas y daño histológico que deben diferenciarse de la CSAD (4).

CONCLUSIÓN

La colonoscopía es un método diagnóstico y terapéutico que ha ganado terreno en la DI y actualmente ayuda a una descripción más detallada de la enfermedad, con lo que se logra entender y caracterizar mejor con el objetivo de prevenir y tratar mejor las complicaciones. Se necesitan más estudios prospectivos para validar mejor esta descripción.

REFERENCIAS

1. Fluxa D, Quera R. Enfermedad diverticular mitos y realidades. Rev Med Chile 2017;145:209-218.
2. Grande G, Zulli C, Pigo F et al. The Role of Colonoscopy in the Diverticular Disease. J Clin Gastroenterol 2016;50:S1:13-15.
3. Templeton AW, Strate LL. Updates in Diverticular Disease. Curr Gastroenterol Rep 2013;15:339-347.
4. Tursi A. The Role of Colonoscopy in Managing Diverticular Disease of the Colon. J Gastrointestin Liver Dis 2015;24:85-93.
5. Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: The pathophysiology and medical managment of diverticulosis and diverticular disease of the colon 2015;42:664-684.
6. Tursi A, Elisei W, Giogetti M et al. Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:358-65.
7. Feuerstein JD, Falchuk KR. Divertculosis and diverticulitis. Mayo Clin Proc 2016;91:1094-1104.
8. Cirocchi R, Grassi V, Cavaliere D et al. New trends in acute management of colonic diverticular. Medicine 2015;94:1-7.
9. Medina-Fernández FJ, Díaz-Jiménez N, Gallardo-Herrera AB et al. New trends in the management of diverticulitis and colonic diverticular disease. Rev Esp Enferm Dig 2015;107:162-170.
10. Stollman N, Smalley W, Hirano I et al. AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association. Institute guideline on the management of acute diverticulitis. Gastroenterology 2015;149:1944-1949.
11. Agarwal AK, Karanjawala BE, Maykel JA et al. Routine colonic endoscopic evaluation following resolution of acute diverticulitis: Is it necessary? World J Gastroenterol 2014;20(35):12509-12516.
12. Brar MS, Roxin G, Yaffe PB et al. Colonoscopy following nonoperative management of uncomplicated diverticulitis may not be warranted. Dis. Colon Rectum 2013;56:1259-1264.
13. Huang WY, Lin CC, Jen YM et al. Association between colonic diverticular disease and colorectal cancer. A nationwide population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1288-1294.
14. Muhammad A, Lamendola O, Daas A et al. Association between colonic diverticulosis and prevalence of colorectal polyps. Int J Colorectal Dis 2014;29:947-951.
15. Daniels L, Unlu C, de Wijkerslooth TR et al. Yield of colonoscopy after recent CT-proven uncomplicated acute diverticulitis: A comparative cohort study. Surg Endosc 2015;29:2605-2613.
16. Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular disease: An update of pathogenesis and management. Gut Liver 2017;12:125-132.
17. Sharma PV, Eglinton T, Hider P et al. Systematic Review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis. Ann Surg 2014;259:263-272.
18. Choi YII, Koh SJ, Kim JW et al. Do we need colonoscopy following acute diverticulitis detecte don Computed Tomography to exclude colorectal malignancy? Dig Dis Sci 2014;59:2236-2242.
19. Elmi A, Hedgire SS, Pargaonkar V et al. Is early colonoscopy beneficial in patients with CT- diagnosed diverticulitis? AJR Am J Roentgenol 2013;200:1269-1274.
20. Tursi A, Brandimarte G, Di Mario F et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: The DICA classification. Dig Dis 2015;33:68-76.
21. Elisei W, Tursi A. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis Ann Gastroenterol 2016;29:24-32.

22. 22.Jaung R, Robertson J, Vather R et al. Changes in the approach to acute diverticulitis. ANZ J Surg 2015;85:715-719.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el factor de riesgo más importante para hemorragia diverticular?
   a. La edad del paciente
   b. El tabaquismo
   c. El consumo de alcohol moderado
   d. Dosis bajas de aspirina
   e. Consumo de AINE

2. ¿Qué aseveración muestra la indicación ideal de una colonoscopía por alta sospecha de hemorragia diverticular?
   a. En un paciente inestable, durante las primeras 24 h de su ingreso con hematoquecia y anemia
   b. En un paciente estable con angio-TAC negativa para hemorragia digestiva durante las primeras 24-48 h de su ingreso con hematoquecia y anemia
   c. En un paciente inestable, con angio-TAC positiva con fuga del medio de contraste en el colon sigmoides en las primeras 6 h de su ingreso
   d. En un paciente estable con angio TAC negativa para hemorragia digestiva durante las primeras 24 h de su ingreso con melena y anemia
   e. En un paciente inestable, sin angio-TAC, a las 6 h de su ingreso con anemia

3. ¿Indica la aseveración correcta respecto a la colonoscopía en diverticulitis aguda?
   a. Es una contraindicación absoluta
   b. Está indicada, de no haber una buena evolución al manejo posterior a 7-10 días
   c. Está indicado realizar colonoscopía a todos los pacientes con diverticulitis en cualquier momento, siempre y cuando no haya complicaciones en la tomografía
   d. Es posible realizar colonoscopía en estos pacientes, pero es necesario utilizar CO2, inmersión en agua y que sea practicada por un experto
   e. La colonoscopía se puede realizar en todos los casos

4. ¿Qué características endoscópicas considera la clasificación de DICA para predecir gravedad y complicaciones en la enfermedad diverticular?
   a. Extensión, número de divertículos, presencia de inflamación y complicaciones
   b. Hemorragia, infección, tamaño de los divertículos y forma del colon
   c. Extensión, número de divertículos, tamaño de divertículos y complicaciones
   d. Complicaciones, número y tamaño de los divertículos
   e. Patrón vascular, hemorragia, erosiones y úlceras

Mitos en la enfermedad diverticular ¿Qué debemos informar a nuestros pacientes?

Dr. Diego Gerardo Vázquez Saldaña[1],
Dr. David Antonio Mateo de Acosta Andino[2]

[1]Hospital de Especialidades Médicas de la Salud, San Luis Potosí, S.L.P.
[2]Hospital OSF Healthcare Medical Center
Peoria, Illinois

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad diverticular en sus dos principales presentaciones, diverticulosis y diverticulitis tiene una alta prevalencia en países occidentales.
- La enfermedad diverticular aumenta su incidencia con la edad e intervienen en su fisiopatología la motilidad colónica, la distensibilidad colónica, la dieta, factores genéticos, la edad y otros.
- La diverticulitis se caracteriza por la participación de microorganismos Gram negativos y anaerobios, es más frecuente en el sigmoides debido a que es el segmento más estrecho del colon y la presión intraluminal es mayor.
- El ultrasonido y la tomografía abdominopélvicos tienen alta sensibilidad y especificidad y establecen la etapa del padecimiento de acuerdo con la clasificación de Hinchey, además, permiten evaluar la gravedad de la enfermedad y establecer un plan terapéutico.
- Puede realizarse tratamiento quirúrgico electivo en pacientes con enfermedad diverticular una vez que se ha controlado el foco infeccioso y se ha documentado apropiadamente la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad diverticular y sus complicaciones tienen una prevalencia alta en la práctica médica de los países occidentales, es conocida desde la antigüedad, descrita como hallazgo en el siglo XVIII, no fue tomada en cuenta como una enfermedad sino hasta que fue descrita a detalle por Grasser, quien describió los cambios anatomopatológicos y los correlacionó con los signos clínicos presentados por los pacientes aquejados por diverticulitis, posteriormente, a inicios del siglo pasado, fue descrito el manejo quirúrgico y ahí tomó mayor relevancia en la práctica (1).

Definición. Los divertículos son hernias que se producen a través de la pared del intestino grueso, más frecuentemente en la entrada de los vasos nutricios y en dos filas, una a cada lado de las tenías antimesentéricas. Su número varía de entre unos pocos hasta varios cientos y el tamaño habitual que presentan es de 5 a 10 mm, aunque raramente pueden observarse divertículos muy grandes, son en realidad divertículos falsos, ya que contienen únicamente mucosa y submucosa cubiertos por serosa (2). Su sitio de presentación más común es en el colon sigmoides por arriba de 90% de los casos y en 30% de éstos se presentan como única localización de la enfermedad diverticular, esto es debido a que es el segmento más estrecho del colon y donde la presión intraluminal es mayor, mientras que en el resto de los pacientes pueden presentarse en el sigmoides, al mismo tiempo que en otros sitios del colon; cabe señalar que el recto raramente es afectado por la enfermedad diverticular. Cuando los divertículos se presentan en el colon derecho es difícil sospechar su presencia, pueden ser confundidos con apendicitis aguda y generalmente se presentan en pacientes más jóvenes (3).

Etiología. Se conocen varios factores que han sido implicados en el desarrollo de la enfermedad diverticular. Uno de ellos es la estructura de la pared del colon, el adelgazamiento de la capa muscular es una de las características más prominentes y de presencia constante en la enfermedad diverticular. Los segmentos de colon involucrados han mostrado distensibilidad anormal.

La motilidad colónica: la motilidad basal de los segmentos afectados es generalmente mayor, la actividad propulsiva cualitativa y cuantitativa es anormal. Además, la respuesta motora colónica a la ingesta de alimentos es anormal. Se ha demostrado que la presión intraluminal en las paredes del colon está aumentada. Existe una relación entre los cambios de las fibras de colágeno de la submucosa y el tejido conectivo entre las capas longitudinal y circular a mayor edad, adicionalmente, el contenido de elástica aumenta, las fibras elásticas modifican su estructura y hay engrosamiento de la pared colónica a pesar de que la fuerza tensil disminuye. A manera personal, creemos que los divertículos son algo así como las "arrugas o las canas del intestino grueso": cumplimos 30 años de edad y su presentación es posible, incrementando con el paso del tiempo.

La presencia de la enfermedad diverticular se relaciona con la "occidentalización" de la dieta, es decir, la dieta baja en residuo y alta en harinas y azúcares es causa de enfermedad diverticular. El mecanismo que se ha propuesto es la disminución de la masa fecal, adelgazando el colon y aumentando la presión intraluminal, requiriendo de mayor esfuerzo colónico para la movilización de la masa fecal, en contraste con una dieta alta en fibra en donde la masa fecal es mayor y se asocia a un tránsito rápido de la materia fecal, elemento importante en la función intestinal saludable.

Los factores genéticos y la raza son importantes. La presencia de divertículos en pacientes jóvenes o incluso niños con síndrome de Marfan o Síndrome de Ehler Dadlos y su asociación en los pacientes con enfermedad renal poliquística y la presencia de perforaciones diverticulares sugieren asociación genética. Mientras que en caucásicos la presencia de enfermedad diverticular es más frecuente en el colon izquierdo, en los asiáticos se presentan más comúnmente en el colon derecho.

A pesar de esto, ninguno de estos factores explica por sí solo el desarrollo de la enfermedad diverticular, es una compleja interacción entre la motilidad colónica, la estructura de la pared intestinal, la edad, la dieta y quizá otros factores no conocidos, en conjunto con factores genéticos, lo que llevan al desarrollo de la enfermedad diverticular (4).

Incidencia. La incidencia exacta no se conoce, es igual en hombres y mujeres, aunque es conocido que tiene relación con el aumento en la edad, varía desde 5% en menores de 40 años hasta 65 a 80% en pacientes de 65 años de edad o mayores (5).

ENFERMEDAD DIVERTICULAR NO COMPLICADA (DIVERTICULOSIS)

Con frecuencia, ésta es una condición asintomática y la mayoría de los pacientes no tiene datos clínicos que los hagan buscar atención médica; cuando se hace el diagnóstico, generalmente es un hallazgo en estudios realizados por otras enfermedades. En algunos casos, la manifestación clínica de la enfermedad es una complicación sintomática que lleva al paciente a buscar atención. Los síntomas más comunes son dolor abdominal que habitualmente se presenta en la fosa iliaca izquierda (en proyección del colon sigmoides), que varía desde un dolor leve y tolerable, o sensación de "discomfort", hasta dolor abdominal, sobre todo de tipo cólico, intenso, distensión abdominal y alteraciones del hábito intestinal. El dolor cólico abdominal típicamente ocurre en episodios de uno a varios días de duración, más comúnmente asociado a episodios de estreñimiento o constipación y empeora con la ingesta de alimentos, mejorando con la evacuación o canalización de gases. La exploración física habitualmente es irrelevante, no proporciona datos clínicos, el paciente con sospecha de enfermedad diverticular no complicada deberá ser estudiado mediante colon por enema o idealmente colonoscopía para confirmar el diagnóstico y al mismo tiempo excluir la presencia de otras enfermedades con manifestaciones clínicas similares, como el cáncer colorrectal, el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis isquémica, enteropatía por radiación o colitis infecciosa, además de permitir la visualización de la mucosa colónica y la toma de biopsias en caso necesario (6).

TRATAMIENTO

Dado que la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos, lo habitual es que no requieran tratamiento, pero en pacientes sintomáticos se recomienda con frecuencia una dieta con alto contenido de fibra y medicamentos antiespasmódicos. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que sustente la ingesta de fibra y en algunos pacientes los antiespasmódicos pueden empeorar la sintomatología. Existen estudios que mencionan la administración cíclica de rifaximina (7) a razón de 400mg/día, durante 7 días al mes, con disminución importante de la sintomatología abdominal y disminución en la incidencia de diverticulitis.

Diverticulitis. Es la complicación más frecuente de la enfermedad diverticular y su incidencia varía de 10 a 25%. En la diverticulitis no complicada la inflamación permanece localizada en la pared colónica afectada y su mesocolon, mientras que en

la complicada la inflamación se extiende produciendo abscesos pericolónicos o distales o incluso peritonitis difusa. El dolor abdominal es el síntoma cardinal, que es referido hacia la fosa iliaca izquierda o región suprapúbica y de manera frecuente se presentan cambios en el hábito intestinal o rectorragia. De manera menos frecuente se pueden presentar náusea, vómito y distensión abdominal, así como sintomatología urinaria que es resultado de la inflamación cercana a la vejiga o uréteres. El diagnóstico se realiza a través de la exploración física en la que resalta dolor con la compresión profunda en los cuadrantes izquierdos, sobre todo en la fosa iliaca, aunque cuando el colon es redundante puede manifestarse con dolor en cuadrantes derechos, simulando la clínica de una apendicitis. El dolor habitualmente es del tipo cólico, aunque puede ser difuso y su intensidad varía en relación con la severidad del proceso inflamatorio, desde la incomodidad con la palpación profunda hasta dolor intenso, rigidez muscular abdominal e incluso datos clínicos de irritación peritoneal y en ocasiones puede palparse un plastrón en la fosa iliaca izquierda. Cuando se realiza la exploración proctológica se refiere dolor en fosa iliaca izquierda durante el tacto rectal, dolor pélvico y puede tocarse abobamiento sobre la pared rectal, además de palparse aumento local de la temperatura. En cuanto a los estudios de laboratorio y gabinete puede encontrarse leucocitosis en un porcentaje cercano a 80%, aunque su correlación con la gravedad de la enfermedad es pobre, pero su utilidad en el seguimiento de la enfermedad es apropiada. Cabe recalcar que en pacientes ancianos o inmunosuprimidos son menos evidentes los datos clínicos, y están frecuentemente enmascarados por los tratamientos crónicos de sus patologías de base, sobre todo cuando existe ingesta de antiinflamatorios no esteroideos.

Aunque los datos de la historia clínica y la exploración física en un paciente con diverticulitis son altamente sugestivos de la enfermedad, es recomendable realizar estudios de imagen, tales como el ultrasonido abdominal, que a pesar de ser operador dependiente tiene una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la diverticulitis y gran utilidad en la detección de abscesos. Es especialmente útil en el género femenino para excluir otras patologías pélvicas o ginecológicas. En cuanto a la tomografía, se recomienda la utilización de contraste intravenoso, así como los contrastes oral e intrarrectal cuando sea posible. La colonoscopía no debe ser utilizada como procedimiento de rutina en pacientes con sospecha de diverticulitis por su alta incidencia de complicación secundaria a la perforación colónica. La inflamación puede permanecer localizada como una diverticulitis simple o extenderse y producir complicaciones secundarias, tales como perforación de la pared colónica o diseminación bacteriana con peritonitis e incluso sepsis secundaria, es de mucha utilidad la clasificación tomográfica de Hinchey (8), en donde el grado I corresponde con un absceso pericólico asociado a diverticulitis, el grado II a un absceso distante (retroperitoneal o pélvico), el grado III una peritonitis purulenta difusa y el grado IV una peritonitis fecal difusa.

En ocasiones, no basta iniciar el tratamiento médico adecuado, además hay que sospechar la presencia de un absceso o peritonitis cuando los datos clínicos empeoran a pesar del tratamiento adecuado y realizar estudios de extensión como la tomografía para confirmar el diagnóstico, además de ser de utilidad para la medición del tamaño, localización y brindar la posibilidad de un drenaje percutáneo. En los pacientes menores de 40 años deberá tenerse especial consideración debido a que se considera como más "virulenta", es decir, la afección suele presentarse de manera más agresiva en estos pacientes, lo que vuelve controversial su tratamiento debido a que la historia natural de la enfermedad no es clara. Hay algunos autores que consideran que el tratamiento debe ser más agresivo y debe someterse al paciente a manejo quirúrgico desde el primer episodio, ya sea de manera urgente o electiva, aunque en realidad existe poca evidencia que recomiende la cirugía electiva desde el primer episodio en pacientes jóvenes (9).

Cuando la condición clínica del paciente amerita hospitalización, deberá iniciarse con líquidos parenterales y antibióticos, una vez que se han controlado los síntomas agudos puede completarse el tratamiento antibiótico por vía oral con el paciente en casa. Debe considerarse que entre 65 y 94% de pacientes con infecciones intraabdominales involucran Gram negativos y anaerobios, en especial ***Bacteroides fragilis,*** y que la utilización de la monoterapia contra estos patógenos ha mostrado eficacia similar a la combinación de antibióticos sinergistas. Además, si se asocia mesalazina se mejora la gravedad de los síntomas y se previene la recurrencia sintomática.

Después de haberse resuelto la sintomatología del ataque agudo, es recomendable la realización de una colonoscopía o sigmoidoscopía flexible para confirmar o excluir otras patologías que pueden dar datos clínicos similares. Deberá considerarse como

falla de tratamiento médico aquel paciente que no muestra mejoría clínica en las primeras 24 a 48 horas y deberá reevaluarse con tomografía abdominal. El tratamiento de un absceso intraabdominal dependerá de su tamaño, localización y condición clínica del paciente, prefiriéndose el drenaje percutáneo guiado por ultrasonido o tomografía si existe la disponibilidad de los recursos para hacerlo. En caso contrario, se deberá realizar una intervención quirúrgica de manera urgente en donde se prefiere la realización de sigmoidectomía o resección del segmento involucrado con anastomosis, la cual puede realizarse de manera manual o con sutura mecánica, nuevamente, dependiendo de la disponibilidad del recurso y de las condiciones clínicas del paciente, aunque la evidencia actual indica que es posible realizar el procedimiento en dos tiempos: el primero corresponde a un drenaje laparoscópico (10) y posteriormente la resección intestinal, dejando como opción final al procedimiento de Hartmann, en aquellos casos en que existe choque séptico, falla multiorgánica, inmunocompromiso o pacientes de alto riesgo (ASA IV), además de preferirse en casos de peritonitis fecal.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular complicada, nos gustaría hacer algunas consideraciones importantes: la colostomía como único procedimiento no es adecuada, ya que la intervención mínima deberá ser la resección intestinal del segmento afectado con realización de colostomía. Cuando existe un adecuado control del foco séptico y el tiempo de evolución no es prolongado podría considerarse la realización de una anastomosis primaria, asociada o no con un estoma de protección, tal como una ileostomía, además de un lavado exhaustivo de la cavidad abdominal. Existen algunas condiciones en las que deberá considerarse el tratamiento quirúrgico electivo, por ejemplo, cuando existe la presencia de una fístula, estenosis colónica sintomática, después de la resolución exitosa de un primer cuadro mediante drenaje percutáneo o en aquellos pacientes que han presentado dos episodios de diverticulitis no complicada (11), pero lo más importante es que siempre deberá individualizarse en cada paciente.

El tratamiento quirúrgico deberá incluir el segmento colónico engrosado, pero no necesariamente todo el colon involucrado con la enfermedad diverticular, aunque el sigmoides en su totalidad sí debe ser resecado. Deberá movilizarse el ángulo esplénico cuando sea necesario para lograr una adecuada movilización del colon y facilitar la realización de una anastomosis sin tensión, así como en aquellos casos en los que no sea posible realizar una anastomosis, facilita enormemente la posibilidad de anastomosis en un segundo tiempo quirúrgico. La anastomosis, independientemente de ser realizada de forma manual o con sutura mecánica, siempre debe ser realizada en tejido sano y es factible hacerla por laparotomía o por laparoscopía.

Cuando se realiza un drenaje percutáneo, existe la posibilidad de formación de una fístula colocutánea, su incidencia varía entre 5 y 33%, presentándose más comúnmente con episodios recurrentes, las más frecuentes son las colovesicales (65%) y colovaginales (25%), cuya presentación clínica es la fecaluria o neumaturia o infecciones urinarias de repetición, o el paso de heces a través de la vagina; la sospecha clínica generalmente se confirma a través de una tomografía de abdomen, la colonoscopía y la cistoscopía generalmente no se utilizan con fines diagnósticos. El diagnóstico casi siempre se realiza en el transoperatorio. Aunque la enfermedad diverticular es la primera causa de fístulas, es importante la realización de una colonoscopía debido a que el cáncer colorrectal es la segunda causa de éstas. El tratamiento quirúrgico puede realizarse una vez que el proceso séptico está controlado, deberá resecarse el segmento intestinal involucrado y realizar anastomosis primaria y cierre del orificio fistuloso en el órgano afectado (12). En ocasiones, es difícil diferenciar los divertículos del colon derecho y el cáncer, por lo que el tratamiento habitualmente consiste en una hemicolectomía derecha. En pacientes con inmunocompromiso, los datos clínicos pueden ser diferentes a la presentación habitual, lo que hace difícil su diagnóstico y tratamiento, siendo indicación el manejo quirúrgico ante cualquier sospecha de perforación.

Los rangos de perforación una vez que un paciente ha sido operado por diverticulitis varían entre 4 y 7%, siempre es importante determinar si el diagnóstico y el manejo quirúrgico inicial fueron los adecuados (13), además, la recurrencia es mayor cuando la anastomosis fue realizada a nivel del colon sigmoides en lugar de haber sido una anastomosis colorrectal.

REFERENCIAS

1. Durán-Ramos O, Martínez-Hernández-Magro P, Duran-Anguiano O. Enfermedad diverticular del colon. En: Morales-Saavedra JL, editor. Tratado de cirugía general. Tercera edición. Ciudad de México: Editorial El Manual Moderno, 2017, Pp. 1246-1254.
2. Petruzziello L, Iacopini F, Bulajic M et al. Review article: Uncomplicated diverticular disease of the colon. 23, Aliment Pharmacol Ther 2006, 1379-91.
3. Corman ML, editor. Colon and rectal surgery. 5th ed Philadelphia: Lippinott Williams & Wilkins, 2005.
4. Nakaji S, Danjo K, Munakata A et al. Comparison of etiology of right sided diverticula in Japan with that of left sided diverticula in the West. Int J Colorectal Dis 2002;17:365-73.
5. Maconi G, Barbara G, Bosseti C et al. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: A systematic review. Dis Colon and Rectum 2011;54:1326-38.
6. Cuomo R, Barbara G, Pace F et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. United European Gastroenterol J 2014;2:413-42.
7. Bianchi M, Festa V, Mopretti A et al. Meta-analysis: Long term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. Alimet Pharmacol Ther 2011;33:902-10.
8. Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomogramphy. Am J Gastroenterol 2005;100:910-17.
9. Guzzo J, Hyman N. Diverticulitis in young patients: Is resection after a single attack always warranted? Dis Colon Rectum 2004;47:1187-90.
10. Le Moine MC, Fabre JM, Vacher C et al. Factors and consequences of conversion in laparoscopic sigmoidectomy for diverticular disease. Br J Surg 2003;90:230-6.
11. Zingg U, Pasternak I, Guertler L et al. Early vs. delayed elective laparoscopic assisted colectomy in sigmoid diverticulitis: Timing of surgery in relation to the acute attack. Dis Colon Rectum 2007;50:1911-7.
12. Gaertner WB, Kwaan MR, Madoff RD. The evolving role of laparoscopy in colonic diverticular disease: A systematic review. World J Surg 2013;37:629-38.
13. McDermott FD, Collins D, Heeney A et al. Minimally invasive and surgical management strategies tailored to the severity of acute diverticulitis. Br J Surg 2014;101:90-99.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el segmento más afectado por la enfermedad diverticular?
   a. Colon ascendente
   b. Colon transverso
   c. Colon descendente
   d. Colon sigmoides
   e. Recto

2. ¿Cuál es el estudio más útil para un paciente con sospecha de diverticulitis?
   a. Telerradiografía de tórax
   b. Ultrasonido endoanal o endorrectal
   c. Ultrasonido abdominal
   d. Radiografías simples de abdomen
   e. Tomografía de abdomen simple

3. ¿Cuál es el manejo apropiado en pacientes con enfermedad diverticular no complicada?
   a. Reposo intestinal
   b. Lavado peritoneal
   c. Resección intestinal
   d. Antibióticos orales
   e. Colectomía total

4. ¿Cuál es la cirugía de elección en la enfermedad diverticular?
   a. Sigmoidectomía
   b. Hemicolectomía derecha
   c. Hemicolectomía izquierda
   d. Resección anterior baja
   e. Resección abdominoperineal

¿Cómo mejorar la detección de adenomas del colon? El reto para el endoscopista

Dr. Aurelio López Colombo[1], Dr. Gerardo Blanco Velasco[2],
Dra. María Auxiliadora Barragán Valarezo

[1]Dirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla. Puebla
[2]Departamento de Endoscopía, Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La colonoscopía es una herramienta indispensable para la detección de adenomas.
- La tasa de detección de adenomas en colonoscopía debe ser ≥20% en mujeres y ≥30% en hombres.
- Una preparación excelente o buena ayuda a incrementar
- el índice de detección de adenomas.
- El tiempo de salida de una colonoscopía debe
- ser superior a 6 minutos.
- La cromoendoscopía virtual incrementa el índice de detección de adenomas en comparación
- con la luz blanca.

INTRODUCCIÓN

La colonoscopía se ha convertido, hoy en día, en una herramienta indispensable para disminuir el riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal (CC). Una de las principales funciones de este procedimiento es la detección y resección de adenomas que potencialmente pueden evolucionar en un CC (1). Algunos artículos han identificado diversas estrategias para incrementar la tasa de detección de adenomas (ADR, por sus siglas en inglés, ***Adenoma Detection Rate).*** Durante este capítulo se mencionarán las principales estrategias empleadas para mejorar este índice.

CALIDAD DE LA COLONOSCOPÍA

El principal indicador de calidad en colonoscopía que se tiene hoy en día es una adecuada ADR, que según guías americanas debe ser de 25% en población general, ≥20% en mujeres y ≥30% en hombres (2). Sin embargo, también existen otros indicadores como son la intubación cecal, que debe ser mayor a 95% de los estudios, y la documentación fotográfica del estudio (3).

Una adecuada preparación colónica también es un indicador de calidad. Sin embargo, no se ha demostrado que ésta impacte en un incremento en la ADR. Una cohorte retrospectiva que incluyó a 2,519 pacientes identificó una mayor intubación cecal en pacientes con una excelente y buena preparación (99.9 y 99.7%, respectivamente) en comparación con aquellos con una preparación regular y mala (75.4% y 72.1%, respectivamente; p<0.001). Sin embargo, el incremento en la ADR no mostró una diferencia significativa (p= 0.06) (4).
Otro estudio alemán que incluyó a 12,134 pacientes que participaron en un programa de escrutinio observó que la calidad de la colonoscopía y el incremento en la ADR también dependía del número de sesiones de educación médica continua anuales a las que asistía el endoscopista (p= 0.012) y del uso de tecnología de última generación (p= 0.001) (5).
Dosis dividida. Existen diversas preparaciones colónicas para realizar las colonoscopías, entre las que se incluyen el polietilenglicol (PEG), el fosfato de sodio y el picosulfato. En un metaanálisis que in cluyó 47 ar-

tículos y 13,487 pacientes, se observó que las dosis divididas ofrecen, de manera significativa,una mejor preparación en comparación con laspreparaciones realizadas el día anterior al estudio [OR 2.51; IC95% (1.86-3.39)]. Esta diferencia entre dosis divididas y preparación el día previo fue válidatanto para las preparaciones con PEG [OR 2.60; IC 95% (1.46-4.63)] como con fosfato de sodio [OR9.34; IC 95% (2.12-41.11)] y picosulfato [OR 3.54;IC 95%; 1.95-6.45)]. Este trabajo también mostróque quienes emplearon dosis divididas de 3 o máslitros presentaban una mayor limpieza colónica encomparación con quienes tomaron dosis dividídasde bajo volumen [OR 1.89; IC 95%(1.01-3.46)] (6).

De igual forma, se ha observado una relación directamente proporcional entre una adecuada preparación y un aumento en la ADR. Un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado realizado en Italia, que incluyó a 690 pacientes, demostró que la preparación con dosis dividida tuvo una ADR mayor (53%) en comparación con la preparación del día anterior (40.9%), con un riesgo relativo de 1.22 (IC 95%; 1.03-1.46) (7). Otro estudio prospectivo incluyó a 50 pacientes a los que se les realizaron dos colonoscopías, una con dosis dividida y otra con preparación el día anterior al estudio. Ambas colonoscopías fueron realizadas de forma aleatorizada y con una diferencia de dos semanas entre ellas. El análisis multivariado de este estudio reveló que la dosis dividida se asocia con una mayor ADR en el colon derecho (OR 0.418, p= 0.008), en colon izquierdo (OR 0.452, p= 0.02) y en general (OR 0.869, p<0.001) (8).

Sin embargo, no todos los artículos concuerdan en que a mejor preparación colónica aumenta la ADR. Una cohorte retrospectiva que incluyó a 1,602 colonoscopías preparadas el día anterior y a 1,061 con dosis dividida, concluyó que, aunque existe una diferencia significativa en la limpieza del colon basándose en la escala de preparación de Boston cuando se utilizaban dosis divididas (p<0.001), no hay una diferencia significativa en la ADR (p= 0.92), aunque la detección de los adenomas era ligeramentemayor con dosis divididas (40.7% vs. 40.5%) (9).

Dieta previa a la colonoscopía. La dieta previa a la colonoscopía es considerada esencial por muchos endoscopistas para mantener una mayor limpieza colónica durante el estudio, incrementandoasí la ADR. Un estudio prospectivo, aleatorizado incluyó a 200 pacientes a los que se dividió en dos grupos: al primer grupo, además de la preparación colónica, se le dio dieta baja en residuo el día previo al estudio, y al segundo grupo, además de la prepaación, le indicaron dieta con líquidos claros el día anterior al estudio. La preparación de ambos grupos fue buena o excelente en 96.5% de los casos. La ADR del primer grupo fue de 68% y del segundo de 65.4%, sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos (p= 0.68). Por este motivo, concluyen que la dieta baja en fibra previo al estudio es tan efectiva para la detección de adenomas como una dieta estricta de líquidos claros (10).

Otro estudio prospectivo aleatorizado incluyó a 100 pacientes divididos en dos grupos. Ambos grupos fueron preparados con PEG en dosis dividida demás, a los pacientes del primer grupo se les daba una dieta baja en fibra pre-empacada que debían consumir el día previo al estudio, mientras que a los pacientes del segundo grupo se les daba una hoja con recomendaciones de alimentos bajos en fibra que podían consumir el día previo al estudio. Se observó que, basándose en la escala de preparación de Boston, la preparación del primer grupo era superior (7.3 vs. 6.5; p<0.05), sin embargo, la ADR y la tolerancia del paciente no tuvieron una diferencia significativa entre ambos grupos (11). Basándonos en estos artículos podemos concluir que la dieta previa a la colonoscopía con líquidos claros o baja en fibra son igualmente efectivas para tener una adecuada ADR.

Recordatorios de preparación. El brindar una adecuada información al paciente sobre la preparación, concientizarlo sobre la importancia de ésta y darle recordatorios de la preparación es muy importante para que el paciente se prepare mejor para el estudio. Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado y cegado para el endoscopista en el que se incluyó a 390 pacientes. De éstos, a la mitad se le hacía un recordatorio de su preparación vía telefónica o mediante mensajes SMS a su celular dos días previos al estudio. Al segundo grupo o grupo control no se le hacía ningún recordatorio. Basándose en la escala de preparación de Boston, se observó una mejor preparación en aquellos con recordatorio vía telefónica vs. grupo control (7.1 vs. 6.3, p<0.001) y en aquellos con recordatorio SMS vs. grupo control (6.8 vs. 6.3, p= 0.027). No se encontraron diferencias significativas entre ambos tipos de recordatorio, tampoco se encontraron diferencias en la ADR entre los grupos de recordatorios y el de control (12).

Otro estudio prospectivo multicéntrico realizado en China evaluó una aplicación telefónica en la que se les indicaba a los pacientes las instrucciones que deberían seguir durante la preparación previo a una colonoscopía. A 387 pacientes se les dio la apli cación y a 383 se les dieron indicaciones estándar.

Se identificó que la preparación colónica buena o excelente era mayor en el grupo de pacientes conla aplicación (82.2% vs. 69.5%, p<0.001), además, este grupo tuvo una mayor intubación cecal (97.2% vs. 93.2%, p= 0.014) y una mayor ADR (18.6% vs. 12.0%, p= 0.012) (13). Si bien, como muestran estos artículos, el uso de aplicaciones y recordatorios telefónicos ayuda a tener una mejor preparación colónica, esto no siempre impacta en un incremento de la ADR.

Tiempo de salida. El tiempo de salida es considerado otro punto de calidad en una colonoscopía.Se considera que el tiempo ideal de salida debe serde al menos 6 minutos, como se ha demostrado en diversos trabajos. Un estudio evaluó el tiempo de salida en 1,009 sujetos a los que se les realizó una colonoscopía. Éstos fueron divididos en dos grupos, en el primer grupo se encontraban aquellas colonoscopías con tiempo de salida menor de 6 minutos y en el segundo aquellas con tiempo mayor de 6 minutos. Se evaluó la ADR de cada grupo en general y por segmentos del colon. La ADR general fue de 35.8%. Se observó que el grupo con tiempo de salida mayor de 6 minutos tuvo una mayor ADR, siendo significativo en colon transverso (p= 0.004) y en colon sigmoides (p= 0.001) (14). Otro estudio prospectivo realizado en Suiza evaluó el tiempo de salida en las colonoscopías efectuadas por 7 endoscopistas experimentados por un periodo de 9 meses. En la primera fase del estudio, el tiempo de salida de los endoscopistas fue medido sin que ellos lo supieran (n= 355 colonoscopías) y en la segunda fase del estudio se les informó a los endoscopistas que el tiempo de salida de las colonoscopías sería medido (n= 203). Se observó que el tiempo promedio de salida en la primera fase del estudio fue de 4.5 minutos sin intervención y de 6 minutos si realizaban alguna intervención, mientras que en la segunda fase del estudio el tiempo promedio fue de 7.3 minutos sin intervención y de 8 minutos con intervención (p<0.001). La ADR de los endoscopistas fue de 21.4% cuando no sabían que eran monitorizados y de 36.0% cuando sabían que eran monitorizados (p<0.001) (15). Se puede concluir que es tan importante el tener un tiempo de salida mayor a 6 minutos como el concientizar a los endoscopistas para que lo realicen.

Colonoscopía por inmersión. Para un mejor resultado en cuanto a la limpieza colónica, la inserción de agua como complemento a la insuflación de aire ha facilitado el paso del colonoscopio a través de segmentos difíciles. A este método se le conocecomo ***colonoscopía híbrida (aire-agua),*** que además reportó una notable disminución en espasmos y molestias referidas por el paciente. El agua añadida puede eliminarse durante la extracción (técnica de inmersión en agua) o inmediatamente durante la inserción (técnica de intercambio de agua). Estos métodos se centraron principalmente en reducir el dolor durante la sigmoidoscopía o la colonoscopía con o sin sedación (16).

En 2012 se publicó una revisión sistemática donde se comparó la intubación cecal, tiempo de intubación cecal y tasa de detección de adenomas mediante colonoscopía con infusión de agua tibia vs. insuflación de aire estándar y el dolor relacionado a éstos. Se incluyeron nueve estudios (1,283 pacientes). La infusión de agua tibia, como única modalidad para facilitar la inserción, se asoció con un riesgo cuatro veces mayor de intubación cecal en comparación con la insuflación de aire [RR 4.01; IC95% (1.17-13.78), p= 0.03], pero el riesgo no mostró diferencia significativa entre la infusión de agua tibia y la insuflación de aire con la técnica híbrida (es decir, el uso breve de aire cuando se encontró dificultad, p. ej., mala visión). La infusión de agua tibia y la insuflación de aire se asociaron con tiempos de intubación cecal similares (p= 0.62), al igual que la ADR (p= 0.49), pero con infusión de agua tibia los pacientes experimentaron significativamente menos dolor (p<0.00001) (17).

Retroflexión. Se ha demostrado que la colonoscopía es menos efectiva en la prevención del cáncer colorrectal en la porción proximal en comparación con el colon distal. Las posibles explicaciones incluyen una mala preparación intestinal, mayor prevalencia de lesiones con apariencia endoscópica sutil como lesiones dentadas, planas y deprimidas, técnica endoscópica, tipo de endoscopio utilizado. Una técnica para incrementar la detección de estas lesiones consiste en la retroflexión proximal, es decir, la reinserción del colonoscopio hasta el ciego después de la primera extracción y la realización de la segunda extracción con el colonoscopio retroflexionado.

Se realizó un estudio prospectivo que incluyó 674 colonoscopías consecutivas logrando la retroflexión en 620 (92%) pacientes. La retroflexión del objetivo reveló 7 pólipos perdidos (6 adenomas) en 7 pacientes. Entre los pacientes de vigilancia de cribado, la retroflexión detectó 3 adenomas omitidos (2 avanzados) en 3 pacientes, lo que resultó en un cambio en el calendario de vigilancia en 2 de ellos. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico adicional de la retroflexión del endoscopio en el colon derecho es aún cuestionable (18).

Sedación. El objetivo de la sedación y la analgesia es aumentar la tolerancia del paciente para el procedimiento y aumentar la satisfacción tanto del paciente como del endoscopista. En algunos estudios se ha demostrado que el uso de sedación durante la colonoscopía aumenta las tasas de detección de pólipos. Un análisis retrospectivo de 699 pacientes consecutivos sometidos a colonoscopías de escrutinio utilizando sedación con propofol (SP) versus sedación consciente (SC), no demostró diferencia significativa entre detección de adenomas o su ubicación entre ambos grupos. Sólo observó diferencias en el tiempo de la colonoscopía (<20 minutos) y tuvo diferencia estadísticamente significativa (SC:15.6% vs. SP: 21.3%, p= 0.038) (19). Aunque el uso de propofol se ha asociado con mayor satisfacción por menor dolor referido por el paciente, la tasa de detección de adenomas no se ha incrementado.

CROMOENDOSCOPÍA VIRTUAL

Imagen de banda estrecha (NBI). Esta tecnología utiliza dos filtros ópticos para luz azul (440-460 nm) y verde (540-560 nm), lo que permite evaluar el patrón de criptas de la mucosa y vasos sanguíneos (1). Existen estudios contradictorios en la comparación de detección de pólipos de colon con imágenes de banda estrecha (NBI) e imágenes con luz blanca. En 2015 se publicó un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, donde se comparó el número medio de pólipos colónicos detectados por paciente para NBI versus luz blanca utilizando un sistema NBI de próxima generación (EVIS LUCERA ELIE, Olympus Medical Systems) utilizado con colonoscopía de definición estándar (H260AZI) y de ángulo amplio (CF-HQ290). Se comparó el número medio de pólipos detectados por paciente entre cuatro grupos: luz blanca con/sin colonoscopía de ángulo amplio y NBI con/sin colonoscopía de ángulo amplio. El número medio de pólipos detectados por paciente fue significativamente mayor en el grupo NBI que en el grupo de luz blanca (2.01 vs. 1.56; p= 0.032) pero la tasa no fue más alta en el grupo de ángulo amplio que en el grupo de definición estándar (1.97 vs. 1.61, P= 0.089) (20). La colonoscopía con NBI de próxima generación representa una mejora significativa en la detección de pólipos colónicos y la determinación de patrón de criptas.

I-SCAN. El procesamiento de imagen PENTAX Medical i-scan proporciona una endoscopía mejorada con imagen digital. Brinda cromoendoscopía virtual en tiempo real para obtener una vista detallada de los patrones de la mucosa y los vasos sanguíneos con tres opciones de mejora diferentes que resaltan las características anatómicas específicas. Esta gama de modos de visualización mejorados puede admitir la detección temprana, la demarcación y la caracterización de las lesiones de la enfermedad. En un estudio prospectivo de cohorte de 1,007 pacientes con colonoscopía de escrutinio con I-SCAN y 929 con luz blanca de alta definición detectaron 618 adenomas en el grupo i-SCAN en comparación con 402 en el grupo de luz blanca de alta definición (p<0.01). Los adenomas más avanzados (≥10 mm) fueron encontrados por I-SCAN, 79 vs. 47 (p= 0.021) (20). La ADR se ve altamente incrementada mediante I-SCAN en relación con la detección con luz blanca de alta definición. FICE. Se basa en una tecnología de estimación espectral que permite la evaluación del patrón de criptas de la mucosa y detalles vasculares; tecnología inventada por el profesor Yoichi Miyake de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Chiba. Estudios aleatorizados que compararon FICE con colonoscopía de luz blanca o NBI, han informado que no se demostró un beneficio significativo de FICE y que el número medio de adenomas fue similar con FICE en comparación con la cromoendoscopía dirigida con índigo-carmín (22).

DISPOSITIVOS INSTALADOS EN LA PUNTA DEL COLONOSCOPIO

CAP. Los cap plásticos transparentes que se fijan y sobresalen de la punta del endoscopio se pueden utilizar para mejorar la visualización colónica. Son modificaciones de los dispositivos utilizados inicialmente para la terapia de ligadura de banda endoscópica que consisten en un cilindro hueco deplástico fijo o flexible. Un tapón de uso común tieneun diámetro exterior de 16 mm con un grosor de paredde 2 mm y una longitud de 15 mm. Sin embargo, están disponibles en una variedad de tamaños y configuraciones, incluida la apertura en ángulo recto u oblicuo, según el propósito previsto y el uso del colonoscopio (Olympus America Inc., Melville, NY). Se puede usar para mejorar las imágenes de la mucosa durante la extracción del colonoscopio. Usando esta técnica, los pliegues semilunares pueden aplanarse para una mejor inspección. En un ensayo aleatorizado de dos centros y multiendoscopistas se asignó al azar a colonoscopía cap-asistida (n= 561) o estándar (n= 552). La tasa de detección de adenomas capasistida y estándar fue similar (42% frente a 40%, p= 0.452). La colonoscopía con cap-asistida dio como resultado un aumento de 20% en la tasa de detec ción de adenomas para algunos endoscopistas y una disminución de 15% para otros (23,24).

Endocuff. El dispositivo Endocuff original (Arc Medical Design, Leeds, Inglaterra) es un capuchón flexible con dos hileras circulares de pequeños "cabellos" articulados que ayudan a enderezar los pliegues colónicos durante el retiro. Endocuff Vision es una nueva generación con una sola fila de brazos más largos que evitan y aplanan suavemente los pliegues, incluso en el colon ascendente. Estos cambios brindan más control de la punta en todo el colon sin comprometer la intubación. Cada brazo es al menos 3 mm más largo que el ENDOCUFF original. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, se comparó la colonoscopía asistida con Endocuff vs. colonoscopía convencional. Se incluyeron pacientes con pruebas inmunoquímicas fecales (FIT) y sintomáticos (> 45 años). Los estudios se realizaron por colonoscopistas con experiencia (≥ 500 colonoscopías) que fueron entrenados en colonoscopía asistida por Endocuff. Detectaron más adenomas con la colonoscopía asistida por Endocuff (722) frente a la colonoscopía convencional (621).

Mediante el uso del Endocuff la tasa de detección de adenomas aumenta, sin embargo, su uso podría dificultar la intubación cecal, particularmente en pacientes con enfermedad diverticular extensa.

CONCLUSIÓN

En un intento por mejorar la calidad de la colonoscopía y aumentar la ADR, se han desarrollado nuevas técnicas y mejoras tecnológicas. Sin embargo, no todas han demostrado un beneficio. Una adecuada preparación, tiempo de salida mayor a 6 minutos, el uso de la cromoendoscopía virtual y de dispositivos como el Endocuff han demostrado un incremento en la ADR. El utilizar dosis dividida y realizar retroflexión en el ciego no han mostrado un claro aumento en la ADR. Se requiere realizar un mayor número de estudios para obtener la técnica y la tecnología ideales para maximizar la detección de adenomas.

REFERENCIAS

1. Brand EC, Wallace MB. Strategies to increase adenoma detection rates. Curr Treat Options Gastro 2017;15:184-212.
2. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J et al. Quality indicators for colonoscopy. Am J Gastroenterol 2015;110:72-90.
3. Taveira F, Areia M, Elvas L et al. Quality in colonoscopy: Beyond the adenoma detection rate fever. GE Port J Gastroenterol 2017;24:211-218.
4. Rai T, Navaneethan U, Gohel T et al. Effect of quality of bowel preparation on quality indicators of adenoma detection rates and colonoscopy completion rates. Gastroenterol Rep (Oxf) 2016;4:148-153.
5. Adler A, Wegscheider K, Lieberman D et al. Factors determining the quality of screening colonoscopy: A prospective study on adenoma detection rates, from 12,134 examinations (Berlin colonoscopy project 3, BECOP-3). Gut 2013;62:236-241.
6. Martel M, Barkun AN, Menard C et al. Split-Dose Preparations Are Superior to Day-Before Bowel Cleansing Regimens: A Meta-analysis. Gastroenterology 2015;149:79-88.
7. Radaelli F, Paggi S, Hassan C et al. Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: A randomized controlled trial in an organized screening programme. Gut. 2017;66:270-277.
8. Papanikolaou IS, Sioulas AD, Magdalinos N et al. Improved bowel preparation increases polyp detection and unmasks significant polyp miss rate. World J Clin Cases. 2015 Oct 16;3(10):880-886.
9. Wang L, Sprung BS, DeCross AJ et al. Split-Dose Bowel Preparation Reduces the Need for Early Repeat Colonoscopy Without Improving Adenoma Detection Rate. Dig Dis Sci. 2017. doi: 10.1007/s10620-017-4877-3. [Epub ahead of print].
10. Stolpman DR, Solem CA, Eastlick D et al. A randomized controlled trial comparing a low-residue diet versus clear liquids for colonoscopy preparation: Impact on tolerance, procedure time, and adenoma detection rate. J Clin Gastroenterol 2014;48:851-855.
11. Matsumura T, Arai M, Ishigami H et al. A randomized controlled trial comparing a prepackaged lowresidue diet with a restricted diet for colonoscopy preparation: The impact on the results of colonoscopy in adenoma detection. Colorectal Dis. 2016;18:O37-O42.
12. Lee YJ, Kim ES, Choi JH et al. Impact of reinforced education by telephone and short message service on the quality of bowel preparation: A randomized controlled study. Endoscopy 2015;47:1018-1027.
13. Kang X, Zhao L, Leung F et al. Delivery of Instructions via Mobile Social Media App Increases Quality

of Bowel Preparation. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:429-435.
14. Kashiwagi K, Inoue N, Yoshida T et al. Polyp detection rate in transverse and sigmoid colon significantly increases with longer withdrawal time during screening colonoscopy. PLoS One 2017;12:e0174155.
15. Vavricka SR, Sulz MC, Degen L et al. Monitoring colonoscopy withdrawal time significantly improves the adenoma detection rate and the performance of endoscopists. Endoscopy 2016;48:256-262.
16. Leung FW, Amato A, Ell C, Friedland S, Harker JO, Hsieh YH et al. Water-aided colonoscopy: A systematic review. Gastrointest Endosc. 2012;76:657-66.
17. Rabenstein T, Radaelli F, Zolk O. Warm water infusion colonoscopy: A review and meta-analysis. Endoscopy 2012;44:940-951.
18. Triantafyllou K, Tziatzios G, Sioulas AD et al. Diagnostic yield of scope retroflexion in the right colon: A prospective cohort study. Dig Liver Dis 2016;48:176-181.
19. Nakshabendi R, Berry AC, Munoz JC et al. Choice of sedation and its impact on adenoma detection rate in screening colonoscopies. Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol 2016;29:50-55.
20. Horimatsu T, Sano Y, Tanaka S et al. Next-generation narrow band imaging system for colonic polyp detection: A prospective multicenter randomized trial. Int J Color Dis 2015;30:947-954.
21. Bowman EA, Pfau PR, Mitra A. High definition colonoscopy combined with i-SCAN imaging technology is superior in the detection of adenomas and advanced lesions compared to high definition colonoscopy alone. Diagn Ther Endosc 2015;2015:167406.
22. Dik VK, Moons L, Siersema PD. Endoscopic innovations to increase the adenoma detection rate during colonoscopy. World J Gastroenterol 2014;20:2200-2211.
23. Ginsberg GG. Colonoscopy: Principles and practice. Jerome D. Waye, Douglas K. Rex, Christopher B. Williams. Blackwell Publishing 1st ed. Accessories. Chapter 25 pp. 284-285.
24. Pohl H, Bensen SP, Toor A et al. Cap-assisted colonoscopy and detection of Adenomatous Polyps (CAP) study: A randomized trial. Endoscopy 2015;47:891-897.
25. Van Doorn SC, van der Vlugt M, Depla ACTM et al. Adenoma detection with Endocuff colonoscopy versus conventional colonoscopy: A multicenter randomized controlled trial. Gut 2017;66:438-445.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el índice de detección de adenomas mínimo en mujeres?
   a. 10%
   b. 15%
   c. 20%
   d. 25%
   e. 30%

2. Según los indicadores de calidad de la colonoscopía, ¿en qué porcentaje de las colonoscopías se debe lograr la intubación cecal?
   a. 80%
   b. 85%
   c. 90%
   d. 95%
   e. 100%

3. ¿Cuál es la dieta ideal el día previo a la colonoscopía?
   a. Alta en fibra
   b. Blanda y alta en fibra
   c. Blanda y baja en fibra
   d. Líquida y alta en fibra
   e. Líquida y baja en fibra

4. ¿Cuál de los siguientes dispositivos ha mostrado mayor utilidad para la detección de adenomas?
   a. CAP
   b. Endocuff
   c. Sobretubo
   d. Irrigador
   e. Ninguno funciona

¿Cómo prevenir el cáncer de colon? poblaciones de riesgo, programas de escrutinio, quimioprofilaxis

Dr. Jorge Manuel Suazo Barahona

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

PUNTOS CLAVE

- El cáncer de colon es uno de los más frecuentes en el mundo, por lo que las estrategias detección temprana pueden impactar en reducir su incidencia.
- Los factores de riesgo más comunes son el género masculino, la obesidad, el sedentarismo, el consumo excesivo de carnes rojas o procesadas y la predisposición genética.
- El consumo de ácido fólico, calcio, vitamina D y magnesio pueden reducir el riesgo en algunas poblaciones.
- Existen múltiples estudios de escrutinio y guías ya definidas para el diagnóstico precoz de la e fermedad a las que debemos apegarnos.
- La aspirina y otros antiinflamatorios no estero deos (AINE) han mostrado su utilidad como agentes quimioprofilácticos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) constituye actualmente 9.7% de los 14.1 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo (1). En 2015, hubo 1.7 millones de casos nuevos de CCR, lo que causó 832,000 muertes (2). En Estados Unidos es la tercera causa de muerte por cáncer (3); se considera que el riesgo de padecerlo en el transcurso de la vida es de aproximadamente 4%. De acuerdo con estadísticas de la Organización Panamericana de la Salud, en el continente americano la incidencia de CCR en pacientes con cáncer es de 8% en mujeres y 9% en hombres, con variaciones en diversos países (4, 5). Las estrategias de prevención, como la colonoscopía de escrutinio a los 50 años, han mostrado un aumento en la incidencia del diagnóstico a corto plazo (mayor detección de casos prevalentes) (6), pero finalmente reduce la incidencia de cáncer y su mortalidad a largo plazo (53% de reducción a 10 años) por la extirpación de pólipos precancerosos (7).

FACTORES DE RIESGO

Existen múltiples factores de riesgo tanto personales, en el estilo de vida, así como genéticos relacionados con el desarrollo del CCR. A continuación, mencionaremos factores de riesgo (algunos modificables y otros no), así como algunos factores de protección.

Raza y género. A nivel mundial, el CCR es más frecuente y tiene 25% mayor mortalidad en hombres (1). Una explicación podría ser que factores hormonales sean un factor de protección en las mujeres, dado que en el periodo postmenopáusico la incidencia se iguala en ambos géneros (8). En ambos géneros, la frecuencia de CCR del lado derecho ha incrementado, lo que se atribuye a la mayor frecuencia de adenomas planos y de componente serrado a este nivel (9), que a su vez son más difíciles de detectar. En relación con la raza, se ha demostrado mayor incidencia de CCR en afroamericanos de Estados Unidos (10), aunque a nivel mundial el continente asiático es el de mayor incidencia de CCR, siendo China el país más afectado (1). En algunos países,

como Nigeria, se ha demostrado aumento de la frecuencia del diagnóstico en personas jóvenes, con un promedio de 46 años a la edad de diagnóstico (1). Probablemente se dé el mismo fenómeno en otros países subdesarrollados, donde hay poca cobertura de estudios de escrutinio en ciertas poblaciones.

Obesidad. La obesidad está directamente relacionada con el desarrollo de CCR. En una revisión de estudios retrospectivos, de cohorte y prospectivos, se demostró que, por cada 5 kg de aumento de peso, incrementa 7% el riesgo de desarrollar adenomas (11). Una revisión sistemática y metaanálisis de 13 estudios reportó que un aumento de peso entre la edad adulta temprana y la mediana edad se asoció con un aumento modesto de 23%, pero significativo en el riesgo de presentar CCR (12). La obesidad también parece aumentar la probabilidad de morir de CCR. Esta asociación está probablemente mediada por el exceso de grasa corporal, actuando tanto a través de estímulo de mecanismos proinflamatorios y procarcinogénicos (13, 14).

Consumo de carnes rojas y procesadas. Múltiples estudios han demostrado la asociación entre el consumo de carne roja y el desarrollo de CCR, sobre todo en tumores del colon izquierdo (15, 16). En 2015, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud revisó la evidencia al respecto (17). Dicha asociación se encontró tanto en estudios de cohorte como en estudios de casos y controles. Incluso, parece haber una relación dosis-respuesta, ya que un metaanálisis reciente de estudios de cohorte estimó que el consumo de aproximadamente 100 g/día de carne roja o 50 g/día de carne procesada aumenta el riesgo de CCR en aproximadamente 15-20% (16). Con base en estos hallazgos, la OMS concluyó que había suficientes pruebas en seres humanos para clasificar las carnes procesadas (salchichas, tocino, jamón, carnes ahumadas, saladas, fermentadas o curadas) como carcinógenos del grupo 1 y las carnes rojas como carcinógenos del grupo 2A (asociación probable). Es importante resaltar que otros estudios han causado controversia ya que no han podido demostrar la misma asociación ni la disminución del riesgo con evitar el consumo de carne o grasa, lo que hace sospechar que debe haber otros factores de susceptibilidad aún desconocidos (18). Por tanto, se acepta que el consumo moderado de carne roja (hasta 2 veces por semana) es parte de una dieta sana.

Sedentarismo. Estudios recientes han demostrado que sujetos físicamente activos tienen 24% de disminución del riesgo de CCR en comparación con las personas sedentarias, y las personas que hacen ejercicio regularmente disminuyen su riesgo en 40%, independientemente de su IMC (19). Treinta minutos diarios de ejercicio moderado da como resultado una reducción del 11% de CCR (20).

Alcohol. Estudios poblacionales y de experimentación sugieren que el consumo crónico de alcohol aumenta el riesgo de CCR. Se han postulado diversos mecanismos como la producción de acetaldehído (conocido carcinógeno), aumento de la permeabilidad intestinal, aumentando la susceptibilidad de la mucosa a carcinógenos, activación de inflamación local de la lámina propia, e incluso promoviendo de forma epigenética la modulación del metabolismo de folatos (21). Un metaanálisis de 27 estudios de cohorte y 34 estudios de casos y controles concluyó que el riesgo relativo de desarrollar CCR era de 1.21 en los que tomaban 2-3 bebidas diarias y de 1.52 para los que ingerían 4 o más bebidas al día (22). El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo potencialmente modificable, por lo que la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) publicó un informe sobre la asociación del consumo de alcohol con diversos cánceres (entre ellos el CCR) para estimular políticas dirigidas a reducir el consumo de alcohol como una estrategia de prevención de cáncer (23).

Tabaco. El tabaco participa en la carcinogénesisdel colon al generar compuestos que promueven el desarrollo de displasia por interacción directa con las células epiteliales colónicas (10) (p. ej., hidrocarburos aromáticos polinucleares), y también mediante mecanismos epigenéticos al inducir hipermetilación del gen supresor tumoral APC (24). Los estudios reportan un aumento significativo de 38% en el riesgo de CCR en fumadores actuales y de 18% en exfumadores, en comparación con los nunca fumadores (25). El tabaquismo también es un factor de riesgo para prácticamente todos los tipos de pólipos colónicos.

Fibra. Las propiedades potenciales anticancerígenas de la fibra han sido bien estudiadas. Sin embargo, los resultados de estudios de casos y controles, que han demostrado un marcado beneficio para la fibra, han entrado en conflicto con los estudios prospectivos, en gran parte negativos. Un metaanálisis de estudios prospectivos con 756,217 participantes con seguimiento a largo plazo (6-20 años) concluyó que el consumo de frutas y verduras se asocia con una leve reducción de 9% en el riesgo de CCR, lo que no fue estadísticamente significativo (26). Una revisión reciente de la base de datos Cochrane concluyó que no hay suficiente evidencia de estudios aleatorizados que demuestre el bene-

ficio de la fibra en reducir la recurrencia de pólipos adenomatosos (27). Sin embargo, algunos autores estiman que la cantidad de fibra en estos estudios ha sido muy baja (a lo sumo 32 g), y que el riesgo disminuye al consumir más de 50 g de fibra al día. Un estudio en afroamericanos con alto riesgo de CCR mostró que aumentar el consumo de fibra a 55 g por día se asoció a una disminución sustancial en los biomarcadores de carcinogénesis de la mucosa colónica (proliferación epitelial) a las 2 semanas del cambio (28). Los efectos beneficiosos de la fibra podrían estar mediados en parte por interacciones con la microbiota intestinal (29, 30), área que seguramente será de intenso estudio en los próximos años.

POBLACIONES RIESGO ESPECIAL

Acromegalia. La mayoría de los estudios sugieren que los adenomas colónicos y el CCR ocurren con mayor frecuencia en pacientes con acromegalia (31). En una cohorte de 235 pacientes con acromegalia y 233 controles, se detectó un total de 65 colonoscopías con hallazgos patológicos (27.7%) (pólipos hiperplásicos, adenomatosos o CCR), frente a 36 en los controles (15.5%). Se encontró adenomas en 23.4% de los pacientes acromegálicos frente a 14.6% de los controles y 4.3% de CCR en acromegálicos frente a 0.9% de los controles (31).
Síndromes de CCR hereditario. Los factores genéticos desempeñan un papel importante en el riesgo y la predisposición del CCR. Aproximadamente 25% de los pacientes con CCR tiene antecedentes familiares de la enfermedad (CCR familiar) y alrededor de 6% de los CCR son causados por un síndrome hereditario definido (32). En la actualidad, se han demostrado mutaciones en la línea germinal en más de 15 genes diferentes que causan CCR hereditario (33). La poliposis adenomatosa familiar (FAP) y el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no poliposo) son los síndromes más comunes. En la tabla 1 se describen los síndromes y genes involucrados. Existe una superposición clínica entre los síndromes de CCR hereditario y otros síndromes hereditarios como cáncer de mama y de ovario. Los estudios de todo el genoma han identificado al menos 23 polimorfismos de nucleótido simple que están asociados con aumentos modestos en el riesgo de CCR (32). También es probable que las interacciones genético-ambientales ocupen un papel importante en el desarrollo de cáncer colorrectal.

Tabla 1

SÍNDROMES	GENES INVOLUCRADOS
Síndrome de Lynch	MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 EPCAM
Poliposis familiar adenomatosa	APC
Poliposis asociada a MUYTH	MUYTH
Poliposis asociada a polimerasa de alta fidelidad (Proofreading polymerase)	POLD1, POLE
Poliposis hereditaria mixta (en familias judías Ashkenazi)	GREM1
Poliposis juvenil familiar	SMAD4, BMPR1
Síndrome de Peutz-Jeghers	STK-11
Enfermedad de Cowden, Síndrome de Bannayan- Riley-Ruvalcaba	PTEN
CHECK2	CHECK2
Poliposis serrada asociada a RNF43	RNF43
Poliposis adenomatosa asociada a NTHL1	NTHL1

Historia personal o familiar de CCR esporádico o poliposis adenomatosa. En pacientes sometidos a resección de CCR se observa el desarrollo de cáncer metacrónico primario en 1.5 a 3% en los primeros cinco años postoperatorios (34). La historia personal de pólipos adenomatosos grandes (> 1 cm) y pólipos con histología vellosa o tubulovellosa o con displasia de alto grado también aumenta el riesgo de CCR, particularmente con pólipos múltiples (35). El riesgo relativo varía de aproximadamente 3.5 a 6.5 en estos pacientes. Los antecedentes familiares también son un factor de riesgo importante incluso fuera de los síndromes con una predisposición genética definida (36). Tener un único familiar de primer grado afectado (padre, hermano o hijo) con CCR aumenta el riesgo aproximadamente el doble que el de la población general. El riesgo se incrementa aún más si el CCR se presentó en dos familiares de primer o segundo grados, si hay casos en ambos lados de la familia, o si el caso índice se diagnosticó por debajo de los 50 años de edad.

Enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo de desarrollar CCR es mayor en los pacientes que sufren de colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o la enfermedad de Crohn. El riesgo es mayor de acuerdo con la extensión, la duración y la actividad de la enfermedad. En el caso de la CUCI, la prevalencia reportada en varios estudios oscila entre 0.7% y 3.7% (37). La tasa de incidencia acumulada reportada es de 2% a los 10 años, 8% a los 20 años y 18% a los 30 años (38). En los pacientes con enfermedad de Crohn el riesgo acumulado de CCR es de 0.3% a los 5 años, 1.6% a los 15 años y 2.4% a los 25 años después del diagnóstico (38).

Historia de colecistectomía. Aunque ha habido estudios contradictorios, se ha relacionado la colecistectomía con un incremento de desarrollar CCR a largo plazo. Un metaanálisis reciente de 10 estudios de cohorte con seguimientos de 3-3 años, reportó un incremento de 22% de riesgo de cáncer de colon entre los individuos que habían sido sometidos a colecistectomía (39). Esto no se observó para el cáncer de recto. Además, se encontró un riesgo aumentado de 18% en el colon derecho en comparación con otras ubicaciones. Se cree que el mecanismo está relacionado con alteraciones en la composición de ácidos biliares en el colon después de la colecistectomía.

Diabetes mellitus y resistencia a la insulina. Un metaanálisis de 14 estudios (6 casos y 8 cohortes) estimó que el riesgo de presentar cáncer de colon entre los diabéticos era aproximadamente 38% mayor que entre los no diabéticos y para el cáncer 38% mayor que entre los no diabéticos y para el cáncer rectal fue 20% mayor (sólo en hombres) (40). Se ha descrito que la hiperactivación de la vía de insulina/receptor representa un paso temprano en la cancerogénesis del colon, al promover señales mitogénicas y proangiogénicas que favorecen la transformación neoplásica de las células epiteliales colorrectales (41). Los pacientes con niveles más altos del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I) y aquellos con niveles más bajos de la proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP-3) tienen un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal (42).

PROGRAMAS DE ESCRUTINIO

La mayoría de CCR surgen de pólipos adenomatosos que progresan de pequeños a grandes y luego a cáncer. Se estima que la progresión de adenoma a carcinoma toma al menos 10 años en promedio. Debido a esta progresión lenta y al potencial de curar lesiones en etapas tempranas, se hacen imperativos los estudios dirigidos a la detección precoz. Los estudios disponibles son:

Estudios en heces. Esas pruebas se basan en el concepto de detectar sangre o fragmentos de células de pólipos vascularizados, adenomas y cánceres. La prueba tradicional ha sido la basada en la reacción de guayaco que detecta la presencia de sangre en heces por la actividad de peroxidasa del hem. Es una prueba económica, simple y ampliamente disponible, que ha mostrado reducir la mortalidad acumulada a 13 años por CCR en 33% (43). Sin embargo, su sensibilidad reportada no es mayor a 50% y varios compuestos (diferentes a la sangre humana) pueden dar falsos positivos. Más recientemente, se ha utilizado el test fecal inmunoquímico (FIT), que es más específico, al detectar anticuerpos a globina humana. Una revisión sistemática y metaanálisis que incluyen 19 estudios, mostraron una exactitud de FIT para la detección de CCR de 95%, con una sensibilidad acumulada de 79% y una especificidad de 94% (44). Esto lo hace la prueba de elección en sitios donde esté disponible. Existe también la prueba de ADN fecal (Cologuard®), aprobada en 2014 por la FDA de Estados Unidos. Ésta mide restos moleculares en las heces de genes con mutaciones del ADN. Aunque pudiera ser la prueba ideal, los estudios muestran que detecta menos de la mitad de todos los adenomas avanzados grandes (42%), lo que limita su utilidad preventiva. La prueba de ADN fecal tiene una especificidad de 87-90% en comparación con FIT 95-96% (45). La prueba en sangre de ADN meti-

lado de Septina-9 está aprobada en Estados Unidos como apoyo para la detección de CCR, pero su sensibilidad se considera inadecuada como una estrategia de escrutinio (46).

Estudios de imagen. El enema baritado simple o con doble contraste ya no se recomienda para el escrutinio del CCR porque no es lo suficientemente sensible o específico en comparación con otras técnicas (43). La colonoscopía virtual (o colonografía tomográfica) es una prueba de imagen no invasiva, rápida, que no requiere sedación, con menores riesgos en comparación con la colonoscopía y con la ventaja de poder evaluar lesiones extracolónicas. Sin embargo, no hay estudios que demuestren su impacto en la incidencia o mortalidad por CCR (43) como para justificar su utilidad en el escrutinio. Su sensibilidad en detectar pólipos de más de 8 mm o CCR es similar a la de la colonoscopía (47). Sin embargo, tiene el inconveniente de ser menos tolerado por los pacientes (por la distensión abdominal), requerir colonoscopía complementaria en caso de encontrar lesiones, el no poder detectar lesiones planas (que cada vez toman mayor relevancia) y la exposición a la radiación o alergia al medio de contraste.

Estudios endoscópicos. La colonoscopía se considera el estándar de detección por su alta sensibilidad y especificidad. Tiene la capacidad de detectar y resecar neoplasias y lesiones precancerosas en todo el colon y es el examen definitivo cuando otras pruebas de detección son positivas. Es relativamente seguro con una tasa de perforación menor a 1/1000, sobre todo debido a una polipectomía (48). El seguimiento a largo plazo de una población sometida a polipectomía (National Polyp Study de EUA) encontró una reducción de 53% en la mortalidad por CCR en pacientes a quienes se les extirparon adenomas, en comparación con la tasa de mortalidad esperada en la población general (7). Múltiples estudios de casos y controles y estudios de cohortes prospectivos han estimado que la mortalidad por cáncer es de 68% a 88% menor entre las personas que se someten a una colonoscopía de escrutinio (49). Sin embargo, la colonoscopía requiere una preparación intestinal completa y sedación. No se considera barata ni universalmente disponible, lo que dificulta su aplicación masiva. Es esencial considerar varios factores que afectan la calidad del estudio y que cada vez debemos tomar más en cuenta: colonoscopía incompleta, nivel de formación y experiencia del gastroenterólogo, tasa de detección de pólipos del endoscopista, calidad de la preparación intestinal o dificultades técnicas para la extirpación de pólipos. La sigmoidoscopía, que limita el examen a sólo 40 cm del colon, aunque útil para lesiones del colon izquierdo, no evalúa la totalidad del órgano, y no permite detectar lesiones en colon derecho que cada vez son más frecuentes y se asocian a neoplasias más tempranas. Cuando se utiliza en el escrutinio, se debe complementar con examen de heces (FIT o guayaco) (43). La cápsula endoscópica ha evolucionado a ser una técnica para valorar el colon, sin embargo, en nuestro medio es muy costosa. Es capaz de identificar pacientes con uno o más adenomas de 6 mm o mayores, con sensibilidad y especificidad de 88% y 82%, y adenomas de 10 mm o mayores con sensibilidad y especificidad de 92% y 95%, respectivamente (50). Sin embargo, no permite la toma de biopsias y en 15% de los pacientes no se puede realizar por problemas técnicos, por lo que se reserva sólo para pacientes que rechazan estudios invasivos.

La recomendación de cómo realizar el escrutinio, cuándo empezar, cuál prueba utilizar y el intervalo de tiempo depende de la situación clínica y las diferentes sociedades médicas ofrecen intervalos diferentes (43). Lo importante es reconocer que las diferencias son mínimas, por lo que cada médico se puede apegar a la que mejor le parezca, pero asegurándose de seguirla. En la tabla 2 se resumen las recomendaciones. El escrutinio aplica para pacientes entre 50 y 75 años de edad. La mayor parte de las sociedades recomienda detener el escrutinio en personas mayores de 80 años o en aquellos con una expectativa de vida menor a 10 años.

Tabla 2

SITUACIÓN CLÍNICA	
Paciente asintomático	Colonoscopía cada 10 años y FIT o guayaco anual *(Iniciar los 50 años)*

Paciente asintomático que rechaza colonoscopía	Colonoscopía virtual cada 5 años FIT o ADN fecal cada 3 años. Sigmoidoscopía cada 10 años *(Iniciar los 50 años)*
Paciente asintomático que rechaza otros estudios	Cápsula endoscópica cada 5 años *(Iniciar los 50 años)*
Paciente con historia familiar de CCR o adenomas avanzados	Colonoscopía cada 5 años, iniciando a los 40 años o 10 años antes de la edad del familiar diagnosticado más joven (lo que sea primero)
Historia de CCR o adenoma avanzado en un solo familiar de primer grado diagnosticado después de los 60 años	Colonoscopía cada 10 años y FIT o guayaco anual *(Iniciar los 40 años)*
Síndrome de CCR familiar	Colonoscopía cada 3-5 años, iniciando 10 años antes de la edad del familiar diagnosticado más joven
Poliposis familiar adenomatosa (FAP)	Sigmoidoscopía o colonoscopía iniciando a los 10-12 años, con seguimiento anual
Síndrome de Lynch	Colonoscopía cada 1-2 años a partir de los 20- 25años, o de dos a cinco años antes de la edad más temprana de diagnóstico de CCR en la familia (lo que ocurra primero)
Pacientes con acromegalia	Colonoscopía al momento del diagnóstico o en mayores de 40 años
Pacientes con CUCI	Colonoscopía anual a los 8 años de diagnóstico (independiente de la extensión)
Pacientes en seguimiento luego de polipectomía: • Si se encontró uno o dos adenomas pequeños (<10 mm) • Si se encontraron pólipos serrados sésiles <10 mm sin displasia • Si se encontraron tres a diez adenomas, adenoma ≥10 mm, adenoma velloso, adenoma con displasia de alto grado, pólipo serrado sésil ≥10 mm o con displasia o adenoma serrado tradicional	• Colonoscopía a los 5-10 años • Colonoscopía a los 5 años • Colonoscopía a los 3 años

QUIMIOPROFILAXIS: MEDICAMENTOS

Aspirina y AINE. El uso regular de aspirina y otros AINE se asocia con una reducción de 20-40% en el riesgo de adenomas colónicos y CCR en individuos con riesgo promedio (51). En una revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados se encontró que en pacientes con antecedentes de CCR o adenomas, las dosis bajas de aspirina (80-160 mg/ día) versus placebo, tomado durante 2 a 4 años, reducen el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales en 20% (52). También se observó reducción en la recurrencia de adenomas avanzados en 34%. Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (pej., 400 mg/día de celecoxib) se asociaron con una disminución significativa en la recurrencia de ambos tipos de adenomas, sin embargo, el efecto se perdió a los 2 años. El mismo efecto se ha demostrado en pacientes con CCR hereditario, como síndrome de Lynch. Se ha demostrado también que el sulindac y el celecoxib causan la regresión de los adenomas en poliposis familiar adenomatosa.

Estatinas. En dos grandes ensayos clínicos que evaluaron el beneficio de la pravastatina y la simvastatina para la enfermedad coronaria, se reportó una reducción modesta en la incidencia de CCR como punto secundario. Sin embargo, un metaanálisis de 18 estudios con más de 1.5 millones de participantes mostró una reducción modesta en el riesgo de CCR con el uso de estatinas sólo en los estudios de

casos y controles. En contraste, no se observó asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de CCR en estudios aleatorizados, ensayos controlados y en estudios de cohorte (51). Por tanto, no parece haber suficiente evidencia para recomendar su uso en estos casos.

Otros medicamentos. Estudios observacionales y epidemiológicos han mostrado efectos potenciales de la quimioprevención del ácido ursodesoxicólico (AUDC) y la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Los mecanismos de acción de estos agentes no se conocen bien, pero existen pruebas de que inhiben la carcinogénesis colónica. Sin embargo, una revisión de la evidencia no respalda el papel de AUDC o THR para la quimioprevención de CCR y, adicionalmente, existe un problema de posible daño con estos agentes (53).

QUIMIOPROFILAXIS: VITAMINAS Y SUPLEMENTOS

Folatos. Estudios en animales y humanos han demostrado que el ácido fólico inhibe la patogénesis del cáncer en varios tejidos, incluido el colon (54). Sin embargo, los estudios son controversiales sobre si el folato (de la dieta) o los suplementos de ácido fólico tienen un papel en la prevención de la CCR. Incluso, al menos un estudio ha planteado la posibilidad de que los suplementos de ácido fólico aumentan el riesgo de presentar cáncer de colon. La protección ofrecida por el ácido fólico parece ser más pronunciada en las primeras etapas del desarrollo del cáncer (es decir, formación de adenoma) y en aquellos pacientes con un nivel de folato sérico basal bajo (54), lo que podría explicar la controversia en los estudios.

Vitamina B6. Los datos disponibles sugierenuna asociación modesta entre una mayor ingesta de vitamina B6 (piridoxina) y una disminución del riesgo de CCR. En un metaanálisis reciente se observó una reducción del riesgo relativo de 17% por cada 5 mg de consumo de vitamina B6 (55).

Calcio. Un metaanálisis de estudios prospectivos y aleatorizados mostró aproximadamente 10-15% de reducción del riesgo de adenomas con el uso de suplementos de calcio (56). En las guías del año 2000 publicadas por Colegio Americano de Gastreonterología (ACG) se recomienda la administración de suplementos de calcio para la prevención primaria o secundaria de los adenomas colónicos. Sin embargo estudios epidemiológicos del consumo de lácteos y el riesgo de CCR arrojaron resultados mixtos, algunos reportan asociaciones inversas entre la ingesta de lácteos (leche, yogurt) y el riesgo de cáncer, y otros no encuentran asociación (57). Un metaanálisis encontró una reducción de 26% de riesgo de cáncer de colon (mas no rectal) en los hombres que consumen 525 g de leche por día, lo que no se observó en mujeres (58).

Vitamina D. Un análisis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó al CCR como el tipo de cáncer con mayor riesgo asociado con deficiencia de vitamina D (59). Un estudio de seguimiento de hasta 8 años encontró una relación inversa entre la concentración de vitamina D y la incidencia de CCR. Otro realizado entre 1999-2005, reportó que los c sos de cáncer de colon (no rectal) se correlacionaron directamente con la concentración de vitamina D (60).

Magnesio. La ingesta de magnesio se ha relacionado inversamente con el riesgo de desarrollar adenomas colorrectales y pólipos (61). Un metaanálisis de estudios epidemiológicos encontró una asociación inversa significativa entre el magnesio en la dieta y el riesgo de CCR en los estudios de casos y controles (RR= 0.663, IC 95%: 0.475-0.925), mientras que no hubo asociación significativa en los estudios prospectivos de cohortes (RR= 0.888, 95% CI: 0.745-1.060) (62).

Otros. Aunque en algunos reportes se ha considerado que las vitaminas A, C, E y el selenio pudieran ser alternativas de profilaxis, los estudios realizados a la fecha no apoyan estas hipótesis.

REFERENCIAS

1. Douaiher J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatise O, Are C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. J Surg Oncol 2017;115:619-30.
2. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Allen C et al. Global, Regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol 2017;3:524-548.

3. Weinberg DS, Schoen RE. In the clinic. Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med Ann Intern Med 2014; 160(9). doi: 10.7326/0003-4819-160-9-201405060-01005.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65:87-108.
5. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocaniarcfr/ In, 2016. El vínculo no funciona
6. 6. Bonneux L, Barendregt JJ, Looman CW, van der Maas PJ. Diverging trends in colorectal cancer morbidity and mortality. Earlier diagnosis comes at a price. European journal of cancer 1995;31A:1665-71.
7. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. New Engl J Med 2012;366:687-96.
8. Lope V, Fernandez de Larrea N, Perez-Gomez B et al. Menstrual and reproductive factors and risk of gastric and colorectal cancer in Spain. PloS One 2016;11:e0164620.
9. Cheung D, Evison F, Patel P, Trudgill N. Factors associated with colorectal cancer occurrence aftercolonoscopy that did not diagnose colorectal cancer. Gastrointest Endosc 2016;84:287-95 e1.
10. Luther J, Chan A. Malignant tumors of the colon, In Podolsky, D.K, Camilleri, M et al (Editors): Yamada's Textbook of Gastroenterology 6Th ed: Wiley; 2016.
11. Schlesinger S, Aleksandrova K, Abar L et al. Adult weight gain and colorectal adenomas-a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2017;28:1217-29.
12. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2015;181:832-45.
13. Harlid S, Myte R, Van Guelpen B. The metabolic syndrome, inflammation, and colorectal cancer risk: An evaluation of large panels of plasma protein markers using repeated, prediagnostic samples. Mediators Inflamm 2017;2017:4803156.
14. Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P, Guadagni F. Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression. World J Gastroenterol 2014;20:5177-90.
15. Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. Maturitas 2015;80:258-64.
16. Chan DS, Lau R, Aune D et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. PloS One 2011;6:e20456.
17. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncol 2015;16:1599-600.
18. McClish D, Carcaise-Edinboro P, Esinhart H, Wilson DB, Bean MK. Differences in response to a dietary intervention between the general population and first-degree relatives of colorectal cancer patients. J Nutr Educ Behav 2014;46:376-83.
19. Shaw E, Farris MS, Stone CR et al. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among familyhistory and body mass index subgroups: A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2018;18:71.
20. Perera PS, Thompson RL, Wiseman MJ. Recent evidence for colorectal cancer prevention through healthy food, nutrition, and physical activity: Implications for recommendations. Current Nutrition Reports 2012;1:44-54.
21. Na HK, Lee JY. Molecular basis of alcohol-related gastric and colon cancer. Int J Mol Sci 2017;18pii:E1116.
22. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: An overall and dose-response meta-analysis of published studies. Ann Oncol 2011;22:1958-72.
23. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and cancer: A statement of the American Society of Clinical Oncology. Ann Oncol 2018;36:83-93.
24. Barrow TM, Klett H, Toth R et al. Smoking is associated with hypermethylation of the APC 1A promoter in colorectal cancer: The ColoCare Study. J Pathol 2017;243:366-75.
25. Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017;31:561-8.
26. Tarraga Lopez PJ, Solera Albero J, Antonio Rodriguez-Montes J. Is it possible to reduce the incident of colorectal cancer by modifying diet and lifestyle? Current Cancer Therapy Reviews 2013;9:157-63.

27. Yao Y, Suo T, Andersson R et al. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD003430.
28. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. Nat Commun 2015;6:6342.
29. O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:691-706.
30. Mehta RS, Nishihara R, Cao Y et al. Association of dietary patterns with risk of colorectal cancer subtypes classified by Fusobacterium nucleatum in tumor tissue. JAMA Oncol 2017;3:921-7.
31. Calderon MD, Delgado E, Garcia Campos F. Acromegaly and associated tumours: What should ga troenterologists know? Gastroenterol Hepatol 2017;40:41-7.
32. Obuch JC, Ahnen DJ. Colorectal cancer: Genetics is changing everything. Gastroenterol Clin North Am2016;45:459-76.
33. Valle L. Recent Discoveries in the genetics of familial colorectal cancer and polyposis. Clin Gastroe terol Hepatol 2017;15:809-19.
34. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA et al. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol 2016;111:337-46.
35. Jover R, Dekker E. Surveillance after colorectal polyp removal. Best Pract Res Clin Gastroentero 2016;30:937-48.
36. Rasool S, Kadla SA, Rasool V, Ganai BA. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. Tumour Biol 2013;34:2469-76.
37. Desai D, Shah S, Deshmukh A et al. Colorectal cancers in ulcerative colitis from a low-prevalence area for colon cancer. World J Gastroenterol 2015;21:3644-9.
38. Huang LC, Merchea A. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. Surg Clin North Am 2017;97:627-39.
39. Zhang Y, Liu H, Li L et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 10 cohort studies. PloS One 2017;12:e0181852.
40. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? Am J Gastroenterol 2011;106:1911-21.
41. Vigneri PG, Tirro E, Pennisi MS et al. The insulin/IGF system in colorectal cancer development and resistance to therapy. Front Oncol 2015;5:230.
42. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. The role of the insulin/IGF sy tem in cancer: Lessons learned from clinical trials and the energy balance-cancer link. Front Endocrinol (Lausanne) 2015;6:77.
43. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. World J Gastroenterol 2017;23:5086-96.
44. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorecta cancer: Systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014;160: 171.
45. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med 2014;370:1287-97.
46. Pickhardt PJ. Emerging stool-based and blood-based non-invasive DNA tests for colorectal cancer screening: The importance of cancer prevention in addition to cancer detection. Abdom Radiol (NY) 2016;41:1441-4.
47. Martin-Lopez JE, Beltran-Calvo C, Rodriguez-Lopez R, Molina-Lopez T. Comparison of the accuracy of CT colonography and colonoscopy in the diagnosis of colorectal cancer. Colorectal Dis2014;16:O82-9.
48. Rai V, Mishra N. Colonoscopic perforations. Clin Colon Rectal Surg 2018;31:41-6.
49. Murphy CC, Sandler RS, Sanoff HK, Yang YC, Lund JL, Baron JA. Decrease in incidence of colorectal cancer among individuals 50 Years or older after recommendations for population-based screening. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:903-9e6.
50. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. Gastroenterology 2015;148:948-57 e2.
51. Wakeman C, Keenan J, Eteuati J, Hollington P, Eglinton T, Frizelle F. Chemoprevention of colorectal neoplasia. ANZ J Surg 2017;87:E228-E32.

52. Veettil SK, Lim KG, Ching SM, Saokaew S, Phisalprapa P, Chaiyakunapruk N. Effects of aspirin andnon-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the incidence of recurrent colorectal adenomas:A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. BMC-Cancer 2017;17:763.
53. Solimando R, Bazzoli F, Ricciardiello L. Chemoprevention of colorectal cancer: A role for urso-deoxycholic acid, folate and hormone replacement treatment? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25:555-68.
54. Moazzen S, Dolatkhah R, Tabrizi JS et al. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2017 Oct 28. pii: S0261-5614 (17) 31383-3
55. Jia K, Wang R, Tian J. Vitamin B6 intake and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospe tive cohort studies. Nutrit Cancer 2017;69:723-31.
56. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Malesci A, Danese S. Calcium supplementation for the prevention of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. World J Gastroenterol 2016;22:4594-603.
57. Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedamah-Muthu SS, Givens I, Astrup A. Milk and dairy products: Good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. Food Nutr Res 2016;60:32527.
58. Ralston RA, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Crit Rev Food Sci Nutr 2014;54:1167-79.
59. Grant WB. A critical review of Vitamin D and Cancer: A report of the IARC Working Group. Dermatoendocrinol 2009;1:25-33.
60. Grant WB. A review of the evidence supporting the vitamin D-cancer prevention hypothesis in 2017. Anticancer Res 2018;38:1121-36.
61. Trapani V, Wolf FI, Scaldaferri F. Dietary magnesium: The magic mineral that protects from colon cancer? Magnes Res 2015;28:108-11.
62. Ko HJ, Youn CH, Kim HM, Cho YJ, Lee GH, Lee WK. Dietary magnesium intake and risk of cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. Nutr Cancer 2014;66:915-23.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes NO es un factor que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de colon?
   a. Obesidad
   b. Consumo elevado de carnes rojas o procesadas
   c. Consumo elevado de fibra
   d. Tabaquismo
   e. Acromegalia

2. 2. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es la falsa con respecto al cáncer de colon?
   a. El CCR es más frecuente en pacientes que-han sido sometidos a colecistectomía
   b. Los pacientes con CUCI de larga evolución y que además han tenido pancolitis están en riesgo de desarrollar CCR
   c. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado al CCR como el tipo de cáncer con mayor riesgo asociado con deficiencia de vitamina D
   d. Los antecedentes de CCR en la familia no se consideran como factor de riesgo

3. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es falsa con respecto a los estudios de escrutinio para cáncer de colon?
   a. La colonografía tomográfica (o colonoscopía virtual) ha demostrado reducir la incidencia y mortalidad por CCR en el mundo
   b. El test fecal inmunoquímico (FIT) es más sensible y específico que la prueba de guayaco en heces
   c. La colonoscopía ha demostrado una reducción de 53% en la mortalidad por CCR en pacientes a quienes se les extirparon adenomas
   d. La sigmoidoscopía puede ser una opción de escrutinio en pacientes que rechazan una colonoscopía, sin embargo, se debe acompañar del FIT como complemento 126 XIV GASTRO-TRILOGÍA

e. En población general, se recomienda iniciar el escrutinio para CCR a partir de los 50 años

4. ¿Cuál de los siguientes medicamentos ha demostrado ser útil en la quimioprofilaxis del CCR?

a. Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos
b. Estatinas
c. Terapia de remplazo hormonal
d. Ácido ursodesoxicólico

Diagnóstico histológico y diferencial de la enfermedad inflamatoria intestinal: lo que el gastroenterólogo debe saber

Dr. Ricardo Díaz de León Medina

Servicio de Anatomía Patológica
Hospital de Especialidades Clínica 50, IMSS
San Luis Potosí, San Luis Potosí

PUNTOS CLAVE

- En el estudio de los pacientes con sospecha clínica de enfermedad inflamatoria intestinal es imprescindible la correlación clínica-colonoscópica-histopatológica.
- El diagnóstico histopatológico se realiza con un conjunto de criterios histológicos, no existe criterio patognomónico.
- Las presentaciones atípicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática o de la enfermedad de Crohn pueden conllevar dificultades en el diagnóstico, es necesario, en ocasiones, revalorar el material del diagnóstico original y profundizar en la historia clínica.
- En el diagnóstico diferencial histológico de la enfermedad inflamatoria intestinal se deben considerar entidades infecciosas, alteraciones en la circulación sanguínea y alteraciones asociadas a medicamentos, entre algunas otras.
- La valoración de la displasia es uno de los principales objetivos de la toma de biopsias, puede ser de alto grado, bajo grado o en ocasiones "indefinido" para displasia, este último término no debe ser interpretado como negativo.

INTRODUCCIÓN

En la era moderna de la medicina, la mayoría de nuestros pacientes deben ser abordados de forma multidisciplinaria y con la menor invasión posible. Esto se hace patente en el abordaje, diagnóstico y tratamiento de la EII; cuando se realiza una adecuada correlación clínico-endoscópica-histopatológica, el paciente tiene una mayor probabilidad de mantener controlado su padecimiento y evitar las complicaciones graves que ya se conocen.

La enfermedad inflamatoria intestinal idiopática (EII) agrupa tres entidades clínico-patológicas; la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfe medad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada. Las dos primeras difieren en cuanto a su epidermiología, cuadro clínico, asociaciones patológicas en otros sistemas orgánicos, complicaciones, respuesta al tratamiento y pronóstico. La colitis indeterminada, de 5 a 30% de los pacientes con EII (1, 2), puede pr sentar datos clínicos, endoscópicos e histopatológ cos combinados de CUCI y enfermedad de Crohn y sólo puede ser diagnosticada mediante el muestreo extenso del espécimen de colectomía

Para el estudio de un paciente con sospecha clínica de EII, además de las pruebas serológicas (cuando se encuentran disponibles), como proteína C reactiva, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilo (pANCA) en el caso de CUCI y anticuerpos anti-Sa charomyces cerevisiae (ASCA) en el caso de EC, así como calprotectina fecal (1), se requiere tomar bio sias del íleon distal, ciego, colon ascendente, ángulo hepático, colon transverso, ángulo esplénico, colon descendente y recto-sigmoides; cada muestra debe ser enviada en frasco por separado de ser posible o en su defecto colocar cada biopsia en papel filtro para que se adhiera a él y posteriormente rotular el sitio de la toma. Lo anterior da al patólogo la referencia para interpretar los hallazgos histológicos, esto se vuelve fundamental cuando se evalúa la displasia,

en muestras de pacientes tratados o en pacientes con presentaciones atípicas.

1. En este contexto, el objetivo de la toma de biopsia es, principalmente:
2. Confirmación de la sospecha clínica de EII y, en su caso, graduar la actividad.
3. Diferenciar entre CUCI y enfermedad de Crohn.
4. Valorar la presencia de displasia o adenocarcinoma.
5. Valorar la respuesta al tratamiento.
6. Diagnóstico diferencial en pacientes con cuadro clínico-endoscópico atípico.
7. Como el título del tema lo menciona, se abordarán los datos histopatológicos más importantes y el diagnóstico diferencial que debe tenerse en consideración para cada entidad.

COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

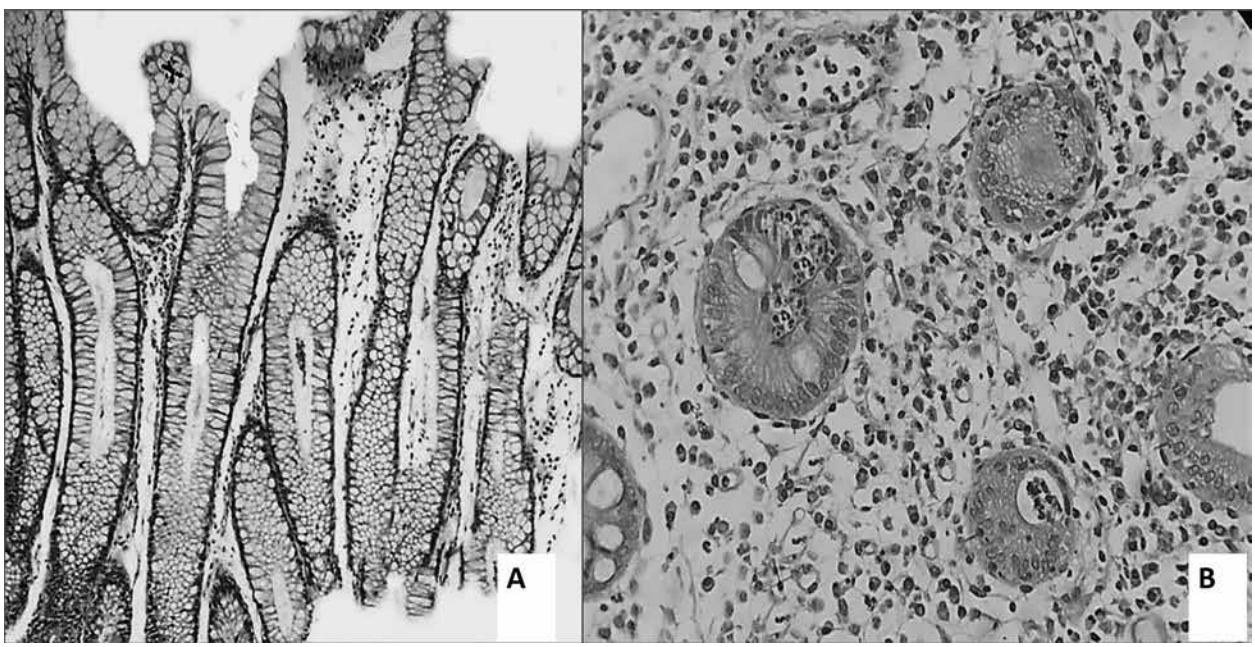
Se trata de una enfermedad de etiología desconocida, de comportamiento crónico con periodos de actividad que puede ir de leve a grave y que genera mente se relaciona con los episodios de exacerbación y remisión de los cuadros de dolor abdominal y diarrea sanguinolenta.

Los hallazgos histopatológicos dependerán entonces de diversos factores, como son: la edad del paciente, duración del padecimiento, actividad al momento de la biopsia, sitio de la toma de la muestra y si se ha administrado tratamiento.

Para que se realice una interpretación adecuada, el patólogo debe conocer los datos clínicos y los hallazgos de la colonoscopía; si la solicitud no cuenta con esta información, ésta puede estar al alcance de una llamada telefónica.

Los datos histológicos de EII que se buscan de forma orientada de acuerdo con la recomendación de la sociedad británica de gastroenterología (3), se muestran a continuación.

Figura 1
Datos histológicos más característicos del CUCI. A: ramificación y acortamiento de las criptas; B: neutrófilos en el epitelio glandular en forma de criptitis y microabscesos luminales



Ramificación o atrofia de las criptas. Al tratarse de una enfermedad crónica que destruye la mucosa del colon, la regeneración de las criptas suele prod cir alteración en el contorno de éstas, produciendo ramificación, separación o acortamiento.

Disminución de la mucoproducción. La regeneración epitelial suele ser rápida e incompleta no lográndose la maduración de las células caliciformes, lo cual provoca disminución en la mucoproducción.

Tipo de células inflamatorias y su localización. En el colon normal existen linfocitos, células plasmáticas, escasos eosinófilos e histiocitos; se localizan preferencialmente en el tercio superficial de la mucosa ("gradiente de células plasmáticas") y en el ciego, la cantidad disminuye en sentido distal y hacia la profundidad de la mucosa; es decir, existe mayor cantidad en la superficie de la mucosa y en el ciego, y menor cantidad en el tercio basal de la mucosa, en el sigmoides y el recto. En cambio, en CUCI:

- Se pierde el gradiente de células plasmáticas normal observándose incremento del núm ro de linfocitos y células plasmáticas en la totalidad del espesor de la mucosa y también en el colon distal.
- Incremento en la cantidad de eosinófilos, de ser muy abundantes se debe señalar en el i forme de patología, ya que podrían predecir mala respuesta al tratamiento (4).
- Los neutrófilos en periodos de actividad se localizan principalmente en el epitelio de las criptas, en el epitelio superficial o en la luz de éstas formando microabscesos. Deben co tarse por lo menos 10 neutrófilos por cripta o por cada luz de una cripta (3).
- *Las úlceras* o erosiones epiteliales son también un dato de actividad aguda que debe informarse, sin embargo, es más importante el entorno en el cual se desarrollan que la úlcera o la erosión en sí, por tanto, es de mayor utilidad el tejido de transición entre la úlcera y la mucosa que el lecho ulceroso.

Hallazgos acompañantes, como granulomas asociados a ruptura de una cripta, datos de infección viral en el epitelio o las células endoteliales como el causado por citomegalovirus o herpes, microorganismos en la lámina propia o en la superficie epitelial y engrosamiento de las membranas basales o depósitos proteináceos en la capa media de los capilares.

Pseudopólipos inflamatorios, son elevaciones de la mucosa que muestran infiltrado inflamatorio mixto y alteración en la arquitectura glandular, sin evidencia de displasia.

Displasia, hallazgo de suma importancia, por lo cual se tratará de forma detallada más adelante en el capítulo.

Hay que recordar que existen patrones morfológicos o presentaciones atípicas del CUCI, por ejemplo:

- En pacientes menores de 10 años de edad los hallazgos histológicos pueden ser sutiles, debido a la pronta atención médica o a la inmadurez del sistema inmune; en las biopsias proximales al colon sigmoides se puede e contrar distorsión arquitectural, células plasmáticas en la lámina propia, criptitis, m croabscesos y daño epitelial, pero con una intensidad menor a lo observado en adultos; después de los 10 años de edad los pacientes comienzan a igualar los hallazgos de CUCI en adultos. Este comportamiento histológico sólo se observa en las biopsias proximales al sigmoides, en las biopsias rectales las características histológicas en infantes y en adultos vírgenes al tratamiento son semejantes (5).
- En pacientes con afección clásica del colon izquierdo y el recto pueden encontrase datos histológicos francos de CUCI en el apéndice cecal, el ciego o el colon derecho sin evide cia de continuidad en la colonoscopía, a esto se le conoce como "saltantes o en parches" ("skip lesion"), esto puede hacer pensar erróneamente que se trata de EC (2, 3). En este caso, deberevalorarse la biopsia original o ensu defectocentrar la atención en los criterios histológicosestrictos o considerar prubaterapéutica connuevas biopsias.
- Debe mencionarse también la ileitis retrógrda como una presentación atípica de CUCI asociada a pancolitis, los criterios histológicos en el íleon no son tan específicos, pero lo más i portante es mencionar que el riesgo de displasia y de adenocarcinoma se increme ta, siendo de 29% en pacientes con ileitis retrógrada en comparación con 9% en pacientes sin ileitis y con 1.8% en pacientes con CUCI sólo de colon izquierdo (2).
- Teniendo en mente que en ocasiones los p cientes no recuerdan o se niegan a referir a gún tipo de tratamiento vía oral o incluso en mas, debe considerarse como posibilidad que la falta de criterios histológicos sea secundaria al tratamiento no referido y darle mayor peso al cuadro clínico inicial, se sugi re en este caso tomar nuevas muestras en un tiempo pertinente.

• En el diagnóstico diferencial de CUCI deben considerarse varias patologías (véase tabla 1), entre ellas:

Colitis infecciosa de larga duración como la que produce ***Shigella, Salmonella y Campyloba ter jejuni.*** En el caso de infección, rara vez se observa distorsión arquitectural, disminución de la mucoproducción y los neutrófilos se ubican principalmente en la lámina propia y no en el epitelio (3, 6, 7). En la colitis pseudomembranosa, las lesiones de tipo 1 y 2 (tempranas) pueden ser similares a las úlceras y erosiones asociadas a CUCI, sin embargo, el cuadro clínico, la abundancia de neutrófilos en la lámina propia, así como el exudado de detritus celulares en la úlcera y la falta de distorsión arquitectural en la colitis pseudomembranosa, ayudan a la diferenciación entre ambas patologías (7).

Colitis secundaria a medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos. Puede estar asociada a úlceras, sin embargo, la arquitectura de las criptas se encuentra generalmente conservada y no se identifica expansión de la lámina propia por células inflamatorias (6, 7).

Colitis isquémica, puede presentar úlceras, erosi nes, alteraciones arquitecturales, disminución en la mucoproducción e incremento de la inflamación li foplasmocitaria con pérdida del gradiente de células plasmáticas normal y además tener preferencia por el colon izquierdo, pero rara vez se observan neutrófilos en el epitelio de las criptas o formando microabscesos y en el caso de la colitis isquémica pudiera encontrase hialinización de la lámina propia, hallazgo no observado en el CUCI (3, 7).

Enfermedad de Crohn, en el caso de que se tenga el diagnóstico clínico-colonoscópico de EII, el análisis se enfocará a diferenciar entre CUCI y enfermedad de Crohn. La inflamación intensa y las alteraciones arquitecturales son más o menos constantes en las muestras de cada región de la que se tomó biopsia en el caso de CUCI y también la presencia de neutrófilos en el epitelio o formando microabscesos. Los granulomas en CUCI se relacionan con ruptura de criptas y son de tipo a cuerpo extraño con presencia de escasas células gigantes multinucleadas (3, 6), a diferencia de los granulomas observados en EC, los cuales presentan características especiales, como veremos más adelante.

ENFERMEDAD DE CROHN

Es una patología de etiología desconocida, no curable, crónica, con periodos de remisión y periodos de exacerbación. Puede afectar cualquier parte del sistema gastrointestinal, así como también presentar alteraciones en otros órganos o sistemas como el linfático, el ocular y el cutáneo; sin embargo, las manifestaciones gastrointestinales, sobre todo la ileitis, ileocolitis o enfermedad perianal, generalmente predominan.

Los cambios histopatológicos de la EC se pueden observar en el esófago hasta en 11.2% de los adultos y hasta en 43% de los niños, aún sin evidencia radiológica o endoscópica de alteraciones; el espectro va desde esofagitis crónica ligera con erosiones epiteliales hasta infiltrado inflamatorio intenso con fisuras transmurales y perforación. Los granulomas pueden ser más abundantes en el esófago que en el colon (25%) (8).

En el estómago puede observarse gastritis focal aumentada ***(focally enhanced gastritis)*** definida como la presencia de por lo menos un foco de inflamación compuesto por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y algunos neutrófilos o eosinófilos con evidencia de daño epitelial. Lo anterior en ausencia de datos de gastritis química y de ***Helicobacter pylori.*** Este tipo de gastritis se ha encontrado con mayor frecuencia en niños (9).

En el intestino delgado, predominantemente en el íleon terminal, se identifica incremento de la cantidad de linfocitos y células plasmáticas, con aplanamiento de las vellosidades, se puede llegar a observar metaplasia pilórica y erosiones epiteliales (6).

Las biopsias del colon pueden ser decepcionantes en los hallazgos que arrojan, esto debido a que la mayor cantidad de información histológica se encuentra con mayor profundidad que la muscular de la mucosa.

Cuando la mucosa presenta alteraciones, éstas pueden ser:

Infiltrado inflamatorio linfoide, plasmocitario y polimorfonuclear en la lámina propia, pero con una densidad muy variable entre las biopsias y entre las regiones muestreadas, incluso en un mismo fragmento de mucosa puede identificarse una zona intensamente inflamada adyacente a una zona totalmente normal. La criptitis aguda y los microabscesos son poco frecuentes en Enfermedad de Crohn. Granulomas no relacionados a ruptura de una cripta; en realidad son poco frecuentes (entre 21% y 67.3% en diferentes series), aislados y de tipo epitelioide, no necesariamente tienen que observarse células gigantes multinucleadas. El hecho de encontrar abundantes granulomas, de más de 400 micras, así como necrosis central en ellos, debe orientar a que se trata de una enfermedad diferente al Crohn (3, 10).

La arquitectura de la mucosa y la mucoproducción se conserva en la mayoría de los casos; cuando existe bifurcación glandular o atrofia, generalmente se encuentra en la periferia de las fisuras (11).

Las úlceras aftosas son áreas donde el epitelio presenta necrosis focal y se encuentran asociadas a infiltrado inflamatorio mixto y en ocasiones a agregados linfoides subyacentes. Típicamente son hallazgos tempranos (6, 11).

Las fisuras son soluciones de continuidad en la superficie de la mucosa que se extiende hacia la profundidad con inflamación mixta intensa y fibrosis en la lámina propia, estas fisuras se pueden extender hasta la serosa y producir perforación.

Cuando se realiza colectomía debida a complic ciones como perforación o estenosis secundaria a fibrosis, en la muscular propia, submucosa y subserosa se pueden identificar agregados linfoides, granulomas no caseificantes e hiperplasia neural (11).

El diagnóstico diferencial histológico de la enfermedad de Crohn es un tanto diferente al de CUCI; se pueden mencionar:

- La colitis infecciosa, producto de bacterias como la tuberculosis, Yersinia sp. y parásitos como Schistosoma sp. pueden producir gr nulomas. Cuando se encuentran granulomas en abundancia, con necrosis central de tipo caseoso, debe realizarse tinción de Ziehl-N elsen; la identificación de bacilos ácido alcohol resistentes es diagnóstica de tuberculosis, una infección altamente prevalente en países subdesarrollados como el nuestro, sin emba go, la positividad de esta prueba varía de 25 a 36%, por lo que una adecuada semiología, PCR y cultivo puede orientar al diagnóstico correcto (10). La tinción de Ziehl-Neelsen, aparte de resaltar los bacilos tuberculosos, puede resaltar la membrana de los huevos de Schistosoma que generalmente están rodeados por un granuloma (12). El subtipo mansoni se puede identificar más fácilmente en la mucosa del recto y el subtipo japonicum en el colon derecho (11). La presencia de neutrófilos en abundancia debe sugerir también etiología infecciosa debido a que los neutrófilos asociados a EC son escasos, focales y relacionados a una fisura o úlcera. La infección por *Yersinia* se asocia a granulomas epitelioides con necrosis central *(Y. pseudotuberculosis)* y agregados de macrófagos, además del infiltrado inflamatorio crónico abundante *(Y. enterocolitica)*, el cuadro clínico de la abundancia de granulomas y el intenso infiltrado inflamtorio en la lámina propia también pueden ayudar a diferenciarla de la EC (6).
- Las úlceras aftosas de la EC pueden ser semejantes a las úlceras producidas por medicamentos, las últimas son predominantemente circunferenciales y en la historia clínica se refiere el uso de medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos; las úlceras clásicas de la EC son longitudinales y en 88.9% se asocian a granulomas (10). La colitis isquémica suele presentar erosiones epiteliales o úlceras, sin embargo, éstas predominan en el colon izquierdo y se observan en pacientes de mayor edad, lo contrario a la EC, la cual predomina en colon derecho y se presenta con un mayor pico en pacientes de entre 20 y 30 años de edad (6).

VALORACIÓN DE LA DISPLASIA

De sobra se sabe que los pacientes con EII presentan un incremento en el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma que inicia por cambios displásicos en la mucosa. Para el seguimiento de pacientes con alto riesgo, se recomienda realizar colonoscopías con toma de 2 a 4 biopsias cada 10 centímetros de colon, así como biopsias de las zonas sospechosas (13, 14, 15, 16).

Para la determinación de la displasia se toman en cuenta dos factores: las anormalidades arquitecturales y las anormalidades citológicas. Las primeras incluyen agrupamiento de las glándulas, coalescencia y dilatación de éstas, en el caso de displasia de alto grado se puede observar necrosis en la luz glandularz Dentro de las anormalidades citológicas se incluyen hipercromasia, irregularidad de la membrana nuclear, pseudoestratificación (núcleos celulares a diferente nivel entre células adyacentes), pleomorfismo y nucleomegalia.

La displasia puede ser de bajo o alto grado, con cierta variabilidad interobservador debido a que la interpretación es subjetiva, sobre todo en la displasia de bajo grado; pero el encontrar pérdida de la polaridad nuclear con la mayor parte de los núcleos en el extremo luminal de la célula y esto con extensión hasta la superficie del epitelio (17), nucléolos más prominentes, así como arquitectura tendiendo a lo cribiforme, favorece al diagnóstico de displasia de alto grado.

En ocasiones, se identifican estructuras polipoides en las áreas de actividad, puede tratarse de pseudopólipos o de una "lesión polipoide con displasia asociada a colitis" antes llamada "lesión displásica asociada a tumor" (DALM por sus siglas

en inglés) (17); en este caso, es útil que, si se realiza polipectomía (en lesiones endoscópicamente de tipo adenomatoso), en frasco por separado, se envíe muestra de la mucosa plana que rodea al pólipo, si en esta última no se observa displasia entonces se puede dar el beneficio del seguimiento sin efectuar la colectomía, en el caso de que se observe displasia en la mucosa que rodea al pólipo o que el pólipo sea irresecable (lesión endoscópicamente no adenomatosa), debe considerarse la colectomía (15), ya que se han reportado asociaciones con adenocarcinoma que van de 38% a 83% (16).

Asimismo, existen diferentes opiniones acerca de la colectomía en presencia de displasia plana, pero en resumen, los pacientes con displasia de bajo grado pudieran llevar un seguimiento estrecho y los pacientes con displasia de alto grado ir a colectomía, esto debido a que en 42% a 67% de los pacientes puede encontrarse adenocarcinoma al momento del diagnóstico de la displasia de alto grado (16). Se ha recomendado también que, en el caso de existir displasia, ésta sea valorada por dos patólogos o, cuando es posible, por un patólogo gastrointestinal experto (3, 16, 17).

Por último, el término "indefinido para displasia" se aplica cuando existen cambios sugestivos de displasia, sin embargo, existe inflamación intensa con erosiones o úlceras en el entorno, en este caso debe agregarse un comentario del motivo del término y no debe de ninguna manera ser sinónimo de "negativo para displasia" (2, 3).

CONCLUSIONES

El abordaje multidisciplinario de la enfermedad inf matoria intestinal es de suma importancia para el tratamiento correcto y disminución de las complic ciones que esto conlleva. Es imprescindible que todos los involucrados en el equipo heterogéneo de especialistas tengan el conocimiento básico de los términos y su significado para favorecer la comun cación, el objetivo del presente capitulo va en esa dirección. El hecho de contar con información clínica al momento de la interpretación de una biopsia puede ser lo que orienta el diagnóstico en un caso incierto, así como tampoco debe escatimarse en la información que el patólogo aporta en el informe histopatológico, en ocasiones, el comentario al pie del diagnóstico puede ser de mayor importancia que el diagnóstico en sí.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soubieres AA, Poulis A. Emerging biomarkers for the diagnosis and monitoring of inflammatory boweldiseases. Inflamm Bowel Dis 2016;22:2016-2022.
2. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. Mod Pathol 2003;16:347-358.
3. Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: Updated British Society of Gastroenterology repoting guidelines. J Clin Pathol 2013;66:1005-26.
4. Zezos P, Patsiaoura K, Nakos A et al. Severe eosinophlilic infiltration in colonic biopsies predicts patients with ulcerative colitis not responding to medical therapy. Colorectal Dis 2014;16:O420-O430.
5. Robert ME, Tang L, Hao LM et al. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: Perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. Am J Surg Pathol 2004;28:183-189.
6. Montgomery E, Voltaggio L. Colon. In: Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa. Vol me 1: Non-Neoplastic. 3rd Edition. Wolters Kluwer; 2017, pp. 195-290.
7. Talbot I. Price A. Salto-Tellez M. Ulcerative Colitis. In: Shaw P, Fyfe H, Editors. Biopsy Pathology in Col rectal Disease. 2nd Edition. Hodder Arnold; 2007, pp. 90-107.
8. Ramaswamy K, Jacobson K, Jevon G et al. Esophageal Crohn disease in children: A clinical spectrum. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:454-458.
9. McHugh J. Gopal P, Greenson JK. The clinical significance of focally enhanced gastritis in children. Am J Surg Pathol 2013;37:295-299.
10. Ziyin Y, Yuan L, Qinghua C et al. Granulomas as the most useful histopathological feature in disti guishing between Crohn´s disease and intestinal tuberculosis in endoscopic biopsy specimens. Medicine 2015;94:1-9.
11. Talbot I. Price A. Salto-Tellez M. Crohn´s disease. In: Shaw P, Fyfe H, Editors. Biopsy pathology in col rectal disease. 2nd Edition. Hodder Arnold; 2007, pp. 113-121. ¿Cómo prevenir el cáncer de colon? Poblaciones de riesgo, programas de escrutinio, quimioprofilaxis • Dr. Suazo Barahona 133

12. Cao J, Liu WJ, Xu XY et al. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of colonic schist somiasis: A report of 46 cases. World J Gastroenterol 2010;16:723-727.
13. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high-risk groups (update from 2002). Gut 2010;59:666-89.
14. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 1983;14:931-68.
15. Quinn A, Farraye F, Nani B et al. Polypectomy is adecuate treatment for adenoma-like dysplasic lesions (DALMs) in Crohn disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1186-1193.
16. Farraye F, Odze R, Eaden J et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2010;138:738-745.
17. Montgomery E, Voltaggio L. Colon. In: Biopsy interpretation of the gastrointestinal

AUTOEVALUACIÓN

1. En el paciente con CUCI que se realiza una colonoscopía para escrutinio de displasia y cáncer, ¿qué regiones del colon deben muestrearse?
   a. Áreas sospechosas
   b. Íleon distal, ciego, colon ascendente, flexura hepática, colon transverso, flexura esplénica, colon descendente, colon sigmoides y recto
   c. El muestreo es al azar, sólo de colon izquierdo
   d. Íleon y colon derecho
   e. a y b son correctas

2. ¿Es correcto diagnosticar "colitis indeterminada"en biopsias por colonoscopía?
   a. Sí, es correcto
   b. En ocasiones es correcto
   c. No, no es lo correcto
   d. a y b son correctas
   e. Ninguna de las anteriores

3. ¿Cuáles son las principales patologías que deben considerarse en el diagnóstico diferencial histológico de la enfermedad inflamatoria intestinal?
   a. Ninguna, el diagnóstico es siempre categórico
   b. Enfermedades infecciosas agudas
   c. Colitis microscópica
   d. Colitis infecciosa crónica o subaguda, colitis isquémica, colitis por medicamentos
   e. Ninguna de las anteriores

4. Cuando se valora la displasia en EII, con respecto a las lesiones polipoides de tipo adenomatoso, ¿es de alguna utilidad la toma de biopsias de la mucosa que rodea al pólipo?
   a. Sólo con biopsias del pólipo es suficiente
   b. No, si endoscópicamente no se identifican anormalidades alrededor del pólipo
   c. a y b son correctas
   d. Todas las anteriores
   e. Sí, es recomendable

¿Qué hacer cuando fallan los biológicos?

Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez [1]

Dr. Jaime Raúl Zúñiga Noriega [2]

[1]Escuela Nacional de Medicina, Tecnológico de Monterrey, Nuevo León
Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
[2]Tecnológico de Monterrey, Monterrey Nuevo León
Clínica de Gastroenterología Hospital Christus Muguerza Sur,
Monterrey, Nuevo León

PUNTOS CLAVE

- Cuando se enfrenta a un paciente sintomático tratado con un agente biológico, el primer objetivo es demostrar que los síntomas se deben a una inflamación activa y no a otras causas como una infección.
- En caso de inflamación activa, se debe establecer si la actividad continuada de la enfermedad se debe a una falta de respuesta primaria al mecanismo de acción del fármaco o si representa una pérdida secundaria de respuesta.
- La pérdida secundaria de respuesta puede controlarse mediante el ajuste de la dosis o el uso de inmunomoduladores concomitantes.
- Si eso falla, se recomienda cambiar de medicamento por uno de la misma clase.
- Las opciones terapéuticas futuras probablemente incluyan agentes biológicos con otros mecanismos de acción y la cirugía se debe considerar como una estrategia temprana, dado que la mortalidad se incrementa conforme pasa el tiempo.

INTRODUCCIÓN

Cuando se encuentra que los pacientes tienen inflamación activa continua a pesar de haber recibido terapia biológica, primero se debe determinar si esto representa una falta de respuesta primaria al mecanismo de acción del fármaco o una pérdida de respuesta secundaria debido a niveles inadecuados del fármaco y/o formación de anticuerpos contra la droga. Los no respondedores primarios pueden responder a un medicamento con un mecanismo de acción diferente. La pérdida de respuesta secundaria puede abordarse a través de estrategias tales como la intensificación de la dosis o la adición de un inmunosupresor. Las opciones futuras pueden incluir cambiar a una terapia dirigida a otros mecanismos de modulación inmune.

Aun cuando la terapia biológica ha cambiado el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal y los biológicos son una realidad, más cuando tratamos enfermedad de Crohn, no existe seguridad de que al aplicar estos medicamentos la enfermedad remita o incluso se mantenga la remisión todo el tiempo.

La dosificación y los protocolos de administración de fármacos han sufrido cambios conforme ha pasado el tiempo. La frecuencia de dosificación y la prevención de pérdida de respuesta parecen las conductas más viables al administrar la terapia biológica. Finalmente, la cirugía a tiempo y bien indicada es una forma de rescatar aquellos pacientes refractarios a terapia.

El monitoreo de medicamentos terapéuticos (MMT) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que reciben agentes del factor de necrosis tumoral (TNF) puede ayudar a optimizar los resultados. Las declaraciones de consensos basadas en la evidencia actual ayudarán al desarrollo de las pautas de tratamiento.

BIOLÓGICOS DISPONIBLES

La aprobación de infliximab (Remicade®, Janssen) para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

comenzó una revolución en la terapia de EII que ha llevado a la aprobación de otros varios agentes del factor de necrosis tumoral (TNF) α como adalimumab (Humira®, AbbVie); certolizumab pegol (Cimzia®, UCB); y golimumab (Simponi®, Janssen), todos éstos disponibles en México y aprobados por la COFEPRIS, así como agentes anti-integrina no disponibles en México como natalizumab (Tysabri®, Biogen) y vedolizumab (Entyvio®, Takeda) para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (CD) y la colitis ulcerosa (CU). Sin embargo, a pesar de la efectividad de las terapias anti-TNF-α y anti-integrina para inducir y mantener la remisión en la EII, a menudo los pacientes reportan síntomas que pueden reflejar una inflamación activa en curso. Determinar la mejor acción para un paciente que no responde o pierde la respuesta a la terapia biológica representa un desafío para los médicos.

Aun cuando el manejo reactivo es importante y permite rescatar pacientes, 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 (1).

Un gran porcentaje (más de 50%) de los pacientes que respondieron en un inicio a la terapia con anti-TNF, fue presentando una pérdida de la respuesta a lo largo del tiempo, esto frecuentemente conlleva a una suspensión del tratamiento (2).

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 (3-5).

Cuando un paciente informa síntomas mientras está en terapia biológica, el primer objetivo del médico es asegurarse de que los síntomas se deben a la EII activa. Los síntomas debidos a una infección u otro trastorno gastrointestinal (GI) no se pueden tratar con un agente biológico y, por tanto, no responderán a la optimización o alteración en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Dos infecciones comúnmente encontradas en los pacientes con EII son infección por *Clostridium difficile* (CDI) y citomegalovirus (CMV). El aumento de la tasa de CDI en la población general se ha producido en paralelo con un aumento en la tasa de CDI en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Cuando un paciente presenta pérdida de la respuesta al fármaco biológico, es importante determinar 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 inicio del tratamiento, sin embargo, en este caso lo relevante es definir cuál escenario es el que enfrentamos.

Todos los pacientes con falla en el tratamiento se deben evaluar para establecer el origen de ésta, pues las condiciones pueden ser variadas y resulta relevante hacer la siguiente pregunta para definir:

¿CUÁL ESCENARIO TENDRÁ ESTE PACIENTE?

- Pérdida de actividad del agente anti-TNF por anticuerpos anti-TNF. Nivel de fármaco bajo.
- Brote grave con consumo del anti TNF.
- Pérdida de la actividad anti-TNF por eliminación no inmune del fármaco.
- Mal apego a la terapia.
- Inflamación EII: (nivel de fármaco adecuado)
- Cambio de vía de la enfermedad fuera de TNF a otros mediadores.

PRESENCIA DE INFLAMACIÓN ACTIVA, SIN INFECCIÓN

Una vez descartada la infección como causa de los síntomas, decidir si la terapia actual es efectiva no debe basarse sólo en los síntomas clínicos. Los síntomas de diarrea, dolor abdominal o náuseas pueden indicar otras afecciones, como síndrome de intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enfermedad celíaca, enfermedad estenosante o cicatricial que ya no responde a la terapia antiinflamatoria o secuelas de cirugías previas, como la bilis diarrea salina. Un metaanálisis de 19 estudios de cohortes y de casos y controles evaluó la precisión de la PCR y la calprotectina fecal para diagnosticar la enfermedad activa en pacientes sintomáticos con EII conocida. La endoscopía fue la prueba de oro en estos estudios (6). La PCR tenía una sensibilidad baja combinada de 0.49 (IC de 95%, 0.34-0.64), pero una especificidad alta de 0.92 (IC de 95%, 0.72-0.96). Sin embargo, la calprotectina fecal fue más sensible que la PCR, con una sensibilidad combinada de 0.88 (IC de 95%, 0.84-0.90) y una especificidad de 0.73 (IC de 95%, 0.66-0.79). En particular, la calprotectina fecal fue más sensible

para el diagnóstico de inflamación relacionada con la CU que la inflamación relacionada con la EC. La evidencia endoscópica de la EII activa en pacientes con CD GI superior, CD íleal-colon o CU sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico.

OPTIMIZACIÓN DE DOSIS DE INFLIXIMAB

Una vez que se logran excluir los diferentes mecanismos de falla terapéutica y se asume que es por falta de fármaco y sin evidencia de resistencia a la medicación, es posible ajustar la dosificación, lo cual se puede realizar de acuerdo con diferentes esquemas de forma empírica (véase tabla 1).

Tabla 1. Esquemas de optimización de tratamiento cuando falta nivel de fármaco en sangre

INFLIXIMAB	ADALIMUMAB
5mg / kg / 6semanas	40mg / cada semana
7.5mg / kg / 8semanas	80mg / cada 2 semanas
10mg / kg / 8semanas	40mg/10 días
5mg / kg / 4semanas	
Dosis mayores a 10mg / kg / 4 a 8 semanas	

Re-inducción seguida por disminución de dosis

Se ha encontrado que los niveles séricos adecuados de infliximab correlacionan con mejores resultados en CD y CU. Un estudio de 105 pacientes con CD tratados con 5 mg/kg de inducción de infliximab seguido de tratamiento con intervalo programado (6 a 8 semanas) o retratamiento de mantenimiento, encontró una correlación entre la concentración de infliximab, la remisión clínica y el cambio en la puntuación endoscópica desde el inicio (7). Además, hubo una relación inversa entre la concentración sérica de infliximab y la PCR. En un estudio de 115 pacientes con CU tratados con 3 dosis de inducción de infliximab seguidas de dosis programadas de mantenimiento, los pacientes con niveles detectables de infliximab en suero tuvieron tasas de remisión más elevadas (69% frente a 15%; p <0,001) y mejoría endoscópica (76% vs. 28%; P <.001) que los pacientes con niveles indetectables de infliximab (8). El nivel indetectable de infliximab predijo un aumento del riesgo de colectomía (55% vs. 7%) en comparación con los pacientes con niveles detectables de infliximab. Las concentraciones terapéuticas de infliximab se han definido como superiores a 12 mcg/ml a las 4 semanas después de la infusión, o al infliximab detectable (>1.4 mcg/ml) en el canal de dosificación (9, 10). En un análisis retrospectivo del ACCENT (Ensayo clínico de enfermedad de Crohn que evalúa infliximab en un nuevo régimen de tratamiento a largo plazo) de pacientes con EC moderada a grave que recibían infliximab 5 mg/kg o 10 mg/kg cada 8 semanas, se encontró que en la semana 14 los que tenían niveles de 3.5 mcg/mL tuvieron una respuesta duradera sostenida (11).

OPTIMIZACIÓN DE ADALIMUMAB

Se ha encontrado que la escalada de dosis es muy efectiva con adalimumab (12). Un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con EC que requirieron aumento de la dosis por pérdida de respuesta encontró que 24 semanas después de la escalada de dosis, 80.4% de los pacientes (74/92) tuvo respuesta clínica sintomática. Entre los 74 pacientes que respondieron, la duración media de la respuesta sostenida fue de 69.2 semanas. Sin embargo, 56.8% de los que respondieron posteriormente experimen-

tó una pérdida de respuesta terciaria. Un estudio de cohortes retrospectivo en la Universidad de Chicago intentó identificar los factores que predijeron la escalada de dosis de adalimumab; el estudio encontró que 31 de 75 pacientes (41%) tratados con adalimumab entre 2003 y 2008 requirieron intensificación de la dosis (14). El género masculino, el tabaquismo y la ubicación colónica de la enfermedad predijeron un tiempo más corto para aumentar la dosis. Los antecedentes familiares de EII predijeron la necesidad de intensificar la dosis.

OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIS DE CERTOLIZUMAB PEGOL

Aunque los análisis no están disponibles comercialmente para evaluar los niveles de fármaco o anticuerpos para certolizumab pegol o golimumab, los datos de estudios clínicos para ambos agentes sugieren que pueden formarse anticuerpos para ambos fármacos, y la incidencia de formación de anticuerpos disminuye con el uso de inmunomoduladores. La intensificación de la dosis también se permitió en el estudio MUSIC (mejora endoscópica de la mucosa en pacientes con enfermedad de Crohn activa tratada con certolizumab Pegol), y puede ser una opción en pacientes que no responden a la dosis estándar de certolizumab pegol.

Ochenta y nueve pacientes con CD se inscribieron en el estudio MUSIC, que evaluó la mejoría endoscópica de la mucosa en pacientes con EC activa que fueron tratados con certolizumab pegol (14). Después de 10 semanas de tratamiento, a 46 pacientes les modificaron la dosis de 400 mg cada 28 días, a 400 mg cada 14 días, según el criterio del investigador. Un análisis post hoc reveló que las concentraciones más altas de certolizumab pegol en la semana 8 se asociaron con la respuesta endoscópica y la remisión en la semana 10 (15). Por tanto, en pacientes con EC que no responden a certolizumab pegol, puede ser útil aumentar la dosis a 400 mg cada 14 días para lograr niveles más altos del medicamento y recuperar la respuesta. En el estudio PRECISE (Evaluación del Fragmento de Anticuerpos Pegilados en la Enfermedad de Crohn: Seguridad y Eficacia), 8% de los pacientes tratados con certolizumab pegol desarrolló anticuerpos antifármaco; 4% de los pacientes con inmunomoduladores concomitantes formó anticuerpos frente a 10% de los pacientes en monoterapia (16). De manera similar, en el estudio PRECISE 2, se encontró anticuerpos antidroga en 8% de los pacientes tratados con certolizumab pegol. La tasa fue sólo de 2% en pacientes con inmunomoduladores concomitantes frente a 12% de pacientes con monoterapia (17).

FORMACIÓN DE ANTICUERPOS PARA INHIBIDORES DE INTEGRINA

También se ha descrito la formación de anticuerpos para inhibidores de integrinas (es decir, natalizumab y vedolizumab). Sin embargo, no se ha permitido el ajuste de la dosis de natalizumab debido a problemas de seguridad y la experiencia posterior a la comercialización de vedolizumab es limitada hasta el momento. El estudio ENACT (eficacia de natalizumab como terapia activa de la enfermedad de Crohn) evaluó natalizumab para la inducción de la remisión en CD y describió la formación de anticuerpos en 8% de los pacientes (53/650) en la semana 12 del estudio (18).

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, entre otros).

Ha existido debate en la literatura sobre si el CMV empeora la colitis grave o si es un marcador de la gravedad de la enfermedad. La infección por CMV es común en la población inmunocompetente y la infección inicial suele ser asintomática. La reactivación puede ocurrir asintomáticamente en individuos inmunocompetentes, mientras que los pacientes inmunosuprimidos pueden volverse sintomáticos. La colitis por CMV generalmente se manifiesta con dolor abdominal, fatiga, fiebre, diarrea y, en ocasiones, sangre en las heces. Los estudios de pacientes con CU resistente a corticosteroides han detectado CMV por inmunohistoquímica en muestras de biopsia endoscópica o colectomía en 20% a 40% de los pacientes (19).

CUANDO TODO HA FALLADO

El abordaje quirúrgico ocupa un papel importante dado que la respuesta a biológicos no es perfecta y el mayor punto a discutir es el momento de operar un paciente, dado que la cirugía bien indicada o temprana tiene mejor pronóstico que la cirugía de emergencia.
Un estudio canadiense (20) evaluó la mortalidad en pacientes con CU, encontrando que la mortalidad

postoperatoria fue significativamente menor entre los pacientes sometidos a cirugía electiva (0.7%, intervalo de confianza [IC] de 95%, 0.6% a 0.9%) versus cirugía de urgencia (5.3%, IC de 95%, 3.8 a 7.4%). En pacientes con EC, la mortalidad postoperatoria fue significativamente menor en los que se sometieron a cirugía electiva (0.6%, IC 95%, 0.2% -1.7%) versus cirugía emergente (3.6%, IC 95%, 1.8% -6.9%). La mortalidad postoperatoria no fue diferente para la cirugía electiva (P = .78) o emergente (P = .31) cuando se comparó a los pacientes con CU con los de EC. La mortalidad postoperatoria disminuyó significativamente con el tiempo para los pacientes con EC (p <0.05), pero no con CU (p = 0.21).

CONCLUSIONES

La pérdida de respuesta a los agentes biológicos es una situación común que enfrentan los gastroenterólogos. El primer objetivo, cuando se enfrenta a un paciente sintomático con un agente biológico, es demostrar que los síntomas se deben a una inflamación activa y no a una infección u otras causas. Una vez que se evalúa la inflamación activa, el médico debe considerar si la actividad continuada de la enfermedad representa una falta de respuesta primaria al mecanismo de acción del fármaco, lo que requeriría un cambio a una clase diferente de fármacos o si es representativa de una segunda pérdida de respuesta.

La pérdida de respuesta secundaria puede controlarse mediante el ajuste de la dosis o el uso de inmunomoduladores concomitantes para disminuir la formación de anticuerpos o potenciar los niveles del fármaco; si eso falla, se recomienda cambiar dentro de la clase de medicamento. Las opciones terapéuticas futuras probablemente incluyan agentes biológicos que usan otros mecanismos de acción y que actualmente están en el mercado para otras afecciones inflamatorias (p. ej., bloqueo de interleucina-12/23 con ustekinumab, interleucina-6 con tocilizumab e inhibición de janus quinasa con tofacitinib). La cirugía se debe considerar como una estrategia temprana, dado que la mortalidad se incrementa conforme pasa el tiempo.

REFERENCIAS

1. Vaughn B, Martinez-Vazquez M, Patwardhan V et al. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2014;20:1996-2003.
2. 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.
3. 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.
4. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:392-400.
5. 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.
6. Mosli MH, Zou G, Garg SK et al. C-reactive protein fecal calprotectin and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2015;110:802-819.
7. Maser EA, Villela R, Silverberg MS et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1248-1254.
8. Seow HF, Bröer S, Bröer A et al. Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. Nat Genet 2004;36:1003-1007.
9. Maser EA, Villela R, Silverberg MS et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1248-1254.
10. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med 2003;348:601-608.

11. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut 2014;63:1721-1727.
12. Ma C, Huang V, Fedorak DK et al. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:1044-1055.
13. Cohen RD, Lewis JR, Turner H et al. Predictors of adalimumab dose escalation in patients with Crohn's disease at a tertiary referral center. Inflamm Bowel Dis 2012;18:10-16.
14. Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. Gut 2013;62:201-208.
15. Colombel J-F, Sandborn WJ, Allez M et al. Association between plasma concentrations of certolizumab pegol and endoscopic outcomes of patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:423-431.
16. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al. PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med 2007;357:228-238.
17. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC et al. PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med 2007;357:239-250.
18. Sandborn WJ, Colombel J-F, Enns R et al. International efficacy of natalizumab as active Crohn's therapy (ENACT-1) trial Group; evaluation of natalizumab as continuous therapy (ENACT-2) trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med.2005;353:1912-1925.
19. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: Pathogen or innocent bystander? Inflamm Bowel Dis 2010;16:1620-1627.
20. Singh S, Al-Darmaki A, Frolkis AD et al. Postoperative mortality among patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis of population-based studies Gastroenterology 2015;149:928-37.

AUTOEVALUACIÓN

1. Una mujer de 29 años de edad con enfermedad de Crohn tratada con infliximab desde hace 1 año, acude a consulta luego de que desarrolla nuevos síntomas. Hace dos semanas presentó dolor perianal y lo relacionó con hemorroides. En el examen perianal muestra múltiples lesiones externas sin áreas fluctuantes o dolorosas, tampoco áreas de fistulas abiertas, sin embargo, sangra y refiere que perdió su última dosis de infliximab hace 4 semanas. ¿Cuál de los siguientes es el mecanismo más probable de falla terapéutica?
   a. Falla primaria
   b. Infección por CMV
   c. Falla secundaria por falta de nivel de fármaco
   d. Falla terciaria
   e. Anticuerpos vs. infliximab

2. ¿Cuál de los siguientes incisos es el correcto con respecto al concepto de falla a tratamiento con biológicos en pacientes con respuesta inicial al tratamiento?
   a. La historia natural de la enfermedad en forma indistinta produce pérdida progresiva del efecto terapéutico de los anticuerpos monoclonales
   b. La modificación de la dosis del fármaco es el paso a seguir en forma inmediata al manifestarse un brote de la enfermedad en pacientes con tratamiento ininterrumpido
   c. Los pacientes en tratamiento con biológicos que llegan a presentar disminución en la consistencia de las evacuaciones, así como incremento en su frecuencia asociado a fiebre, deben ser tratados con antibióticos debido al importante incremento en la frecuencia de infección por *C. difficile*
   d. La reactivación de la enfermedad indudablemente implica pérdida de la efectividad del mecanismo de acción del medicamento
   e. La evaluación del paciente con reactivación es primordialw

3. Paciente masculino de 45 años de edad, con etilismo frecuente (5 bebidas cada 3 semanas) y diagnóstico de enfermedad de Crohn, diagnosticado 8 años posterior a la edad en la que se le hizo el mismo diagnóstico a su madre. Había acudido con varios médicos quienes lo habían tratado con esteroides en dosis sub-óptimas, antiinflamatorios de contacto e inmunosupresores, sin embargo, persiste con datos de actividad (dolor abdominal, disminución ponderal leve y evacuaciones con hematoquecia escasa rojo brillante), su tratamiento actual es con natalizumab en dosis estándar. Elija la mejor conducta a seguir:
    a. Determinar la existencia de anticuerpos vs natalizumab
    b. Agregar al tratamiento un inmunosupresor
    c. Modificar la dosis
    d. Cambiar el medicamento por un medicamento antiintegrinas
    e. Corregir dosis de esteroides

4. En el anterior caso clínico, ¿cuáles factores se encuentran y son los más frecuentemente asociados con difícil control de la enfermedad?
    a. Edad, antecedente de la enfermedad en ascendencia familiar, tratamientos múltiples
    b. Localización de la enfermedad en el colon, género masculino, madre con la enfermedad
    c. Etilismo, dolor abdominal, uso de natalizumab
    d. Edad cercana al diagnóstico de la enfermedad en algún familiar en primer grado, uso de esteroides en dosis sub-óptimas, hematoquecia.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Dr. Heriberto Medina Franco, *FACS*[1]
Dra. Lorelí Mejía Fernández[2]

Dirección de Cirugía. Sección Cirugía Oncológica.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son tumores mesenquimatosos derivados de las células intersticiales de Cajal mutadas en sus genes KIT y PDGFRA.
- El lugar de aparición más frecuente es el estómago, siendo de peor pronóstico los localizados en intestino delgado y recto.
- Para su diagnóstico y tratamiento es indispensable el estudio histopatológico con inmunohistoquímica, generalmente positivos para CD 117 y DOG.
- Cuando se encuentran localizados, su manejo es resección quirúrgica con terapia adyuvante con base en inhibidores de la tirosina-cinasa (imatinib) en caso de tumores de alto riesgo. No es necesario el diagnóstico histológico previo a realizar la cirugía. En tumores metastásicos o irresecables, la terapia con inhibidores de tirosín-cinasa es el estándar.
- Fue el primer tumor sólido para el que se obtuvo un tratamiento blanco molecular específico.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son los tumores mesenquimatosos más comunes del tracto gastrointestinal y se derivan de las células intersticiales de Cajal; la mayoría presenta mutaciones de los genes KIT y PDGFRA. Dichas células intersticiales de Cajal son derivados mesodérmicos que se asocian al plexo mientérico y se cree que regulan la peristalsis. Son tumores poco frecuentes con una incidencia de 1.5 por 100,000/año (1). Representan entre 0.1 y 3% de los tumores gastrointestinales malignos y comprenden una quinta parte de todos los sarcomas de partes blandas (2). Su incidencia es mayor entre los 60 y 65 años y no hay predilección aparente por ambos sexos. Existe una variante familiar que se transmite de forma autosómica dominante.

Se pueden clasificar en 4 subtipos:
- GIST con mutación en c-KIT (85%)
  - Diferentes localizaciones.
  - Mayor grupo.
- GIST con mutación en PDGFRA (5-8%)
  - Voluminosos.
  - Tumores epiteloides gástricos, generalmente.
  - Buen pronóstico.
- GIST pediátrico
  - Típico con la "Tríada de Carney": GIST gástrico, paraganglioma y condromas pulmonares.
- GIST salvaje *(wild type)*
  - Asociado a neurofibromatosis tipo 1.
  - Localización intestinal, principalmente.

Los principales factores pronósticos de esta neoplasia son el tamaño del tumor, el número de mitosis y el lugar de crecimiento. Las mutaciones específicas en el tumor no son suficientes para determinar la sobrevida libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia (OS) (3, 4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El lugar de presentación más común es el estómago (60%), seguido de aquellos en el intestino delgado (30%), con mayor frecuencia en el duodeno. El restante 10% se puede presentar en el esófago, el mesenterio, el omento, el colon y el recto. Dan metástasis principalmente por vía hematógena al hígado y por vía transcelómica (diseminación peritoneal).

Alrededor de 70% de los pacientes presenta síntomas, mientras que 20% es clínicamente asintomático o se detectan de manera incidental, y el restante 10% es detectado en autopsias. Son tumores con sintomatología muy inespecífica, que se presenta de acuerdo con el lugar de afectación. Su evolución es lenta y no suelen presentar las alteraciones del estado general que se dan en otras neoplasias malignas. Las molestias abdominales difusas constituyen el síntoma más común presentándose hasta en 70% de los casos, la hemorragia gastrointestinal le sigue en frecuencia (30-40%), generalmente manifestada por síndrome anémico, ya que la hemorragia aguda abundante es muy rara.

Todos los GIST tienen potencial maligno y hasta 30% presenta un comportamiento francamente maligno con metástasis a distancia e infiltración de órganos vecinos (2). Suelen dar metástasis al hígado y el peritoneo. Aquellos GIST intestinales tienen un comportamiento más agresivo comparado con los de localización gástrica.

La incidencia de neoplasias sincrónicas con GIST es relativamente alta. Hasta 19% de los pacientes desarrolla otro tipo de tumoración. Los tipos de neoplasias que se pueden presentar son las renales, hematopoyéticas, colorrectales, gástricas y prostáticas. Estos pacientes tienden a presentar con mayor frecuencia mutaciones en el exón 11 del KIT (5).

DIAGNÓSTICO

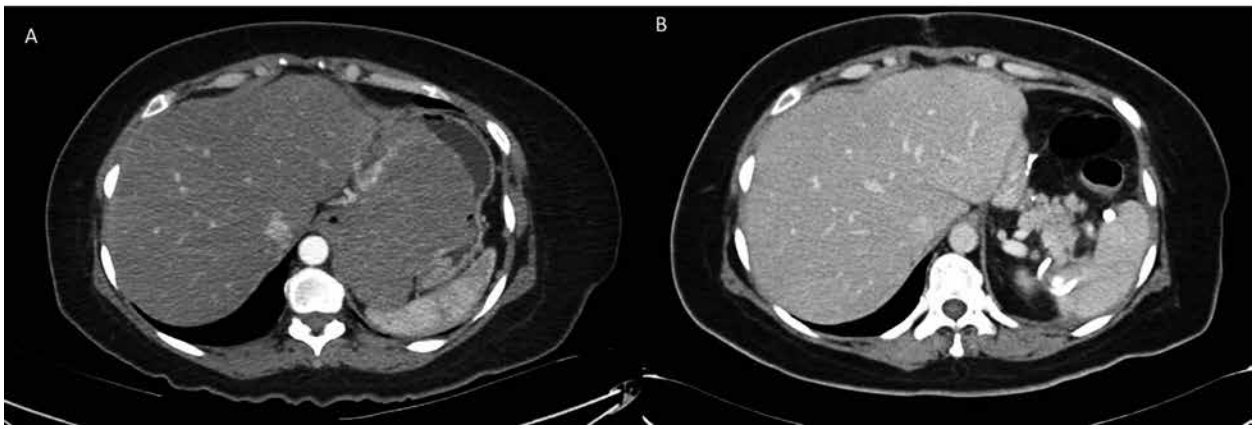
Su diagnóstico es patológico, confirmado por inmunohistoquímica identificando receptores y marcadores positivos para CD117 y DOG1. El abordaje diagnóstico varía principalmente de acuerdo con el tamaño del tumor.

En aquellos tumores localizados, el tamaño del tumor dará la pauta de seguimiento. El punto de corte para decidir el manejo depende de las guías que se tomen en cuenta. Por ejemplo, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda la resección de todos los tumores ≥3 cm. Por otro lado, la Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales (NCCN) recomienda la resección de todos los GIST ≥2 cm, similar a las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). De acuerdo con las guías de estratificación de riesgo, a los tumores menores de 2 cm sospechosos de ser GIST se les dará manejo conservador y evaluación con ultrasonido transendoscópico (USTE) y, posteriormente, seguimiento anual. En caso de crecimiento tumoral o sintomatología positiva, se optará por obtener una muestra del tejido o resección quirúrgica por laparoscopía o laparotomía, diagnóstico histopatológico y análisis de mutaciones. Dependiendo de las características del paciente, se puede programar una revaloración en 3 meses. A todos los tumores localizados en el recto o en el espacio rectovaginal se les hará resección quirúrgica dado el mayor potencial maligno de GIST en dicha localización.

En todas las masas sospechosas de ser GIST y que tengan masas metastásicas, se tomará biopsia percutánea o a través de ultasonido endoscópico (preferentemente) o se realizará laparoscopía diagnóstica para realizar su diagnóstico histopatológico y análisis de mutaciones.

Los GIST presentan imágenes radiológicas muy específicas. En la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) es común encontrar masas no homogéneas, con una cápsula limitante, sin adenopatías locorregionales. La utilidad de la tomografía de emisión de positrones (PET) se da: en el diagnóstico; para clarificar imágenes confusas en la TC; para apoyar la detección de metástasis muy pequeñas debido a que KIT aumenta el transporte intracelular de glucosa y para la evaluación de la respuesta metabólica tumoral a la administración de tratamiento con inhibidores de tirosin-cinasa (ITC) (2).

Figura 1
Tomografía computada (TC) en comparativa de GIST gástrico previo (A) y posterior (B) a tratamiento quirúrgico. A: TC de estadiaje preoperatorio con neoplasia dependiente de curvatura menor compatible con GIST de 13.3 cm. B: TC postoperatoria de gastrectomía más esófago-yeyuno anastomosis por GIST



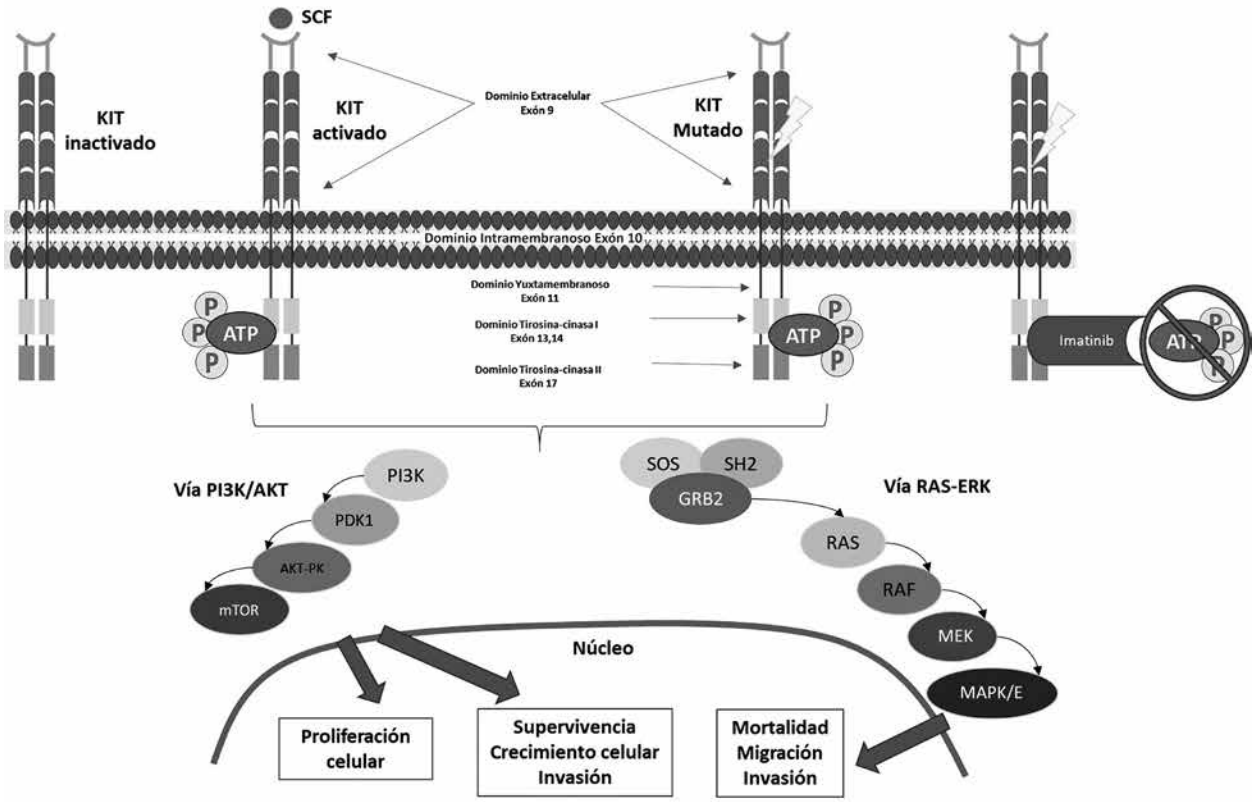
Por histopatología, son tumores de 5 a 8 cm de diámetro en promedio. Se dividen en tres estirpes: fusocelular, que se da en 70% de los casos, la variante epiteloide en 20% y el mixto en el restante 10%. Macroscópicamente, se presentan como masas de crecimiento exofítico, lisas, de color gris o blancas, bien circunscritas con su seudo-cápsula. El diagnóstico histopatológico, como se explicaba anteriormente, se hace confirmando la positividad inmunohistoquímica en >95% de los casos para CD117 (un epítopo extracelular del receptor KIT) y/o CD34 (glicoproteína que se encuentra en precursores de células hematopoyéticas y mesenquimatosas). La vimentina y actina del músculo liso es positiva en 15 a 60% de los casos. Es importante mencionar que hasta 15% de los GIST no presenta mutaciones (GIST salvaje) y esto no rechaza el diagnóstico; en estos casos, se puede usar el receptor DOG1 que se encuentra en los GIST, independientemente de las mutaciones en KIT. No hay una clasificación TNM usada en GIST. Las características histológicas de agresividad y malignidad y de pronóstico se dan de acuerdo con la tasa de mitosis, el tamaño tumoral y la localización (1, 6). Además, los márgenes quirúrgicos y la ruptura tumoral intraoperatoria son importantes factores pronósticos (7).

En la figura 2 se resumen los puntos establecidos por Miettinen et al. para estratificar el riesgo de malignidad de un GIST. La única evidencia sólida de malignidad es la presencia de invasión a órganos vecinos o metástasis a distancia. En general, los tumores menores de 2 cm tienen un comportamiento incierto y aquellos menores de 1 cm son generalmente benignos. Los mayores de 5 cm de diámetro con más de 50 mitosis por campo son de comportamiento maligno, al igual que aquellos mayores de 10 cm, independientemente del número de mitosis. Cualquier GIST con más de 10 mitosis por campo debe ser considerado de alto riesgo, independientemente de su tamaño.

La experiencia en México se reportó en un estudio realizado por el autor (8). En la población mexicana con GIST, se identificó que el género femenino, el bajo índice mitótico y tamaño tumoral menor de 10 cm son marcadores clinicopatológicos de buen pronóstico en relación con la sobrevida global, así como sobrevida de libre enfermedad, agregándose como factor pronóstico desfavorable la mutación en p53.
Las mutaciones de c-KIT se descubrieron en 1998 por Hirota y cols., tiempo en el que se pudieron clasificar adecuadamente por nombre, origen celular y subtipo histopatológico. Dichos autores secuenciaron el proto-oncogen c-KIT en el brazo largo del cromosoma 4 (4q11-q12) en 46 de 49 pacientes estudiados. Su ligando es el factor de células madres (SCF). Las mutaciones en el gen KIT (>85%) se localizan principalmente en el exón 11 en 60-70% de los casos, en el exón 9 en 10 a 13% de los casos y en menos de 1% en los exones 13, 14 y 17 (1). La mutación en el

exón 11 permite que el receptor se active sin ligando y se active la cascada de las cinasas RAS-RAF-MAPK y PI3K-AKT-mTOR de forma espontánea, resultando en la activación de la transcripción de oncogenes que se relacionan con la proliferación celular y angiogénesis (9, 10). Sin embargo, las mutaciones en los exones 9, 13 y 17 del KIT activan otras vías de señalización. Por otro lado, las mutaciones del gen PDGFRA se dan sólo en 8%, principalmente en los exones 18 (90%), 12 y 14. Los tumores con esta mutación suelen ser de morfología epiteloide. Aproximadamente, 10-15% de los GIST no presenta mutaciones y se conocen como GIST de tipo salvaje (WT) (6).

Figura 2
Esquema gráfico de la actividad de c-KIT y sitio de acción del mesilato de imatinib



TRATAMIENTO

El tratamiento se basa principalmente en cirugía para los GIST localizados, mientras que a aquellos metastásicos se les brinda terapia blanco con ITC.

Para GIST localizados el estándar de tratamiento es la resección quirúrgica completa, R0. Los objetivos quirúrgicos son realizar una resección con cápsula intacta, exploración abdominal para metástasis, sin realizar linfadenectomía y sin indicación de márgenes amplios. La resección en cuña se recomienda para GIST gástricos e intestinales; se puede realizar resección segmentaria. Las gastrectomías parciales o totales se evalúan dependiendo de la extensión tumoral hacia el píloro y la unión gastroesofágica, respectivamente. El abordaje laparoscópico no está recomendado para GIST gástricos y en casos en los que la resección completa no se puede realizar por este método. La laparoscopía se recomienda para tumores menores a 8 cm; los tumores de mayor tamaño tienen mayor riesgo de ruptura.

El mesilato de Imatinib es una molécula inhibi-

dora pequeña, selectiva y potente de una familia de enzimas relacionadas estructuralmente a las tirosina-cinasas que incluyen c-KIT, la familia ABL de las tirosina-cinasas incluyendo la quimera específica de leucemia BCR-ABL y PDGFRA con actividad anti-tirosina cinasa (imagen 2); usado en el tratamiento adyuvante de GIST y en aquellos con invasión metastásica. La primera vez que se utilizó fue en una mujer de 50 años con la mutación c-KIT en el exón 11. Su respuesta fue evaluada con PET y encontraron una respuesta metabólica completa al mes de haber iniciado el tratamiento. Su eficacia depende de la mutación encontrada en el tumor. Por ejemplo, aquellas mutaciones en el exon 11 tienen una tasa de respuesta de hasta 80% a la dosis estándar de 400 mg/día, mientras que aquellos con mutaciones en el exón 9 requieren una dosis de 800 mg/día para una mejor respuesta, o en el caso de la estirpe salvaje, en cuya dosis estándar tiene una tasa de respuesta de 14% (6). Las mutaciones en PDGFRA tienen una sensibilidad al Imatinib de hasta 66%, aproximadamente. Hay dos tipos de resistencias al medicamento: la primaria, que es al inicio del uso del fármaco, y la secundaria, que se da después de la respuesta inicial. De 10 a 15% de los pacientes presentan resistencia primaria al Imatinib (9). En aquellos GIST resistentes a Imatinib, la progresión de la enfermedad se da en 6 a 12 meses de haber iniciado la terapia. Hasta 40-50% de los GIST desarrolla resistencia al Imatinib después de 2 años de haber iniciado terapia con los ITC. Este tipo de resistencia se da en GIST con mutaciones en el "gatekeeper" T670I del KIT. La segunda línea de tratamiento se da con malato de Sunitinib que funciona para todas las mutaciones, excepto aquella en el PGDFRA D8422V. Una tercera línea de tratamiento es el Regorafenib, pero aún faltan estudios para determinar su eficacia.

Los pacientes con la deleción del exón 11 de KIT son los que más se benefician del tratamiento adyuvante por 3 años con Imatinib, modificando el riesgo de recurrencia (11). La tasa de supervivencia libre de recurrencia es de 65.6% en pacientes con GIST tratados con Imatinib de manera adyuvante con una supervivencia de 92% a 5 años (3). Otras indicaciones de adyuvancia son los tumores con mutaciones en el exón 9 del KIT y otras mutaciones que no sean PDGFRA D842V o en el caso de GIST salvaje, analizar caso por caso, aunque la tasa de respuesta es baja. En pacientes con riesgo intermedio de recaída, el uso de Imatinib es cuestionable. En aquellos pacientes cuya ruptura intraoperatoria está registrada como complicación y contaminación de la cavidad peritoneal deben recibir Imatinib adyuvante debido al alto riesgo de recurrencia. Estos pacientes deben ser considerados como pacientes con metástasis para el cálculo de la duración óptima.

La terapia neoadyuvante es recomendada en aquellos tumores localmente avanzados donde la resección R0 no es posible. Se ha visto una tasa de mayor éxito en las citorreducciones, siendo posible la resección hasta en 83% de los casos y un aumento notable en la DFS y OS(12). La respuesta máxima ocurre después de 6 a 12 meses de neoadyuvancia. En general, 83% tuvo enfermedad estable y 7% tuvo una respuesta parcial. El inicio de la quimioterapia adyuvante debe realizarse entre dos a tres semanas después de la cirugía.

La evaluación de la respuesta al tratamiento con ITC se realiza habitualmente mediante el RECIST *(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)*. Dicha escala es controvertida, ya que parece no ser suficientemente sensible (13, 14). Los criterios de Choi son también utilizados para evaluar la respuesta y se basan en los hallazgos de la TC contrastada: ya sea en una disminución de la densidad del tumor de 15% o una disminución en el tamaño del tumor de 10% en cualquier dimensión (15).

El análisis de mutaciones en los GIST es muy útil en el contexto metastásico; indispensable para determinar la terapia y la progresión de la enfermedad. El Imatinib es el estándar terapéutico. Es de suma importancia alcanzar los niveles terapéuticos adecuados, ya que las dosis menores suelen ser subóptimas para una adecuada respuesta. Los niveles plasmáticos de Imatinib deben ser determinados en todos los pacientes con tratamiento, la presencia de toxicidad asociada al medicamento y la progresión de la enfermedad, en cuyos casos la dosis debe aumentarse de 400 mg/día a 800 mg/día. Si aun así existe progresión o la tolerancia a Imatinib es poca, se puede emplear la segunda línea de tratamiento, el Sunitinib. Su nuevo esquema con dosis bajas de 37.5 mg/día es efectivo y bien tolerado. Históricamente, su esquema de tratamiento era la administración en ciclos de 6 semanas: 4 de tratamiento y 2 de pausa. En caso de falta de respuesta al Sunitinib, la tercera línea puede ser prescrita: Regorafenib a dosis de 160 mg/día por 3 semanas y descanso de 1 semana. Este medicamento prolonga la supervivencia, pero no detiene la progresión de la enfermedad (16).

La utilidad de la cirugía post-Imatinib en GIST metastásico es cuestionable. Se han visto recaídas o progresiones de la enfermedad hasta en 48% de los casos en que hubo respuesta sistémica y en 85% de los pacientes que presentaban progresión de la enfermedad (17). Estos datos necesitan analizarse en estudios prospectivos controlados.

Las recurrencias suelen ocurrir en el hígado y el peritoneo, principalmente. La tasa de mitosis es el indicador más importante para predecir el tiempo en el que la recaída ocurrirá. Además, la localización no gástrica, el gran tamaño tumoral, la ruptura y la administración de Imatinib por 12 meses son otros factores asociados (18). Los pacientes con GIST de alto riesgo presentan recaídas los primeros 2 años de iniciada la adyuvancia.

El seguimiento de estos pacientes debe ser establecido de acuerdo con el riesgo de recurrencia. A los pacientes con alto riesgo se les recomienda un seguimiento con TC o RM cada 3 a 6 meses por los 3 años que están con la terapia adyuvante. Posteriormente, cada 3 meses por dos años, cada 6 meses por los siguientes cinco años y anualmente por los siguientes cinco años. Para aquellos tumores de bajo riesgo, se recomienda TC o RM cada 6 a 12 meses por cinco años.

CONCLUSIÓN

El manejo exitoso de los GIST requiere la guía de un equipo multidisciplinario. Son tumores poco frecuentes, pero todos ellos tienen potencial maligno. Si bien la resección quirúrgica es la piedra angular del tratamiento, el conocimiento de su patogénesis ha permitido el desarrollo de terapias blanco-molecular específicas, siendo el primer tumor sólido para el que se desarrolló una terapia de este tipo. Se requiere desarrollar nuevas alternativas para el tratamiento de tumores resistentes a dichas moléculas, ya sea en forma primaria, o mucho más frecuente, el desarrollo de resistencia a lo largo de la historia natural de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Gheorghe M, Predescu D, Iosif C et al. Clinical and therapeutic considerations of GIST. J Med Life 2014;7:139-49.
2. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K et al. Gastrointestinal stromal tumors: A review. World J Gastrointest Oncol 2012;5:102-9.
3. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs. three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor. JAMA 2012;307:1265-70.
4. Dematteo RP, Ballman K V, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;373:1097-104.
5. Hechtman JF, DeMatteo R, Nafa K et al. Additional primary malignancies in patients with gastrointestinal sromal tumor (GIST): A clinicopathologic study of 260 patients with molecular analysis and review of the literature. Ann Surg Oncol 2015;22:2633-9.
6. Comandone A, Boglione A. The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST. Recenti Prog Med 2015;106:17-22.
7. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. Ann Surg Oncol 2007;14:2018-27.
8. Medina-Franco H, Aguilar-Jiménez JR, Medina-Cuairán JZ. Prognostic factors in gastrointestinal stromal tumors among a group of Mexican patients. Gac Med Mex 2009;145:91-6.
9. Govindaraj S, Dias BH, Gautham SL. A sporadic small jejunal GIST presenting with acute lower gastrointestinal hemorrhage: A review of the literature and management guidelines. Indian J Surg 2015;77 (Suppl 1):143-6.
10. Yamamoto H, Oda Y. Gastrointestinal stromal tumor: Recent advances in pathology and genetics. Pathol Int 2015;65:9-18.
11. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib. JAMA Oncol 2017;3:602-9.
12. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): The EORTC STBSG experience. Ann Surg Oncol 2013;20:2937-43.
13. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. J Clin Oncol 2007;25:1760-4.
14. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2014; 25 (Suppl 3): iii21-6.

15. Dudeck O, Zeile M, Reichardt P et al. Comparison of RECIST and Choi criteria for computed tomographic response evaluation in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2011;22:1828-33.
16. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K et al. Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial. J Clin Oncol 2012;30 (suppl 18): LBA10008-LBA10008.
17. Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F et al. Surgery after treatment with imatinib and/or sunitinib in patients with metastasized gastrointestinal stromal tumors: Is it worthwhile? World J Surg Oncol 2012;10:111-17.
18. 1oensuu H, Eriksson M, Hall KS et al. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. Cancer 2014;120:2325-33.

AUTOEVALUACIÓN

1. Mujer de 62 años que acude referida para abordaje diagnóstico y tratamiento de una masa tumoral abdominal de 12 cm de diámetro en epigastrio. Por lo demás, se refiere asintomática. Mencione el lugar de mayor frecuencia en la que se presentan los GIST.
   a) Duodeno
   b) Yeyuno
   c) Recto
   d) Estómago
   e) Esófago

2. ¿Qué mutación se encuentra con mayor frecuencia en los GIST?
   a) C-KIT
   b) PDGFRA
   c) DOG1
   d) CD34
   e) BRCA

3. ¿Cuál es el método diagnóstico que permite evaluar la respuesta metabólica del tumor a la terapia neoadyuvante?
   a) USTE
   b) TC
   c) RM
   d) PET
   e) Biopsia percutánea

4. Dosis de adyuvancia con Imatinib indicada para una paciente que se encuentra postoperada de un GIST de 8 cm de diámetro localizado en el cuerpo gástrico sin metástasis con mutación en el exón 11.
   a) 100 mg/día
   b) 200 mg/día
   c) 400 mg/día
   d) 800 mg/día
   e) 1000 mg/día

Enfermedad celiaca y trastornos asociados al gluten

Dr. Eduardo Cerda Contreras

Clínica de Gastroenterología del Hospital Médica Sur
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- Las enfermedades relacionadas al gluten han aumentado su prevalencia y su interés científico en los últimos años, en parte por mejoría en las técnicas diagnósticas, pero también por un aumento en su búsqueda. Se consideran en esta categoría a la enfermedad celiaca, a la sensibilidad al gluten no celiaca y a la alergia al gluten, siendo las dos primeras del ámbito del gastroenterólogo.
- La enfermedad celiaca es una enteropatía autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten y proteínas relacionadas que se presenta en personas genéticamente susceptibles que ocasiona lesión a la vellosidad intestinal con el consiguiente desarrollo de mal absorción, con síntomas y complicaciones relacionadas.
- La sensibilidad al gluten no celiaca cursa con síntomas intestinales y extraintestinales relacionados a la ingesta de gluten y cereales que lo contienen y parece deberse a alteración en la inmunidad innata hacia el gluten y otras proteínas.
- Ambas, enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca, son enfermedades que requieren un alto índice de sospecha clínica. La enfermedad celiaca se diagnostica con base en serología específica positiva y hallazgos histológicos típicos. La sensibilidad al gluten no celiaca requiere descartar enfermedad celiaca y confirmar la presencia y ausencia de síntomas con la exposición y eliminación del gluten de la dieta, respectivamente.
- Ambas enfermedades requieren una dieta libre de gluten, pero en el caso de la enfermedad celiaca, esta dieta es estricta y permanente, y requiere monitoreo estricto de la adherencia, del estado nutricional, del control de síntomas y de la presencia de complicaciones.

DEFINICIONES

La enfermedad celiaca se define como una enteropatía crónica de origen autoinmune que requiere de la exposición dietética al gluten y proteínas relacionadas, principalmente cebada y centeno, así como una predisposición genética bien definida a un HLA-DQ específico. Por otra parte, se ha definido como enfermedades relacionadas al gluten (ERG) a aquellas desencadenadas por la ingesta de esta proteína y de otras sustancias contenidas en el grano de trigo. Actualmente, se describen tres enfermedades en esta categoría: la enfermedad celiaca (EC), la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) y la alergia al trigo, siendo la más frecuente y la menos comprendida la sensibilidad al gluten. En esta revisión sólo trataremos las dos primeras (1).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las ERG va en aumento, lo mismo que el número de personas que deciden iniciar una dieta libre de gluten (DLG) con la idea de mejorar su salud. Se considera que la enfermedad celiaca tiene una prevalencia en las distintas poblaciones que varía de 0.5 a 1% (1). En nuestro país hay al menos 3 estudios de prevalencia que la sitúan alrededor de 0.7% (2). Existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecerla, entre los que destacan enfermedades autoinmunes, como tiroiditis, hepatitis, artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 1. Otros padecimientos como el síndrome de intestino irritable (SII), neuropatías, deficiencia de IgA y osteoporosis; trastornos cromosómicos con el síndrome de Down y de Turner; y algunas manifestaciones como deficiencia de hierro, dolor abdominal recurrente y fatiga crónica. Puede aparecer a cualquier edad y sin distinción de raza (3, 4). La SGNC, a la vez, cursa con

síntomas intestinales y extraintestinales relacionados con la ingesta de gluten o granos que lo contienen. No queda claro si el detonante es el gluten a algún otro componente de los cereales, por lo que también se le ha llamado sensibilidad al trigo/harinas no celiacas. En cuanto a la SGNC, no se conoce con exactitud su prevalencia, ya que además el diagnóstico se basa en la propia opinión del paciente, es decir, un autodiagnóstico, pero se estima entre (1-6%). Es más común en mujeres de mediana edad (5).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la EC es compleja e involucra una respuesta inmune adaptativa con formación de auto-anticuerpos y anticuerpos contra derivados del gluten, y activación de la inmunidad celular con reclutamiento de linfocitos citotóxicos y NK, neutrófilos y liberación de citocinas que condicionan daño a la mucosa intestinal. El gluten es una mezcla de proteínas ricas en prolaminas, llamadas gliadinas y gluteninas, que no son digeribles del todo por las enzimas intestinales. Cuando las gliadinas atraviesan la barrera intestinal son deaminadas (lo que aumenta su antigenicidad) y reconocidas por células presentadoras de antígenos, que en caso de portar los HLA de riesgo disparan una respuesta inmune similar a la que se generaría contra un agente patógeno cuyo evento final es el daño a la vellosidad, consistente en atrofia e infiltración por linfocitos intraepiteliales, con el consiguiente deterioro de la absorción. Además, la exposición a estos péptidos de gluten estimula la liberación de una proteína conocida como zonulina que relaja las uniones estrechas, por lo que aumenta la permeabilidad intestinal incrementando la exposición a estos mismos fragmentos de gluten (gliadinas) (1, 6).

La fisiopatología de la SGNC es pobremente comprendida, pero se ha demostrado una alteración en la respuesta inmune innata al gluten y quizá a otras proteínas como los inhibidores de alfa-amilasa/tripsina contenidos en los granos de trigo y otros cereales que determinan un aumento en la permeabilidad intestinal al gluten, lo que se ha relacionado con la aparición de síntomas sistémicos. Se han implicado también fenómenos de disbiosis, dismotilidad e hipersensibilidad visceral (5, 7).

GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Como se ha mencionado, se requiere la presencia de al menos uno de los dos alelos HLA DQ de riesgo, éstos son el DQ2 y el DQ8, los cuales, por otro lado, se encuentran en aproximadamente 30-40% de las personas en una población determinada, que para el caso de nuestro país es 24% para DQ8 y 16% para DQ2 (8). Por convención, esta nomenclatura se basa en la cadena beta de las moléculas HLA, pero el alelo completo para el caso del DQ2 es el A1*05 / B1*02, y para el caso del DQ8 el A1*03 / B1*0302. Es importante mencionar que la EC se considera poligénica, donde el HLA representa sólo 40% del riesgo genético, por lo que se puede afirmar que es necesario para desarrollar la enfermedad, pero no suficiente (1, 9).

MANIFESTACIONES

La EC tenía una presentación clásica que ahora es más bien rara, consistente en diarrea crónica con pérdida de peso y otras características de mal absorción intestinal incluyendo talla baja en niños, pero dicha presentación ha cambiado a lo largo de los años y ahora vemos con mayor frecuencia cuadros atípicos con manifestaciones extraintestinales, tales como anemia ferropénica, neuropatía, migraña, osteopenia y osteoporosis, hipertransaminasemia, depresión, infertilidad, abortos repetidos y fatiga. No es raro que los pacientes están mal diagnosticados como SII con dolor, diarrea y distensión abdominal. La dermatitis es una manifestación poco frecuente, pero muy característica de EC. Además, un grupo de pacientes puede cursar con sobrepeso y estreñimiento. Muchos pacientes cursan asintomáticos a pesar de tener lesión intestinal, ésta es la enfermedad celiaca silente. En el otro extremo se encuentra la enfermedad celiaca refractaria a pesar de un apego estricto a la DLG, la cual se asocia a complicaciones como desnutrición progresiva, yeyunitis ulcerativa y linfoma de células T (4, 10).

A su vez, la SGNC también cursa con síntomas intestinales y extraintestinales, los cuales tienen el sello distintivo de presentarse de minutos a horas, incluso días, de la ingesta de gluten, a diferencia de la EC, que puede tomar semanas a meses en que aparezcan los síntomas. Los síntomas intestinales son los más frecuentes, y se caracterizan por dolor abdominal, distensión, diarrea y/o estreñimiento, otra vez síntomas comunes al SII con el cual se confunden. Las manifestaciones extraintestinales incluyen mente nublada, fatiga, insomnio, cefalea, mialgias, artralgias, depresión, parestesias y eccema, algunas de las cuales guardan similitud con la fibromialgia (7, 11).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico actual de la EC se basa en la determinación de auto-anticuerpos específicos y de ha-

llazgos histológicos compatibles reportados con una clasificación validada y estandarizada. Contar con sólo uno de los 2 no es suficiente para hacer el diagnóstico, sin embargo, el primer paso es tener una sospecha clínica que nos lleve a investigar esta posibilidad. Los anticuerpos más sensibles son los anti transglutaminasa tisular subtipo IgA y, por tanto, son los más empleados para pruebas de escrutinio, junto con niveles totales de inmunoglobulina A para descartar deficiencia de estos anticuerpos que pudieran hacer poco confiable un resultado negativo. En caso de demostrarse deficiencia, deberá solicitarse anticuerpos de tipo IgG. Cuando la sospecha de EC es alta se complementa con anticuerpos altamente específicos como antiendomisio y/o anti-gliadinas deaminadas. Es importante resaltar que los anti-gliadinas no deaminadas no deben usarse por su baja sensibilidad y especificidad (1). Si los anticuerpos son positivos, la probabilidad de que se trate de EC es muy alta, ya que no hay muchas enfermedades que los presenten. Sin embargo, el consenso es completar la evaluación con endoscopía del tubo digestivo alto con biopsias del duodeno para estudio histopatológico. A este respecto, se ha estandarizado que deben tomarse 4 biopsias de la segunda porción y de 1 a 2 del bulbo duodenal. Si la biopsia es compatible, el diagnóstico de EC se confirma y se debe empezar DLG. Si la biopsia es normal, se habla de enfermedad celiaca potencial y el paciente debe iniciar seguimiento y deberá decidirse si lleva o no una DLG (1, 2, 10).

Es importante mencionar que el hallazgo de una biopsia compatible con enfermedad celiaca en ausencia de anticuerpos no debe llevarnos al diagnóstico de EC, pero sucede que es un fenómeno frecuente que conlleva sobrediagnóstico, y más importante aún, un retraso en el tratamiento adecuado porque obviamente son pacientes que no responderán a la DLG. Existe un amplio número de enfermedades que cursan con atrofia de vellosidades y linfocitosis intraepitelial que son aún más prevalentes que la EC (12-13).

Tabla 1

CAUSAS DE LINFOCITOSIS INTRAEPITELIAL (MARSH I)
• Alergias a la proteína de la leche y alimentarias
• *Helicobacter pylori*
• Giardiasis, *Cryptosporidium* y enteritis virales
• Medicamentos: **AINE**, inhibidores de bomba de protones
• Autoinmunidad: artritis reumatoide, Hashimoto, lupus eritematoso
• Gastrointestinales: enfermedad inflamatoria intestinal, esprue tropical, sobrepoblación bacteriana
• Enfermedad injerto vs huésped
• Enfermedad celiaca: 9-40%

Tabla 2

CAUSAS DE ATROFIA DE VELLOSIDADES +/- LINFOCITOSIS INTRAEPITELIAL
• Esprue tropical y colagenoso
• Enfermedad celiaca refractaria
• Enteropatía autoinmune
• Enfermedad injerto vs huésped
• Enfermedad de Crohn
• Medicamentos: colchicina, mofetil micofenolato, olmesartán, quimio y radioterapia
• Desnutrición
• Linfoma
• Sobrepoblación bacteriana
• Gastroenteritis eosinofílica

El diagnóstico genético, por su parte, se reserva para un grupo especial. He mencionado que la EC requiere de la presencia de los antígenos del HLA II DQ2 para desarrollarse, por tanto, en presencia de duda diagnóstica por discrepancia serología-histología o ante la imposibilidad de llevar a cabo una prueba de reto con gluten, la determinación de estos alelos puede ser de ayuda diagnóstica (1, 10). La importancia de la prueba genética radica en que su ausencia prácticamente descarta la enfermedad (alto valor predictivo negativo, >99%) y obliga a buscar otras causas de los síntomas y de la atrofia de vellosidades. Sin embargo, su presencia no confirma la enfermedad dado lo ya mencionado respecto a la alta prevalencia en población general, de la cual sólo 3% padece EC (bajo valor predictivo positivo, <12%), lo que hace necesario realizar pruebas adicionales como repetir la serología llevando una dieta con gluten, que es el llamado reto de provocación (1). La determinación de las moléculas HLA también es útil para descartar la enfermedad y, por tanto, la necesidad de estudios adicionales en el escrutinio de personas de alto riesgo por ser familiares de primer grado de enfermos celiacos (9). Es importante mencionar que la prueba genética no debe ser usada de rutina en el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad celiaca (10).

El diagnóstico de la SGNC es un poco más complejo, ya que no existen marcadores biológicos de su presencia. Pistas como el hecho de que los síntomas se presenten de manera temprana tras la exposición en presencia de serología negativa e histología normal aumentan la sospecha. Por otro lado, la presencia o ausencia de HLA no ayuda en este caso, ya que su prevalencia no es muy diferente a la de población sana. Sin embargo, el consenso actual indica que debe seguirse un protocolo consistente en mejoría de los síntomas con una DLG y reaparición de éstos al reintroducir el gluten en un diseño llamado reto de provocación con gluten cruzado, idealmente doble ciego (protocolo de Salerno), aunque debe tomarse en cuenta que la intolerancia a carbohidratos altamente fermentables (FODMAP), incluido el gluten y las harinas, puede producir síntomas intestinales similares (5, 7, 11).

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la eliminación total y permanente del gluten de la dieta, para lo cual se requiere del apoyo de nutriólogos expertos, lo cual en nuestro país no es fácil encontrar. Hay que enfatizar en este aspecto porque el principal problema para llevar a cabo una DLG no es el gluten obvio, sino el oculto y la contaminación cruzada, es decir, la presencia de gluten en un alimento derivado de su exposición a máquinas, utensilios de cocina y empaques varios donde se han preparado o almacenado ali-

mentos con gluten. De 10 a 30% de los pacientes no responde a la dieta, la mayoría se debe a un apego inadecuado, ya sea voluntario o no, por lo que el primer paso será revisar la dieta. Si el apego es adecuado, deberá descartarse causas agregadas e incluso un mal diagnóstico de EC. Sólo 7% de los casos presenta una verdadera EC refractaria que requiere el uso de esteroides e inmunosupresores, y en el caso de la forma agresiva (EC refractaria tipo II), el uso de agentes quimioterapéuticos (1, 3, 6).

SEGUIMIENTO

A la par de la evaluación nutricional y la dieta, los pacientes con EC deben someterse a un escrutinio para deficiencias nutricionales y enfermedades relacionadas, esto es, densitometría ósea (en mayores de 30 años), niveles de hierro, folatos, vitamina D y B12, evaluación de pruebas de función hepática y tiroidea. Además, debe hacerse medición seriada de anticuerpos cada 6-12 meses como monitoreo del apego a la DLG y de la respuesta a ésta. Por otro lado, existe controversia sobre la necesidad de realizar una endoscopía de control para confirmar la normalización completa de las vellosidades, lo cual puede tomar más de un año e incluso hay evidencia que muestra de hasta 40% de los adultos persiste con daño histológico después de 2 años con DLG (1, 10).

El otro aspecto importante es la evaluación de familiares de primer grado de un paciente afectado por EC dada la predisposición genética, ya que aproximadamente 10% de ellos tendrá la enfermedad, esto significa 15 a 25 veces más riesgo que la población general. La recomendación actual de las diferentes sociedades médicas es realizar serología en mayores de 3 años sean o no sintomáticos, aunque cuando no hay síntomas no es universalmente aceptado (1).

CONCLUSIÓN

La distinción entre EC y SGNC es de suma importancia a pesar de que se tratan de la misma forma, esto es, con DLG, el pronóstico es muy diferente. Podríamos decir que la SGNC es una enfermedad benigna y sin riesgos importantes para la salud, incluso se ha sugerido que puede ser transitoria, por ejemplo, dentro del marco de una disbiosis y generalmente no requieren una DLG estricta. En cambio, la EC tiene riesgo de potenciales complicaciones incluyendo la aparición de linfoma, algunas neoplasias sólidas gastrointestinales, enfermedades inmunológicas y desnutrición. Hay estudios que sugieren un aumento en la mortalidad a largo plazo en enfermedad no tratada. Por tanto, los pacientes con EC requieren una dieta estricta y de por vida, así como un seguimiento estricto.

REFERENCIAS

1. Leonard MM, Sapone A, Catassi C et al. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity. A review. JAMA 2017;318:647-656.
2. Remes-Troche JM, Núñez-Alvares C, Uscanga-Domínguez LF. Celiac disease in Mexican population: an update. Am J Gastroenterol. 2013;108:283-4.
3. Kelly CP, Bai JC, Liu E et al. Advances in diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 2015;148:1175-1186.
4. Lebwohl B, Sanders DS, Green PH et al. Coeliac disease. Lancet. 2018;391:70-81.
5. Catasi C, Elli L, Bonaz B et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients 2015;7:4966-4977.
6. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. World J Gastrointest Pathophysiol 2017;8:27-38.
7. Valenti S, Corica D, Ricciardi L et al. Gluten-related disorders: Certainties, questions and doubts. Ann Med 2017;49:569-581.
8. Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. Mol Immunol 2008;45:1171-8.
9. Leonard MM, Serena G, Sturgeon C et al. Genetics and celiac disease: The importance of screening. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015;9:209-15.
10. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013;108:656-676.

11. Bardella MT, Elli L, Ferretti F. Non-celiac gluten sensitivity. Curr Gastroenterol Rep 2016;18:63.
12. Bao F1, Green PH, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. Arch Pathol Lab Med 2012;136:735-45.
13. Hammer ST1, Greenson JK. The clinical significance of duodenal lymphocytosis with normal villus architecture. Arch Pathol Lab Med 2013;137:1216-9.

AUTOEVALUACIÓN

1. La etiología de la enfermedad celiaca es:
   a) Alérgica
   b) Infecciosa
   c) Autoinmune
   d) Funcional
   e) No se conoce en absoluto

2. Respecto a la enfermedad celiaca, ¿cuál afirmación es verdadera?
   a) Tiene una predisposición genética dada por los HLA DQ2 y DQ8
   b) Requiere de la exposición al gluten y proteínas relacionadas
   c) El diagnóstico requiere serología positiva y biopsia
   d) Las manifestaciones pueden ser gastrointestinales o extraintestinales, siendo ahora la diarrea menos frecuente
   e) Todas son verdaderas

3. Respecto a la sensibilidad al gluten no celiaca, ¿cuál es correcta?
   a) Es una enfermedad alérgica mediada por inmunoglobulina E
   b) Es una enfermedad autoinmune contra el gluten
   c) Se ha sugerido una pérdida de la tolerancia inmune al gluten lo que causa síntomas intestinales y extraintestinales
   d) Conlleva un alto riesgo de desnutrición y complicaciones
   e) Todas son falsas

4. El mejor tratamiento para las enfermedades relacionadas al gluten es:
   a) Esteroides e inmunosupresores
   b) Dieta libre de gluten
   c) Gluten modificado genéticamente
   d) Terapia génica
   e) No hay un tratamiento efectivo

Daño hepático inducido por fármacos: estado actual

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco [1]

Dra. Eliana Carolina Morel Cerda [2]

Departamento de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara
"Fray Antonio Alcalde"
Guadalajara, Jalisco

PUNTOS CLAVE

- El daño hepático inducido por fármacos (DILI) de tipo idiosincrático es la hepatotoxicidad que afecta sólo a individuos susceptibles con reacciones no dependiente de dosis y con diversidad en latencia, presentación y evolución.
- La población geriátrica tiene mayor riesgo de DILI idiosincrático por antibióticos como isoniazida, amoxicilina-clavulánico y nitrofurantoína. Los pacientes con cirrosis y los que reciben drogas antituberculosas tiene también mayor riesgo de presentar daño hepático inducido por fármacos.
- Las mujeres presentan mayor riesgo de DILI asociado a minociclina, metildopa, nitrofurantoína y diclofenaco.
- El consumo crónico de alcohol puede incrementar el riesgo de DILI por fármacos antituberculosis.
- Es de vital importancia reconocer el valor R y la determinación de causalidad por RUCAM en casos de sospecha de daño hepático inducido por fármacos.

INTRODUCCIÓN

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es una de las patologías más desafiantes que puede enfrentar un gastroenterólogo, debido a la amplia gama de presentación clínica y la falta de métodos diagnósticos precisos, lo cual hace que su diagnóstico y tratamiento sean difíciles (1). Para la mayoría de los fármacos, el riesgo de DILI, asociado a alteración de la función hepática, morbilidad o muerte, es un evento raro. Se ha estimado una frecuencia entre 1 en 10,000 y 1 en 100,000 pacientes expuestos (2). Existen pocos datos sobre la incidencia de DILI y su frecuencia puede ser más alta que la estimada por diversos estudios, esto debido a la falta de reporte por los médicos. En un estudio prospectivo en Estados Unidos, se reportó una incidencia de 2.7 casos por 100,000 adultos; la edad media fue 51 años, 57% era mujer, 71% era gente blanca, 36% de los casos fue atribuido a antibióticos y 43% a hierbas y suplementos alimenticios (HDS) (3). Otro estudio retrospectivo hecho en Suecia durante el periodo de 1995-2005, reportó una incidencia de DILI de 2.3 por 100,000 habitantes por año, siendo los antibióticos los medicamentos mayormente implicados, seguidos por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (4).

DEFINICIONES

- DILI intrínseco: hepatotoxicidad con riesgo de afectar a todos los individuos en grados variables. Reacción estereotípica y dosis dependiente.
- DILI idiosincrático: hepatotoxicidad que afecta raramente sólo a individuos susceptibles. Reacciones menos dependientes de dosis y más diversas en latencia, presentación y evolución.
- DILI crónico: falla en la normalización de las enzimas hepáticas o bilirrubinas al nivel basal antes de DILI, y/o signos o síntomas de enfermedad hepática activa (ascitis, encefalopatía, hipertensión portal, coagulopatía), 6 meses tras el inicio de daño hepático inducido por fármacos.
- Latencia: tiempo que transcurre entre el inicio del medicamento-HDS y el desarrollo de daño hepático inducido por fármacos.
- Resolución o lavado: tiempo que transcurre entre el inicio de la DILI hasta la normalización de las enzimas hepáticas y/o bilirrubinas a los niveles basales previos (1).

FACTORES DE RIESGO Y CAUSAS

Los factores de riesgo no genéticos que pueden predisponer a un individuo de presentar DILI idiosincrático pueden ser propios del huésped, ambientales o relacionados con el fármaco. Los asociados al huésped abarcan la edad, sexo, desnutrición, obesidad, embarazo, diabetes mellitus (DM), comorbilidades incluyendo enfermedad hepática y las indicaciones del fármaco. Los medicamentos causantes de DILI en niños y adultos difieren con base en las indicaciones de los fármacos. La edad puede conferir susceptibilidad a tener DILI de forma droga-específica. Por ejemplo, las drogas que actúan en el sistema nervioso central y los antibióticos son los agentes causantes más frecuentes de DILI en niños. A mayor edad, el riesgo de DILI por antibióticos como isoniazida, amoxicilina-clavulánico y nitrofurantoína se incrementa (5).

Las mujeres parecen tener mayor riesgo de lesión hepática por medicamentos como minociclina, metildopa, nitrofurantoína y diclofenaco, las cuales producen una hepatitis crónica que simula una hepatitis autoinmune. La nevirapina produce hepatotoxicidad especialmente en mujeres con niveles más elevados de células CD4+ (5). El embarazo por sí solo no incrementa la susceptibilidad de DILI, fármacos como tetraciclina intravenosa en dosis altas se ha relacionado con el desarrollo de hepatotoxicidad. Agentes antihipertensivos como la metildopa e hidralazina son causas comunes de DILI en el embarazo (6).

Tradicionalmente, se considera que el DILI idiosincrático no se puede predecir por dosis, a pesar de que se ha observado una relación con la dosis en medicamentos como el diclofenaco y amoxicilina-clavulánico, por lo que el concepto de dosis-independiente puede ser incorrecto (5). En Estados Unidos, de los casos de DILI (excluyendo la causa por acetaminofén) que requirieron trasplante hepático durante 1990 y 2002, 81% estuvo causado por compuestos que se tomaban en dosis diarias mayores a 50 mg/día. Se necesitan más estudios que valoren la relación de las dosis y el riesgo de DILI para desarrollar fármacos más seguros (7).

En cuanto a la relación de DILI con el metabolismo hepático, de los 207 medicamentos orales prescritos con mayor frecuencia en Estados Unidos, aquellos con un metabolismo hepático igual o mayor a 50% causaron con mayor frecuencia elevación 3 veces el límite superior normal de alanino aminotransferasa (ALT) comparados con drogas con menor metabolismo hepático (34% vs. 10%), falla hepática (28% vs. 9%), trasplante hepático (9% vs. 1%) y DILI fata (23% vs. 4%), pero no ictericia (43% vs. 34%). Los fármacos que fueron prescritos en dosis diarias mayores a 50mg fueron significativamente más hepatotóxicos que los de otros grupos (8). La formación de metabolitos reactivos tóxicos durante el metabolismo hepático es uno de los mecanismos principales patogénicos para DILI. La mayoría de los fármacos son metabolizados por reacciones de fase I (oxidación, reducción e hidrolíticas) y fase II (reacciones de conjugación). Existen más de 20 citocromos (CYP) en la familia de CYP450 en el hígado humano, los cuales son responsables de la mayoría de las reacciones de fase I y la formación de intermediarios reactivos es más abundante en la zona centrolobulillar que en la zona periportal. La necrosis centrolobulillar es una de las características de DILI severo, por tanto, las enzimas asociadas al metabolismo de los fármacos pueden ser mediadoras de la fisiopatología de DILI. Algunos fármacos inductores del CYP son la rifampicina, fenitoína, isoniazida y el etanol (9). En un metaanálisis sobre la hepatotoxicidad de la isoniazida y la rifampicina, la incidencia de daño hepático fue significativamente mayor en pacientes que consumían estos fármacos combinados que en aquellos con un solo fármaco. La rifampicina puede inducir enzimas microsomales y parece incrementar el riesgo de injuria hepática por isoniazida en frecuencia y latencia (10).

El rol del alcohol en DILI idiosincrático no está bien establecido, a diferencia del riesgo de hepatotoxicidad por acetaminofén y el consumo agudo o crónico de alcohol. En el instrumento de valoración de causalidad RUCAM (por sus siglas en inglés, Roussel Uclaf Assesment Model o método de evaluación de causalidad Roussel Uclaf) el consumo de alcohol es uno de los criterios, sin embargo, no existe evidencia de que aumente el riesgo de lesión hepática por medicamentos, exceptuando al metotrexate, isoniazida y halotano. El consumo crónico de alcohol puede incrementar el riesgo de DILI por fármacos antituberculosis debido a la inducción mediada por el alcohol del CYP2E1 hepático (10). Se necesitan más estudios para determinar una asociación entre el consumo de alcohol y DILI idiosincrático.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen mayor riesgo de presentar DILI con complicaciones y desenlaces adversos. Los sujetos con niveles basales altos de aminotransferasas tienen riesgo elevado de hepatotoxicidad por estatinas, a pesar de que otros estudios han confirmado que son seguras en enfermedad hepática crónica, incluyendo hepati-

tis C y enfermedad hepática grasa no alcohólica (10). Existe una base genética fuerte para DILI idiosincrático, siendo este un desorden complejo en el que interactúan múltiples variantes genéticas con factores de riesgo ambientales responsables del daño hepático. Descifrar las bases genéticas es un reto debido al gran número de compuestos que pueden causar DILI y lo difícil de su diagnóstico y presentación clínica variable. Se ha podido establecer asociación entre haplotipos HLA específicos, como es el caso del *HLA B1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602,* siendo portadores hasta 57% de los pacientes con DILI inducido por amoxicilina-clavulanato (10, 11). Un estudio del Registro Español de DILI no pudo confirmar esta relación, pero identificaron que, comparados con los controles, los pacientes con DILI por amoxicilina-clavulanato tenían una prevalencia mayor del *HLA-DQR1*06 (12)*.

Por otro lado, no existe evidencia en humanos de que la DM aumente el riesgo de DILI por todas las causas, aunque se ha observado un incremento del riesgo con fármacos como el asociado a metotrexate y antituberculosos. Un reporte de la DILIN *(Drug-Induced Liver Injury Network)* demostró que la DM se asoció de forma independiente con la severidad de DILI con Odds Ratio (OR) de 2.69 (1, 13).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

El DILI es un proceso que implica daño directo por fármaco y la subsecuente activación de cascadas inflamatorias, además de una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales que propician el desarrollo de lesión celular. Los pasos iniciales son desencadenados por el medicamento, o más frecuentemente, por sus metabolitos hepatotóxicos que resultan del metabolismo de fase I y la familia de proteínas del CYP450; aunque los componentes tóxicos pueden resultar de metabolismo de fase II. El daño por el fármaco luego se propaga por el estrés celular (depleción del glutatión o la unión de metabolitos a enzimas, lípidos, ácidos nucleicos), la inhibición mitocondrial (depleción de ATP y acumulación de especies reactivas de oxígeno), y/o reacciones inmunes específicas. Estas últimas pueden ser activadas por la unión de la droga o su metabolito a proteínas de antígenos leucocitarios humanos (HLA, Human leukocyte antigen), que luego son presentadas a las células T y son reconocidas como antígenos, los cuales se ubican en células presentadoras de antígenos para dar lugar a la formación de anticuerpos contra ellas mismas u otras estructuras celulares (14). Finalmente, estas vías llevan a transición de la permeabilidad mitocondrial (MPT), aumentando el flujo de protones hacia la membrana interna, alterando la síntesis de ATP, expandiendo la matriz y liberando proteínas que inducen apoptosis. Por otro lado, se activan vías extrínsecas que causan que las células de Kupffer liberen TNFα y ligando FAS, los cuales se unen a receptores de muerte intracelulares que activan la caspasa 8, resultando en la formación del complejo de señalización inductor de muerte. La apoptosis se produce sin pérdida de la integridad de la membrana plasmática, lo cual disminuye la inflamación provocando un mínimo daño secundario. La MPT y la depleción de ATP comprometen la función mitocondrial llevando a necrosis que resulta en una alteración importante de los procesos celulares, con formación de ámpulas, oxidación de actina, ruptura de microfilamentos, edema celular y, por último, ruptura de la membrana plasmática (15).

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD

El daño hepático por medicamentos representa menos de 1% de los casos de falla hepática aguda observada por los gastroenterólogos, pero en Estados Unidos y Europa es la causa más frecuente (16). Un problema importante en el desarrollo de nuevos fármacos es la frecuencia de reacciones hepáticas adversas inducidas, por ejemplo, los agentes moleculares nuevos en el área de oncología. Hasta un tercio de los pacientes tratados con inhibidores de proteín-cinasa (pazopanib, sunitinib y regorafenib) presenta hepatotoxicidad con desenlace fatal (17).

El diagnóstico de DILI sigue siendo de exclusión y requiere de una combinación de historia clínica minuciosa, laboratoriales, estudios de imágenes hepatobiliar y biopsia hepática. Agarwal et al. (2010) publicaron un listado sobre los elementos mínimos necesarios para el diagnóstico de DILI que incluye: género (pertinente para patologías como colangitis biliar primaria-PBC), edad, raza o etnia (prevalencia de colangitis esclerosante oriental, sarcoidosis), enfermedades concomitantes, reexposición, historia de reacciones a otros fármacos, historia de otras enfermedades hepáticas, consumo de alcohol, latencia, signos y síntomas, lista de fármacos y productos HDS; además, química hepática, serologías para hepatitis virales (Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, HCV RNA), serologías para hepatitis autoinmune, estudios de imagen, histología, lavado y desenlace clínico (18).

Se necesita de una historia clínica detallada que especifique la exposición al medicamento, el inicio y

evolución de las alteraciones en la química hepática. Los eventos de DILI, por lo general, ocurren dentro de los primeros 6 meses tras iniciar un fármaco, sin embargo, existen excepciones como las estatinas, nitrofurantoína y minociclina, las cuales tienen periodos de latencia que van de meses hasta años. El médico debe reconocer cuáles son las drogas que frecuentemente se asocian a DILI, siendo los antibióticos y antiepilépticos responsables de más de 60% de los casos (19). También es importante interrogar sobre el consumo de HDS. La Librería Nacional de Medicina, en conjunto con la NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) de Estados Unidos, crearon una herramienta gratis en línea, ***"Livertox",*** donde se encuentra información detallada y actualizada de más de 600 agentes.

El abordaje se debe realizar de acuerdo con el patrón de daño hepático al momento de la presentación definiendo el valor de ***R,*** el cual se calcula con la relación de la ALT y la fosfatasa alcalina (FA). Con base en lo anterior, una $R \geq 5$ se considera DILI hepatocelular, $R<2$ DILI colestásico, y $2<R<5$ es DILI "mixto". Esto permite enfocarse en diagnósticos diferenciales y organizar la forma de evaluación, aunque algunos fármacos pueden tener diferentes perfiles. Los diagnósticos diferenciales de daño hepatocelular abarcan las hepatitis virales agudas, hepatitis autoinmune, lesión hepática isquémica, enfermedad de Wilson y síndrome de Budd-Chiari agudo. Tanto la hepatitis C y E aguda pueden confundirse con DILI, en el caso de la hepatitis C aguda, los anticuerpos pueden estar negativos al inicio, por lo que se recomienda realizar RNA HCV para descartarla, teniendo en cuenta que hasta 1.3% de los casos de hepatitis C se confunde con DILI (1, 13). Davern et al. (2011), en un estudio prospectivo, valoraron la frecuencia de infección por HEV en pacientes con DILI en Estados Unidos. De 318 pacientes con sospecha de DILI, 16% resultó positivo para anti-HEV IgG y 3% para anti-HEV IgM, de estos últimos, las muestras fueron tomadas entre 2 a 24 semanas tras el inicio de los síntomas. De los pacientes con anti-HEV IgM, 89% era hombre con edad media de 67 años y 2 con HIV, concluyendo que se deben realizar serologías para infección por HEV, sobre todo si la clínica es compatible con hepatitis viral aguda (20).

En todos los casos de DILI es necesario considerar la hepatitis autoinmune, incluso es bien conocido que fármacos como la minociclina y la nitrofurantoína pueden causar DILI con patrón autoinmune. Es por esto que de rutina se deben pedir análisis de auto-anticuerpos ANA (anticuerpos antinucleares), ASMA (anticuerpos anti-músculo liso), niveles de IgG y considerar biopsia hepática. En pacientes mayores de 40 años se debe tener en cuenta enfermedad de Wilson y hacer escrutinio con ceruloplasmina sérica, pero teniendo pendiente que es un reactante de fase aguda y, por tanto, se puede elevar en hepatitis aguda (1).

En DILI colestásico se deben descartar etiologías pancreático-biliares que pueden ser intrahepáticas o extrahepáticas. Los estudios de imágenes (US, TC, MRI) son importantes para abordar causas extrahepáticas como coledocolitiasis o tumores. Entidades como la sepsis, uso de nutrición parenteral total y falla cardiaca pueden producir colestasis intrahepática, asimismo, la colangitis esclerosante primaria y la PBC (1).

Un grupo internacional de expertos propone los siguientes valores de química hepática para diagnosticar DILI: a) ALT ≥5x VNS (valor normal superior), b) FA ≥2x VNS, o c) ALT ≥3x VNS y bilirrubinas totales (BT) ≥2x VNS; esto constituye la Ley de Hy, la cual anticipa 10% de riesgo de mortalidad o trasplante hepático. El grado de elevación de las enzimas hepáticas aisladas no refleja la severidad del daño, ya que no pueden predecir con certeza los desenlaces clínicos específicos, por lo que recomiendan la siguiente clasificación, tomando en cuenta el resultado más alto para cada parámetro bioquímico (21):

- **Categoría 1** (Leve): elevación de ALT/FA en niveles para DILI, pero las BT<2x VNS.
- **Categoría 2** (Moderado): elevación de ALT/FA en niveles para DILI y BT ≥2x VNS, o hepatitis sintomática.
- **Categoría 3** (Severo): elevación de ALT/FA en niveles para DILI, BT ≥2x VNS y uno de los siguientes:
  1. Ascitis y/o encefalopatía, duración de la enfermedad <26 semanas y ausencia de cirrosis
  2. INR (International Normalized Ratio) ≥1.5.
  3. Otra falla orgánica considerada que es causada por DILI.
- **Categoría 4** (Fatal o trasplante): muerte o trasplante por DILI.

La biopsia hepática no es obligatoria en la evaluación del paciente con DILI, ya que la frecuencia con la que ésta hace un diagnóstico definitivo es baja. En los primeros 300 casos del registro DILIN, menos de 50% tenía biopsia hepática. Por ello, la biopsia sirve para descartar otros diagnósticos diferenciales, complementar el abordaje y está fuertemente recomendada en los casos en que se necesite distinguir entre hepatitis autoinmune y DILI. Es importante resaltar que algunos fármacos pueden detonar el desarrollo de hepatitis autoinmune. Por lo general,

la persistencia de alteraciones en la química hepática disminuye el umbral para la biopsia, debido a que los casos de DILI muestran disminución progresiva de éstas, una vez que se suspende el agente causal. Esto se conoce como "lavado" o "des-challenge" y es un factor principal en los algoritmos diagnósticos de DILI. También se debe considerar la biopsia hepática si tras suspender el medicamento la ALT no disminuye >50% en los primeros 30-60 días tras el inicio de DILI hepatocelular, o la FA disminuye >50% a los 180 días en DILI colestásico (1).

Para la evaluación de la causalidad, el RUCAM es el modelo más aceptado. La suma de puntos va desde -9 hasta +10, indicando mayor probabilidad a mayor puntaje y se agrupan en: "excluido" (< =0 puntos), "poco probable" (1-2 puntos), "posible" (3-5 puntos), "probable" (6-8 puntos) y "altamente probable" (>8 puntos). Este sistema divide el daño de acuerdo con el valor de R, y los puntos se asignan con base en el tiempo de exposición, lavado, factores de riesgo para DILI, medicamentos y diagnósticos competitivos, y la reintroducción del fármaco. A pesar de las limitaciones, su principal utilidad radica en ayudar a organizar la historia clínica y las pruebas a realizar (1).

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento consiste en retirar el medicamento lo más temprano posible para prevenir la progresión a falla hepática aguda (FHA). Hasta el momento, no existe antídoto para la FHA por DILI idiosincrático. Cuando el prurito es el síntoma de presentación, se pueden utilizar antihistamínicos (1). En el estudio de Chalasani et al., hasta 30% de los pacientes fue tratado con ácido ursodesoxicólico, sin embargo, la eficacia en DILI agudo y crónico no está establecida (13). La terapia con corticosteroides ha sido propuesta en el escenario de FHA y DILI, pero existe muy poca evidencia que apoye su uso, y no se han realizado estudios aleatorizados controlados. El DILI debido a inhibidores de la tirosin-cinasa e iplimumab puede ser tratado con esteroides (22).

Por otra parte, la N-acetilcisteína (NAC) intravenosa utilizada para intoxicación por acetaminofén (DILI intrínseco) fue probada en un estudio prospectivo, doble ciego, en pacientes con FHA no por acetaminofén; 81 pacientes recibieron NAC y 92 placebo. La sobrevida a 3 semanas fue de 70% en el grupo de NAC y 66% en el grupo placebo (p= 0.283), el tiempo libre de trasplante fue significativamente mejor en el grupo de NAC, 40% vs. 27% (p= 0.043); los pacientes con grados avanzados no se benefician de esta terapia y requieren trasplante hepático de emergencia (23).

Es importante distinguir entre elevaciones leves de las enzimas hepáticas en sujetos asintomáticos, en cuyo caso el fármaco puede continuarse de forma segura de aquellos en los que los cambios bioquímicos pueden implicar un daño hepático severo. Para algunos medicamentos que causan elevación leve de la química hepática puede que la lesión no progrese o que regresen a niveles normales, a pesar de continuar el fármaco, este fenómeno se conoce como "tolerancia" o "respuesta adaptativa" (24). Se debe reconocer esta tolerancia al medicamento para evitar retirar de forma temprana el tratamiento que puede ser beneficioso.

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos publicó en 2009 los lineamientos para detener el uso de medicamentos en los ensayos clínicos y en la práctica clínica. Con base en esta guía, se recomienda que, si los niveles de ALT en un paciente aumentan hasta 3 veces, el VNS en ausencia de síntomas o evidencia de disfunción hepática (aumento de bilirrubinas o INR), se puede continuar de forma segura con monitorización cada 48-72 horas. En las siguientes situaciones se recomienda detener el fármaco (25):

- ALT/AST mayor 8x VNS.
- ALT/AST mayor 5x VNS por más de 2 semanas de duración.
- ALT/AST están >3x VNS y las BT >2x VNS o INR >1.5.
- ALT/AST están >3x VNS acompañado de fatiga, náusea, vómitos, dolor en cuadrante superior derecho, fiebre, rash y/o eosinofilia (>5%).

El DILI con patrón colestásico suele ser menos fatal que con daño hepatoceluar, sin embargo, no existe evidencia de alguna intervención terapéutica que acorte el tiempo de resolución. Wree et al., en un estudio prospectivo con 15 casos de pacientes con DILI severo que fueron tratados con una combinación de ácido ursodesoxicólico (750-1500mg/día) y esteroides en pulso o disminución progresiva, encontraron mejor respuesta en aquellos sin datos histológicos de enfermedad hepática previa. Las bilirrubinas y transaminasas séricas disminuyeron a <50% en 2 semanas y se normalizaron a las 4-8 semanas; los pacientes con características autoinmunes tuvieron una menor respuesta y algunos requirieron inmunosupresores (26). En estos casos, la colestiramina como monoterapia puede mejorar el prurito asociado a colestasis crónica, o en combinación con antihistamínicos, como la hidroxizina o difenhidra-

mina, si existe una reacción inmunoalérgica (27).
En un estudio aleatorizado, doble ciego, en el cual se evaluó el uso de silimarina en pacientes con tratamiento para tuberculosis, se encontró que 3.7% desarrolló DILI vs. 32.1% en el grupo placebo; además, los niveles medios de ALT a las 4 semanas en el grupo placebo fueron de 35.0 IU/L vs. 31.5 IU/L. El beneficio de la silimarina se atribuye a la capacidad de restituir el superóxido dismutasa (28).

El uso de dispositivos de soporte hepático como el sistema MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) ha sido efectivo como terapia puente al trasplante hepático, y no ha sido ampliamente aceptado porque carece de beneficio que impacte en la sobrevida. En el estudio RELIEF aleatorizaron a 189 pacientes a recibir diálisis MARS con albúmina versus terapia médica, sin demostrar diferencias en la tasa de sobrevida a los 28 días, pero con mejoría de la encefalopatía hepática al cuarto día, los niveles de BT y creatinina (29).

La referencia de pacientes para trasplante hepático se debe hacer temprano y lo recomendable es que sea antes de que el paciente desarrolle grados severos de encefalopatía hepática, coma, sangrado por coagulopatía, sepsis o falla orgánica múltiple, incluyendo síndrome hepatorrenal. Los resultados suelen ser más favorables en centros de tercer nivel donde las medidas de soporte pueden implementarse rápidamente, es decir, manejo del edema cerebral, prevención de la hipoglucemia y corrección de desequilibrio ácido-base (30).

La reexposición al mismo fármaco sospechoso de ser la etiología de DILI agudo generalmente no se recomienda, ya que existe temor de que se produzca una reacción más severa, incluyendo muerte por FHA. Cambiar el medicamento por otro de la misma clase en un intento de evitar hepatotoxicidad recurrente es una estrategia frecuente en la práctica clínica, pero no existen estudios formales al respecto (1). Una excepción a estas recomendaciones es en situaciones potencialmente mortales y que no exista otra alternativa terapéutica. En el caso de la penicilina, las cefalosporinas se pueden administrar de forma segura, a pesar de que las penicilinas semisintéticas causan DILI con mayor frecuencia (31).

PRONÓSTICO

Las muertes por causa hepática en pacientes con FHA luego de DILI ocurren sólo en una fracción de los casos y dentro de los primeros 6 meses. Hay que tener en cuenta la ley de Hy's, la cual establece que si el daño hepatocelular causa ictericia durante un estudio fase 3 entonces por cada 10 pacientes ictéricos 1 desarrollará FHA (1, 6). De los primeros 300 casos enrolados en DILIN, 33% fue hospitalizado, 15% considerado severo y 6% falleció o fue a trasplante. Por tanto, sólo una pequeña proporción presentó FHA (1, 13). El DILI con fenotipo hepatocelular que lleva a FHA evoluciona más lento que el causado por acetaminofén. La sobrevida libre de trasplante para FHA por DILI fue de 23%, 40% requirió trasplante hepático, dando una supervivencia global de 58% (32).

GRUPOS ESPECIALES: DILI EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA (EHC)

El estudio prospectivo DILIN ha demostrado que hasta 6% de los pacientes incluidos tenía EHC preexistente. DILI es un diagnóstico de exclusión que obliga a descartar hepatitis viral, enfermedad pancreático-biliar, alcohol e isquemia dependiendo del contexto clínico (1, 13). Para hacer más complicado el abordaje, los pacientes con EHC pueden tener brotes de la enfermedad manifestados con ictericia (hepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune) que pueden confundirse con DILI. La mayoría de los pacientes con NAFLD y/o HCV no presenta brotes de ictericia con actividad de la enfermedad, aunque la química hepática se puede incrementar (33).

No existe evidencia suficiente que apoye el hecho de que los pacientes con EHC tengan riesgo incrementado de DILI debido a disminución en el aclaramiento de los fármacos, metabolismo aberrante, disminución de la excreción o disfunción en la respuesta adaptativa (34). Se recomienda que cuando se prescriba un medicamento con potencial hepatotóxico en un paciente con EHC se debe alertar sobre la aparición de ictericia, dolor abdominal, prurito o coluria, y monitorizar las pruebas de función hepática cada 4 a 6 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento (1).

BIOMARCADORES NOVEDOSOS

Actualmente, los esfuerzos van dirigidos a desarrollar biomarcadores hepáticos que cumplan con los estándares en cuanto a sensibilidad, especificidad y predictibilidad. MicroRNA-122 (miR-122) es un miRNA específico de los hepatocitos que se eleva en plasma pocas horas posteriores a una sobredosis de acetaminofén. En conjunto con la proteína de alta movilidad grupo-1 (HMGB1) y la keratina-18, han logrado predecir de forma temprana el daño hepático subsecuente antes que la elevación de ALT (35). Otro marcador de activación inmune es el

receptor 1 factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSFR1); en una serie de 10 casos de DILI idiosincrático causados por flupirtina (restringido por la Agencia Europea de Medicamentos por hepatotoxicidad), los niveles de este marcador se encontraron marcadamente más altos que en 19 casos de DILI inducido por acetaminofén, a pesar de que los niveles de ALT eran mayores en estos últimos (36).

CONCLUSIONES

El diagnóstico de DILI sigue siendo un reto para el gastroenterólogo, ya que obliga a descartar todas las causas de daño hepatocelular o colestásico. Los antibióticos, drogas antituberculosis y AINE son los grupos más comunes que causan DILI. La población geriátrica y los pacientes con EHC son susceptibles a desarrollar DILI; se recomienda vigilancia. La falta de biomarcadores específicos dificulta el abordaje. La piedra angular del tratamiento es la suspensión del fármaco y, en caso de falla hepática aguda, el trasplante hepático. La reintroducción del medicamento se debe evitar en la medida de lo posible.

REFERENCIAS

1. Chalasani N, Hayashi P, Bonkovsky H et al. ACG clinical guideline: The diagnosis and Management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol 2014;109:950-966.
2. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liv Dis. 2002;22:145-56.
3. Vega M, Verma M, Beswick D et al. The incidence of drug and herbal and dietary supplement induced liver injury: Preliminary findings from gastroenterologist based surveillance in the population of the state of Delaware. Drug Saf 2017;40:783-787.
4. De Valle M, Av Klinteberg V, Alem N et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital outpatient hepatology clinic. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1187-95.
5. Vuppalanchi R, Chalasani N. Risk factors for drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N and DeLeve LD (eds) Drug-Induced Liver Disease, 3rd edn, Academic press: Waltham, MA, 2013, pp. 265-74.
6. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. Nat Rev Drug Discov 2005;4:489-99.
7. Russo M, Galanko J, Shrestha R et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl 2004;10:1018-1023.
8. Lammert C, Niklasson A, Bjornsson E et al. Oral medications with significant hepatic metabolism are at higher risk for hepatic adverse events. Hepatology 2010;51:615-620.
9. Chalasani N, Bjornsson E. Risk factors por idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Gastroenterology 2010;138:2246-59.
10. Steele M, Burk R, DesPrez R. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. Chest 1991;99:465-471.
11. Hautekeete M, Horsmans Y, Van Waeyenberge C et al. HLA association of amoxicillin- clavulanate-induced hepatitis. Gastroenterology 1999;117:1181-1186.
12. Andrade R, Lucena M, Alonso A et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. Hepatology 2004;39:1603-1612.
13. Chalasani N, Fontana R, Bonkovsky H et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. Gastroenterology 2008;135:1924-34.
14. Au J, Navarro V, Rossi S. Review article: Drug-induced liver injury- its pathophysiology and evolving diagnostic tools. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:11-20.
15. Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver Injury. Semin Liver Dis 2002;22:137-44.
16. Lee W. Drug-induced acute liver failure. Clin Liver Dis 2013;17:575-86.
17. Lee KW, Chan SL. Hepatotoxicity of targeted therapy for cancer. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016;12:789-802.
18. Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:463-70.
19. Bonkovsky HL, Jones DP, Russo MW et al. Drug-Induced Liver Injury. 6th edn. Ch 25 W.B. Saunders: Phi-

ladelphia, PA, 2011, pp. 417-61.
20. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. Gastroenterology 2011;141:1665-72.
21. Aithal G, Watkins P, Andrade R et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther 2011;89:806-15.
22. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: Clinical and regulatory perspectives. Drug Saf 2013;36:491-503.
23. Lee W, Hynan L, Rossaro L et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 2009; 137:856-64.
24. Lewis J. The adaptive response (drug tolerance) helps to prevent drug-induced liver injury. Gastroenterol Hepatol 2012;8:333-336.
25. Lewis J. The Art and Science of Diagnosing and Managing Drug-induced Liver Injury in 2015 and Beyond. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:2173-2189.
26. Wree A, Dechene A, Herzer K et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion 2011;84:54-59.
27. Tani M, Hayashi Y, Okamoto S et al. Rapid improvement of icterus and pruritus by the oral administration of colestimide in two cases of drug-induced hepatitis. Internal Medicine (Tokyo, Japan) 2001;40:1098-1103.
28. Luangchosiri C, Thakkinstian A, Chitphuk S et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. BMC Complement Altern Med 2015;15:334.
29. Banares R, Nevens F, Larsen F et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. Hepatology 2013;57:1153-1162.
30. Reuben A, Koch D, Lee W. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. Hepatology 2010;52:2065-2076.
31. Stine J, Lewis J. Hepatotoxicity of antibiotics: A review and update for the clinician. Clin Liver Dis 2013;17:609-642.
32. Reuben A, Koch D, Lee W. Drug-induced acute liver failure: Results of a US multicenter, prospective study. Hepatology 2010;52:2065-76.
33. Ghany M, Nelson D, Strader D et al. An update on treatment of Genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011;54:1433-43.
34. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. Am J Med Sci 2005;329:62-5.
35. Antoine D, Dear J, Lewis P et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. Hepatology 2013;58:777-87.
36. Kullak-Ublick G, Andrade R, Merz M et al. Drug-induced liver injury: Recent advances in diagnosis and risk assessment. Gut 2017;66:1154-1164.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el método más aceptado para evaluar la causalidad en casos de sospecha de DILI?
   a. ABIC
   b. RUCAM
   c. Valor de R
   d. Patrón hepatocelular
   e. Medición de genes

2. ¿Cuál es la piedra angular en el tratamiento de pacientes con DILI?
   a. Trasplante hepático
   b. Ácido ursodesoxicólico a dosis bajas por 1 año
   c. Vitamina E
   d. Retiro del medicamento de sospecha de manera temprana
   e. NAC

3. ¿Cuál microRNA se ha asociado a la detección de DILI en etapa temprana asociada a sobredosis de acetaminofén?
   a. MicroRNA-122
   b. MicroRNA-1
   c. MicroRNA-13 y HLA
   d. MicroRNA en biopsia hepática
   e. No existen estudios al respecto

4. ¿Después de cuánto tiempo se considera que el DILI es crónico?
   a. 1 mes
   b. 1 año
   c. 6 meses
   d. 3 meses
   e. No hay tiempo establecido por la latencia de los fármacos

Métodos de imagen no invasivos para evaluar la fibrosis hepática

Dr. Sergio G. Muñoz Martínez[1]

Dr. Aldo Torre Delgadillo[2]

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- El tamizaje de fibrosis hepática es importante en el seguimiento de la hepatopatía, independientemente de la etiología, ya que puede dar la pauta del tratamiento, seguimiento o pronóstico del paciente.
- La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro de referencia, sin embargo, cada vez más es desplazada por técnicas no invasivas que han demostrado una buena correlación de la fibrosis, reservando a la biopsia hepática para casos muy puntuales.
- La elastografía transitoria es la técnica no invasiva con mayor evidencia en la literatura y es la más recomendada por las guías actuales.
- Aún se requieren más estudios en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico para determinar la mejor estrategia para evaluar la fibrosis hepática, actualmente, lo más recomendado es mediante elastografía por resonancia magnética o biopsia hepática si existe duda diagnóstica.

INTRODUCCIÓN

Es sumamente importante recordar realizar la evaluación de la presencia o ausencia de fibrosis hepática en los pacientes portadores de una hepatopatía crónica, ya que el tratamiento, seguimiento y pronóstico pueden cambiar dependiendo del resultado que se obtenga, por lo que es importante contar con una herramienta precisa e idealmente no invasiva para poder alcanzar este fin. El gastroenterólogo, y con mayor razón el hepatólogo, deben contar con los conocimientos vigentes en cuanto a los dispositivos actuales para poder realizar esta evaluación y conocer las características de éstos para poder ajustar la evaluación al tipo de paciente según la etiología de la hepatopatía y a las limitantes que pueda encontrarse para la correcta interpretación de los resultados.
Otra consideración que se debe recordar es que la fibrosis hepática es un proceso dinámico, que cambia durante la evolución del paciente y por ende es necesario realizar una evaluación de ésta de forma longitudinal y no confiar en una medición realizada de forma transversal.

La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para la evaluación de fibrosis hepática, sin embargo, es un procedimiento invasivo con complicaciones potenciales (dolor significativo 30% de casos, hemorragia grave <1%, necesidad de hospitalización 2-3% y tasa de mortalidad 0.33%) (1), errores de muestreo, permite obtener muestras de sólo una pequeña porción del parénquima hepático y no es útil como método para un tamizaje a grande escala en la población. Los métodos no invasivos son cada vez más usados, dejando a la biopsia hepática para casos muy seleccionados, lo cual permite aumentar el número de evaluaciones de forma longitudinal en un mismo paciente, vigilar su evolución y/o respuesta al tratamiento dirigido a intentar revertir la fibrosis hepática.

TIPOS DE ESTUDIOS NO INVASIVOS

Actualmente, los diferentes métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis se pueden dividir en 2 grandes grupos:

- Modalidades convencionales radiológicas
- Modalidades basadas en elastografía

MODALIDADES CONVENCIONALES RADIOLÓGICAS

Ultrasonido convencional. El uso de esta herramienta es prácticamente universal, su utilidad radica en poder detectar cirrosis mediante los cambios característicos de ésta, no es útil para poder establecer diferentes grados de fibrosis (grados leves e intermedios). La imagen normal debe ser de un hígado con parénquima homogéneo, con ecos finos y mínimamente hiperecogénico o isoecogénico al comparar con la corteza renal normal. Los parámetros que identifican cambios sugerentes de cirrosis son la nodularidad de la superficie con una ecotextura gruesa (Sens: 41-57%, Esp: 62-72%), el tamaño del hígado, borde romo, hipertrofia del lóbulo caudado, nódulos de regeneración (isoecogénicos o hipoecogénicos), nódulos displásicos y datos de hipertensión portal como esplenomegalia, ascitis y colaterales venosas portosistémicas. Se ha evaluado el índice del lóbulo caudado/lóbulo derecho (C/RL) como indicador de cirrosis, en el que se describe que un índice >0.65 es indicativo de cirrosis con una especificidad de 100%, pero sensibilidad de 43-84%, por lo que es útil cuando es anormal (2, 3).

La limitante de esta técnica es que es subjetiva y dependiente del operador, detecta casos con cirrosis sin poder captar pacientes con estadios de fibrosis menores y tiene una precisión diagnóstica promedio de 60%. Asimismo, el aumento de ecogenicidad puede observarse en el hígado grado sin presencia de cirrosis, con dificultad para distinguir de forma confiable la grasa de la fibrosis.

Ultrasonido contrastado (CEUS: contrast-enhanced ultrasound). Es un método seguro, el uso de contraste con microburbujas evalúa el intervalo de tiempo que toma para que éstas pasen de vaso a vaso (evaluación dinámica). Con esto se puede evaluar el tiempo de tránsito en la vasculatura; es mayor en un hígado con fibrosis, sin embargo, aún faltan estudios que definan los parámetros para establecer el diagnóstico (2).

Tomografía computarizada (TC). Útil para evaluar la atenuación del parénquima hepático, cuantificable por medio de unidades Hounsfield, es posible determinar la distribución de densidad del parénquima hepático para diferenciar entre esteatosis y cirrosis. Los cambios más útiles en la TC para predecir cirrosis son las alteraciones en el parénquima hepático (nodularidad), datos de hipertensión portal e índice ld/crl (suma del diámetro de la vena hepática [ld] entre el índice caudado-lóbulo derecho [crl-r]) <20 con sensibilidad de 88% y especificidad de 82% para diagnóstico de cirrosis, globalmente la TC tiene un rendimiento diagnóstico mayor en comparación con el ultrasonido (4).

Resonancia magnética (RM). No es un estudio útil para poder documentar estadios de fibrosis iniciales, sólo se logra observar cambios morfológicos en el parénquima hepático una vez que existe cirrosis. El uso de medios de contraste como gadolinio y SPIO (óxidos de hierro superparamagnético), con técnicas de doble contraste aumenta el rendimiento diagnóstico hasta 93% cuando se compara con la biopsia hepática. Como desventaja, es una técnica cara, requiere mucha cooperación del paciente y no es un método óptimo para la evaluación de fibrosis hepática en estadios más tempranos (5).

RM ponderada en difusión. El principio es que la intensidad de señal del tejido varía inversamente según la libertad de difusión de los protones de agua, los tejidos con menor difusión de protones de agua presentan mayor brillo. Cuanta más fibrosis existe, menor difusión. Son cambios cuantificables con los cuales se puede lograr estadiar la fibrosis. Tiene una sensibilidad de <80% para detección de >F2 y está limitado en caso de presencia de grasa y/o hierro, ya que existe una reducción en la señal (2).

RM por espectroscopía. Mediante el análisis de señales de átomos de hidrógeno y fósforo, envía información acerca del metabolismo, no es específico del hígado. No mide fibrosis directamente, si existe alteración del metabolismo celular de forma indirecta se traduce como presencia de fibrosis hepática. Sin embargo, no está estandarizada para su aplicación y aún faltan estudios para definir su uso (2).

MODALIDADES BASADAS EN ELASTOGRAFÍA

Las modalidades basadas en elastografía utilizan la tecnología del USG, la medición elastografica determinada por ondas de cizallamiento ***(SWE: Shear wave elastography)*** calcula la deformidad o tensión inducida por el estrés mediante un impulso generado por un transductor y se expresa en m/segundo.

La tensión (deformación del tejido) se traduce en un valor cuantitativo para interpretar la rigidez del tejido (p. ej., hepático). Existen 3 métodos:

Elastografía transitoria (Fibroscan®): es la modalidad más utilizada y la que cuenta con más evidencia, es un ultrasonido uni-dimensional el cual mide la velocidad de propagación de una ola de baja frecuencia a 50 Hz y el cizallamiento elástico en el parénquima hepático, a mayor rigidez, la ola se propaga más rápido; se obtiene una medición dentro de un rango de 2.5 a 75 kPa. En esta modalidad se puede determinar la rigidez hepática en 1 cm de diámetro y 5 cm de longitud (100 veces más que la determinación mediante biopsia hepática), lo que nos da una buena muestra representativa del parénquima hepático (2, 6).

Los factores que pueden alterar las mediciones son: ascitis, presión venosa central elevada (falla cardiaca y congestión hepática), colestasis extrahepática, inflamación hepática, obesidad, espacio intercostal estrecho, consumo reciente de alcohol y experiencia del operador. Se requiere ayuno de al menos 2 horas (riesgo de sobreestimación en estado postprandial) (7). Aún está en discusión si la presencia de esteatosis hepática aumenta la medición de kPa en la rigidez hepática (2).

Tiene la ventaja de ser un procedimiento de poca duración, con resultados inmediatos y la posibilidad de realizarse junto a la cama del paciente o de forma ambulatoria. Es un procedimiento fácil de aprender y cualquier personal de salud puede ser capacitado para su realización (cerca de 100 pruebas), pero la interpretación debe realizarse por un clínico experto y correlacionar el estudio clínica y los resultados de laboratorio (8).

Se deben obtener algunos parámetros para considerar que la medición realizada con la elastografía transitoria es adecuada para interpretación: a) por lo menos 10 disparos válidos, b) una tasa de éxito (índice de disparos válidos del número total de disparos) por arriba de 60%, y c) un rango intercuartil (IQR: Refleja la variabilidad de las mediciones) menor a 30% de la mediana de las mediciones (parámetro considerado como el de mayor importancia) (9).

La obesidad es un problema para la realización e interpretación de resultados mediante este método, por lo que se desarrolló una sonda XL (transductor de 2.5 MHz) que permite una medición entre 35 a 75 mm de profundidad (6). Sin embargo, hasta 25% de los pacientes con obesidad no presenta resultados confiables, en comparación con 50% con la sonda M. Asimismo, se debe tomar en cuenta que la sonda XL arroja menos resultados que la sonda M, con una mediana de 1.4 kPa de diferencia (10).

Elastografía por onda de cizallamiento focal por medio de radiación acústica de la fuerza de impulso (ARFI): este sistema tiene la ventaja de poder integrarse a un dispositivo de USG convencional, de esta forma permite la evaluación estructural, de la esteatosis y la fibrosis de forma simultánea. Los estudios comparativos con elastografía transitoria muestran un rendimiento diagnóstico similar (11). Una desventaja es que el rango de unidades es muy estrecho y esto limita los puntos de corte para poder definir adecuadamente los valores de fibrosis, aún faltan estudios para establecer los criterios para su adecuada interpretación.

Elastografía por onda de cizallamiento en tiempo real o Supersonic: es un método simple, preciso y confiable para evaluar fibrosis, tiene la capacidad de realizar una evaluación estructural mediante una imagen bidimensional (2D) y cuantificar la rigidez hepática en tiempo real mediante la fuerza de radiación acústica. Una desventaja es que el rango de unidades es muy estrecho y esto limita los puntos de corte para poder definir adecuadamente los valores de fibrosis, aún faltan estudios para establecer los criterios para su adecuada interpretación (2).

ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA (ERM)

Esta técnica usa la transmisión de olas de cizallamiento que viajan a través de los tejidos, recreando un mapa cuantitativo 3-D de la rigidez del hígado, así como una imagen convencional de resonancia magnética para una valoración estructural y de lesiones hepáticas. La ventaja que tiene este método es que puede realizar una determinación de fibrosis hepática de la totalidad del parénquima hepático. La desventaja es que se requiere de un programa y equipo especiales, que pueden ser implementados en algunos equipos de resonancia magnética existentes, pero a costos elevados.

Las ventajas de esta técnica son que las mediciones no son afectadas por la presencia de esteatosis hepática y es un método ideal para pacientes con ascitis u obesidad, ya que otros métodos tienen resultados poco confiables en estos pacientes, las interpretaciones presentan menos intervariabilidad entre operadores y son menos dependientes de la habilidad del operador a diferencia de la mayoría de los estudios basados en elastografía por USG (2, 6).

COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO ENTRE MÉTODOS NO INVASIVOS BASADOS EN ELASTOGRAFÍA

El rendimiento diagnóstico de los métodos no invasivos se evalúa mediante un cálculo del área bajo la curva (AUROC), el cual toma la biopsia hepática como el estándar de referencia; sin embargo, como se mencionó, éste es un método imperfecto y puede variar el rendimiento en los diferentes estadios de fibrosis, asimismo, al momento de calcular la sensibilidad y especificidad puede existir variabilidad si la muestra presenta predominio de algún extremo de fibrosis (F0 o F4). Al final, lo importante en la práctica clínica es que los pacientes sean clasificados correctamente para obtener el mayor número de verdaderos positivos y verdaderos negativos (6).

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico según la modalidad de elastografía

MODALIDAD	RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO	REFERENCIA
Elastografía transitoria (Fibroscan®)	AUROC 89 – 94% Sens: 87% / Esp: 91% VPP 74% y VPN 96%	12
Elastografía por onda de cizallamiento focal por medio de radiación acústica de la fuerza de impulso (ARFI)	AUROC 93% VPP 93% y VPN 97.8% *Menos rendimiento para EHGNA	13
Elastografía por onda de cizallamiento en tiempo real o Supersonic	AUROC 88% Sin diferencias en diagnóstico para fibrosis leve vs. cirrosis	2
Elastografía por Resonancia Magnética (ERM)	AUROC 99% Sens: 98% / Esp: 93%	14

AUROC: Área bajo la curva, Sens: Sensibilidad, Esp: Especificidad, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, EHGNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólico.

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA ELASTOGRAFÍA SEGÚN LA ETIOLOGÍA

Mediante múltiples estudios, se han podido documentar diferentes puntos de corte para poder determinar fibrosis avanzada/cirrosis, es importante utilizar los puntos de corte de cada etiología para poder disminuir las tasas de falsos positivos y negativos.

Tabla 2. Cortes de elastografía transitoria y rendimiento diagnóstico para fibrosis avanzada/cirrosis según etiología

ETIOLOGÍA	PRUEBA + RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO	REFERENCIA
Virus de hepatitis B	ET ➔ Corte 11.0+1 kPa Sens: 81% / Esp: 83% Falsos negativos: <5%	1
Virus de hepatitis C (VHC)	ET ➔ Corte 12.5+1 kPa Sens: 86% / Esp: 91% Falsos negativos: <5%	1
VHC sin cirrosis post RVS	ET ➔ Corte <9.5kPa Descarta F3 y F4; Sens:78% / Esp: 86%	1
Cirrosis secundaria a OH	ET ➔ Corte 12.5+1 kPa Sens: 95% / Esp 71% Falsos negativos: <2%	1
Enfermedades colestásicas (CBP y CEP)	ET ➔ Corte 17.3 kPa (F4) Sens: 93% / Esp 95-99%	15,16
EHGNA	ET ➔ Sens: 83% / Esp: 72% ERM ➔ Sens: 84% / Esp 83%	1

ET: Elastografía transitoria, Sens: Sensibilidad, Esp: Especificidad, RVS: Respuesta viral sostenida, OH: alcohol, CBP: Colangitis biliar primaria, CEP: Colangitis esclerosante primaria, EHGNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólica, ERM: Elastografía por resonancia magnética

CONSIDERACIONES AL MOMENTO DE LA INTERPRETACIÓN

Las recomendaciones pueden variar según la etiología y deben buscarse al momento de interpretar los estudios y siempre se debe realizar el diagnóstico de fibrosis avanzada/cirrosis en asociación con los hallazgos clínicos y de laboratorio.

VHB. Es necesario considerar los niveles de aminotransferasas al momento de la realización de la elastografía para poder evitar falsos positivos, por ejemplo, en casos de virus de hepatitis B puede existir una medición de rigidez hepática alta posterior a una exacerbación aguda grave de hepatitis, incluso hasta 3 a 6 meses posterior a la normalización de ALT (17).

Enfermedades colestásicas. En estos casos la información es limitada, usualmente las cohortes son de pocos pacientes y no siempre se realiza para buscar esta información, sino que es descrita como parte de los hallazgos.

Hepatopatía crónica por consumo de alcohol. Se requiere un periodo de suspensión de consumo de alcohol para disminuir el riesgo de falsos positivos.

EHGNA. En estos casos aún se requieren más estudios, ya que los realizados con elastografía transitoria presentan muchos sesgos (exclusión de obesos, análisis por protocolo). Por lo anterior, las guías actuales no recomiendan su uso para evaluar fibrosis en EHGNA, en su lugar, se recomienda el uso de ERM para la evaluación de fibrosis hepática en pacientes con EHGNA con alto riesgo de fibrosis avanzada: edad avanzada, obesidad central, diabetes mellitus tipo 2 y elevación de enzimas hepáticas (1).

OTRAS UTILIDADES DE LA ELASTOGRAFÍA

Riesgo de hipertensión portal clínicamente significativa. Las pruebas no invasivas pudieran re-

emplazar los gradientes de presión hepática como parte de la evaluación para hipertensión portal y evitar realizar estudios de endoscopía superior innecesarios en búsqueda de várices esofágicas en pacientes de bajo riesgo. Se ha visto en metaanálisis que la elastografía transitoria tiene una AUROC 0.93 para predecir hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presión portal >10 mmHg) en escenarios de pacientes con hepatopatía portal crónica o cirrosis compensada, con una sensibilidad de 90% para corte de 13.6 kPa y especificidad de 90% para cortes de 21 kPa. Esta determinación indirecta únicamente es útil para identificar hipertensión portal clínicamente significativa, ya que la medición de kPa no tiene una correlación lineal con el gradiente de presión hepática, asimismo, no es útil para monitorizar la respuesta a beta bloqueo ni para establecer la progresión de la enfermedad en estados descompensados (18).

En las últimas guías de Baveno IV (2015) se establece que los pacientes con hepatopatía crónica avanzada compensada que presenten una rigidez hepática <20 kPa y conteo plaquetario >150,000 tienen un riesgo muy bajo de presentar várices esofágicas que requieran tratamiento y pueden obviar la realización de endoscopía superior con un seguimiento anual mediante elastografía transitoria y determinación de conteo plaquetario, si la rigidez hepática aumenta o la cifra plaquetaria disminuye, se requerirá la realización de endoscopía superior (19). Posterior a un metaanálisis de 8 estudios, se encontró que el corte de 19.5 kPa descarta presencia de várices esofágicas de alto riesgo con una sensibilidad de 89% y especificidad de 56% (1).

Riesgo de descompensación hepática. Otra utilidad de la elastografía transitoria es que un aumento en la rigidez hepática en la evolución del paciente puede asociarse a un peor pronóstico en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, presentando un valor predictivo positivo con cifras >21.1 kPa para complicaciones derivadas de la hipertensión portal (20).

REFERENCIAS

1. Lim KJ, Flamm LS, Sihng S et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. Gastroenterology 2017;152:1536-1543.
2. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guideline on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: A 2016 update. Hepatol Int 2017;11:1-30.
3. Afzal S, Masroor I, Beg M. Evaluation of chronic liver disease: Does ultrasound scoring criteria help? Int J Chronic Dis 2013;2013:326231.
4. Huber A, Ebner L, Montani M et al. Computed tomography findings in liver fibrosis and cirrhosis. Swiss Med Wkly 2014;144:w13923.
5. Aguirre DA, Behling CA, Alpert E et al. Liver fibrosis: Noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. Radiology 2006;239:425-437.
6. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J of Hepatol 2015;63:237-264.
7. Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. Hepatology 2010;5:828-835.
8. Boursier J, Konate A, Guilluy M et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurmente by transient elastography. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;20:693-701.
9. Castera L, Forns X, ALberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol 2008;48:835-847.
10. de Ledinhen V, Wong VW, Vergniol J et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: Comparison between M and XL probe of FibroScan®. J Hepatol 2012;56:833-839.
11. Bota S, Herkner H, Sporea et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. Liver Int 2013;33:1138-1147.
12. Friedrich RM, Ong MF, Martens S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: A meta-analysis. Gastroenterology 2008;134:960-974.
13. Bota S, Sporea I, Sirli R et al. How useful are ARFI elastography cut-off values proposed by meta-analysis for predicting the significant fibrosis and compensated liver cirrhosis? Med Ultrason 2015;17:200-205.

14. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. Gastroenterology 2008;135:32-40.
15. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. Hepatology 2006;43:1118-1124.
16. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012;56:198-208.
17. Wong GL, Wong VW, Choi PC et al. Increased liver stiffness measurmente by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1002-1007.
18. Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ et al. Transient elastography: A meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. Liver Int 2013;33:62-71.
19. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J of Hepatol 2015;63:743-752.
20. Robic MA, Procopet B, Metivier S et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: A prospective study. J Hepatol 2011;55:1017-1024.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los factores que pueden alterar la medición e interpretación de la elastografía transitoria?
   a. Ascitis, falla cardiaca, colestasis, obesidad, espacio intercostal estrecho, consumo de alimentos en las últimas 2 horas
   b. Ascitis, falla cardiaca, ayuno de 8 horas, historia de fractura costal
   c. Colecistectomía, ayuno de 8 horas, falla cardiaca
   d. Historia de hepatitis aguda hace 8 meses, consumo de alcohol hace 1 mes, ayuno de 8 horas
   e. Desnutrición, ascitis, falla cardiaca, fractura costal

2. ¿Cuál es la mejor estrategia para el tamizaje de fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA)?
   a. Realizar tamizaje a todos los pacientes con EHGNA con uso de elastografía transitoria
   b. Realizar tamizaje a todos los pacientes con EHGNA con uso de elastografía transitoria
   c. Realizar tamizaje a pacientes con riesgo de fibrosis (edad avanzada, obesidad central, DM2, elevación de enzimas hepáticas) idealmente mediante elastografía por resonancia magnética
   d. Realizar tamizaje a pacientes con riesgo de fibrosis (jóvenes, obesidad periférica, DM2, elevación de enzimas hepáticas) idealmente mediante elastografía por resonancia magnética
   e. Actualmente no se recomienda la determinación de fibrosis hepática en esta etiología

3. ¿Con qué corte se puede sospechar que un paciente presenta hipertensión portal clínicamente significativa y obviar la realización de endoscopía superior?
   a. 22.5 kPa con >150 mil plaquetas
   b. 18 kPa con 120 mil plaquetas
   c. 25 kPa con >150 mil plaquetas
   d. <20 kPa con >150 mil plaquetas
   e. 25 kPa con <150 mil plaquetas

4. ¿Con que corte de elastografía transitoria se ha visto un mayor rendimiento diagnóstico para cirrosis en casos de enfermedades colestásicas (CBP/CEP)?
   a. 15 kPa
   b. 17.3 kPa
   c. 12.5 kPa
   d. 9.5 kPa
   e. 11 kPa

El tratamiento de la hepatitis C en la nueva era de los antivirales de acción directa

Dra. Distephany Monserrat Yaresi Florez Medellín

Dr. Mauricio Castillo Barradas

Servicio de Gastroenterología / Hospital de Especialidades "Dr Antonio Fraga Mouret",
Centro Médico Nacional La Raza del IMSS
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- A partir de la introducción del interferón alfa (INF-α) en el año de 1986, el tratamiento contra el VHC ha evolucionado de forma satisfactoria hasta el desarrollo de fármacos altamente eficaces, con un perfil razonable de efectos secundarios y limitadas contraindicaciones.
- En los últimos años, el tratamiento de la infección crónica por VHC ha mejorado considerablemente con la introducción de los AAD, que consiguen la interrupción del ciclo viral mediante la inhibición en diferentes fases. Su eficacia radica en la inhibición del ciclo viral, centrándose en tres objetivos principales: la proteasa NS3/4A, ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B y la proteína NS5A.
- Los AAD actualmente disponibles a nivel mundial se combinan en seis esquemas de duración variable.
- A pesar de que el tratamiento con AAD alcanza respuestas virológicas hasta en 90-95% de los casos, se han reportado tasas de fracaso terapéutico de 10% a 15%, presentándose principalmente como recaída después del tratamiento y ocasionalmente como avance viral durante éste.
- La presencia de las RAV detectadas en pacientes naive a los AAD no parece afectar la tasa de RVS, por lo que actualmente no se recomienda realizar de forma rutinaria pruebas de resistencia basal en pacientes naive previo al inicio del tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) causa enfermedad hepática crónica en 80-85% de los casos, que eventualmente puede progresar a cirrosis y sus complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular (CHC) (1). El VHC continúa representando un serio problema de salud pública, el informe más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una carga mundial de 71 millones de personas afectadas (2), ante esto, se activó una alerta de salud que generó la implementación de diversas estrategias con el objetivo de prevenir, controlar y finalmente erradicar la infección para el año 2030 (3), la base de este proyecto radica en el advenimiento de nuevos esquemas libres de interferón a base de antivirales de acción directa (AAD), que han revolucionado el tratamiento del VHC debido a la facilidad de uso, adecuada tolerabilidad, su amplio perfil de seguridad y la obtención de altas tasas de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes con enfermedad hepática compensada o descompensada, naive al tratamiento e incluso en aquellos con falla previa a él (4).

LA EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO

El VHC fue descrito por primera vez en el año de 1989 (5), como un virus ARN monocatenario de 9600 kb, que traduce una poliproteína constituida por proteínas estructurales (core, E1, and E2) y no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B). Actualmente, se han identificado 7 genotipos y más de 84 subtipos, con distribución geográfica variable (6).

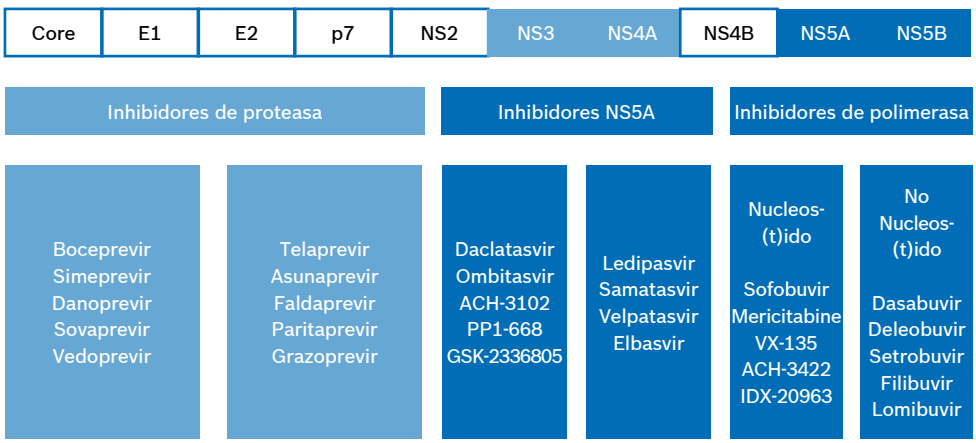
A partir de la introducción del interferón alfa (INF-α) en el año de 1986, el tratamiento contra el VHC ha evolucionado de forma satisfactoria. La combinación de INF-α y ribavirina aprobada por la FDA

(por sus siglas en inglés, Food and Drug Administration) en 1998, mejoró significativamente la tasa de RVS; años más tarde, el esquema combinado de Peginterferón (PegINF) más ribavirina demostró mayor eficacia, reconociéndose para el año 2000 como el tratamiento estándar de la infección crónica por VHC (7). No obstante, los inconvenientes de dichos esquemas como la duración (24 a 48 semanas), efectos adversos, el considerable número de contraindicaciones, al igual que las tasas de RVS no óptimas, condujeron al desarrollo de fármacos altamente eficaces, con un perfil razonable de efectos secundarios y limitadas contraindicaciones (8).

"LA NUEVA ERA" EN EL TRATAMIENTO DEL VHC

En los últimos años, el tratamiento de la infección crónica por VHC ha mejorado considerablemente con la introducción de los AAD, que consiguen la interrupción del ciclo viral mediante la inhibición en diferentes fases. Los AAD se utilizaron inicialmente en combinación con Peg-INF y ribavirina, generando mayores tasas de respuesta; infortunadamente, del mismo modo se observó un incremento en la frecuencia de efectos adversos, lo que consecuentemente originó su abandono e impulsó el desarrollo de esquemas basados en AAD libres de interferón. Tras un arduo esfuerzo, con la llegada de los AAD, 2013 constituyó el inicio de la "nueva era" para el manejo de la infección por VHC, con la aprobación por la FDA del inhibidor de proteasa de segunda generación (simeprevir) y el inhibidor nucleósido de la polimerasa (sofosbuvir). A partir de septiembre de 2016, el tratamiento de la infección por VHC incluye 10 AAD que inhiben diferentes etapas en el ciclo de vida viral, lo que ha llevado al reemplazo del interferón por nuevos esquemas orales que son bien tolerados, con tasas de curación >90% en la mayoría de las poblaciones estudiadas (8-11). La eficacia de los AAD radica en la inhibición del ciclo viral, centrándose en tres objetivos principales: la proteasa NS3/4A, ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B y la proteína NS5A (11). Con base en este principio, se desarrollaron tres grupos de fármacos que difieren en su mecanismo de acción, dependiendo de la proteína no estructural contra la cual se dirigen.

Figura 1. Representación esquemática de la poliproteína del VHC. Grupos de antivirales de acción directa



En un inicio, los inhibidores de proteasa (IP) de primera generación precisaban de su combinación con interferón, debido a lo cual se abandonó su uso. Por otro lado, los IP de nueva generación poseen mejor farmacocinética, gran potencia antiviral intrínseca, mayor cobertura basado en el genotipo y alta barrera de resistencia, de manera que son consideradas moléculas apropiadas para su uso.

Los inhibidores de NS5A muestran una amplia actividad de genotipo y excelente potencia antiviral, a pesar de ello, su barrera a la resistencia viral es bastante limitada en cuanto al desarrollo de variantes asociadas a resistencia (RAV, por sus siglas en ingles, baseline resistance-associated variants). Ha sido fascinante atestiguar cómo el acucioso desarrollo de nuevas moléculas no se detiene, de tal forma que recientemente han sido autorizados velpatasvir y pibrentasvir, dos inhibidores de NS5A que proporcionan una mayor actividad pan-genotípica frente a los primeros agentes disponibles en este grupo (4).

El paso fundamental en el ciclo de vida del VHC es determinado por la amplificación del genoma del viral por la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B. El bloqueo a dicho nivel puede lograrse mediante el uso de agentes análogos de nucleos(t)ido (IN) y análogos no nucleos(t)ido (INN) de la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B (sofosbuvir y dasabuvir, respectivamente). Los IN exhiben alta potencia antiviral, actividad pan-genotípica y alta barrera a las sustituciones de resistencia viral (RAS). Por otro lado, los INN de polimerasa cuentan con menor actividad antiviral, y un espectro de genotipos más limitado que los IN, además de su baja barrera a la resistencia (2, 12).

Los AAD actualmente disponibles a nivel mundial se combinan en seis esquemas de duración variable. Hasta el momento, la FDA ha aprobado el uso de tres inhibidores de proteasa NS3/NS4A (simeprevir [SMV], paritaprevir [PTV] y grazoprevir [GZR]), cinco inhibidores de NS5A (ledipasvir [LDV], ombitasvir [OBV], daclatasvir [DCV], elbasvir [EBR] y velpatasvir [VEL]) y dos inhibidores de la polimerasa NS5B, el análogo de nucleósido sofosbuvir [SOF] y el análogo no nucleósido dasabuvir [DSV] (2, 12). Hoy en día, en México, los AAD que se encuentran disponibles son: asunaprevir (ASV), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV), daclatasvir (DCV), simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF), las combinaciones sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), grazoprevir/elbasvir (GZV/EBV) y finalmente sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VPV) (13).

EVALUACIÓN PRE TERAPÉUTICA

A partir del descubrimiento del VHC, el gran avance en su tratamiento nos ha llevado a la obtención de una terapia finita, ampliamente segura y altamente eficaz. Ahora sabemos que la respuesta al tratamiento del VHC depende de factores virales, entre ellos el genotipo, subtipo y la carga viral, así como de algunas características propias al huésped, como el estadio de la enfermedad hepática, la tasa de filtrado glomerular, entre otros factores que complican la selección de agentes óptimos (14-16). Gracias al alto perfil de seguridad de estas nuevas moléculas, se ha logrado la inclusión de pacientes que previamente eran considerados no candidatos a tratamiento, ya que hasta el momento no existen contraindicaciones absolutas para su uso. Sin embargo, algunas situaciones especiales deben considerarse previo a la elección del esquema con AAD. En el caso de sofosbuvir, éste debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (tasa de filtrado glomerular estimada [TFG] <30 ml/min/1.73m2) en situaciones donde no existen otras opciones de tratamiento. Otro aspecto clave es que el uso de sofosbuvir está contraindicado en sujetos que reciben amiodarona, que no pueden sustituirlo por otro fármaco. Por otro lado, las directrices actuales exhortan a evitar el uso de esquemas de tratamiento que incluyen un IP NS3/NS4A, en pacientes con cirrosis compensada con episodios previos de descompensación, y contraindican su uso en sujetos con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), debido a las concentraciones séricas más altas de IP en estos pacientes (4).

Con el fin de simplificar la elección del mejor esquema de AAD, es indispensable una adecuada evaluación preterapéutica, que incluya los siguientes puntos (4):

1. Establecer la relación causal entre la infección por VHC y la enfermedad hepática.
2. Evaluar la contribución de las comorbilidades como la coinfección por virus de hepatitis B (VHB) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alcoholismo, patología autoinmune y enfermedades hepáticas genéticas metabólicas) en la progresión de la afección hepática, e implementación de intervenciones oportunas.
3. Evaluar la gravedad de la enfermedad hepática, con especial atención en la detección de cirrosis.
4. Determinar el estadio de fibrosis, inicialmente mediante métodos no invasivos, reservándose la biopsia hepática para los casos en los que existe incertidumbre o posibles etiologías adicionales.
5. Determinar el estado de la función cardiaca y renal.
6. Realizar cuantificación del ARN del VHC (con una prueba con límite de detección ≤15 UI/ml), además de determinar el genotipo y subtipo, este último en el caso de genotipo 1 (subtipo 1a o 1b).
7. No se recomienda realizar de rutina pruebas de resistencia al VHC antes del tratamiento con AAD.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Los nuevos esquemas de AAD han ampliado la gama de pacientes candidatos a recibir tratamiento. Basado en las recomendaciones de la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en ingles, European Association for the Study of the

Liver), el tratamiento se encuentra indicado en los siguientes casos (4):

1. Todos los pacientes con enfermedad hepática crónica compensada o descompensada secundaria al VHC que son naive a tratamiento o con falla previa a éste.
2. El tratamiento debe priorizarse en pacientes con fibrosis significativa (METAVIR score F2, F3 o F4), cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), en aquellos con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas (por ejemplo, vasculitis sintomática asociada a crioglobulinemia mixta relacionada con el VHC, nefropatía relacionada con complejos inmunes del VHC y linfoma no Hodgkin de células B). En pacientes con recaída del VHC después del trasplante hepático (TH) y en personas con riesgo de transmisión del virus (consumidores activos de drogas inyectables, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres con prácticas sexuales de alto riesgo, mujeres en edad fértil que desean embarazarse, pacientes en hemodiálisis, prisioneros) (A1).
3. Los pacientes con cirrosis descompensada e indicación de trasplante hepático con puntuación MELD ≥18-20 deben ser trasplantados primero y tratados después del trasplante. Si el tiempo de espera para TH es mayor a 6 meses, pueden recibir tratamiento para VHC previo al trasplante.
4. No se recomienda el tratamiento en pacientes con esperanza de vida limitada debido a comorbilidades no relacionadas con el hígado.

TRATAMIENTO DEL VHC

La elección del esquema de tratamiento se ve facilitada por una adecuada evaluación preterapéutica, afortunadamente, las diferentes líneas de tratamiento con AAD disponibles en la actualidad brindan la oportunidad de conseguir tasas de respuesta viral sostenida de ≥95% en la mayoría de los casos, incluyendo individuos con cirrosis hepática descompensada o con experiencia previa al tratamiento, en los que las tasas de respuesta con esquemas basados en INF eran desalentadoras (4, 13).

Tabla 1. Esquemas de tratamiento para monoinfección por VHC y coinfección VCH/VIH

GENOTIPO	ESQUEMA ÓPTIMO	
1	**SOFOSBUVIR / LEDIPASVIR**	
	12 semanas + ribavirina: **G1a:** Falla a pegINF + Rib naive a AAD, con o sin cirrosis compensada. 24 semanas en casos de intolerancia o contraindicación al uso de ribavirina. **G1a:** RAS (+) con alto nivel de resistencia ledipasvir. **12 semanas:** **G1a y G1b:** Naive a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. **G1b:** Naive a tratamiento, con o sin falla a pegINF + Rib naive a AAD, con o sin cirrosis compensada.	En ambos subtipos, considerar Tx por 8 semanas, en pacienten naive a tratamiento, sin cirrosis, CV <6 millones UI/ml (6.8 log), alcanza RVS12 de 97% (precaución en F3)
	SOFOSBUVIR / VELPATASVIR **12 semanas: G1a y G1b:** Naive a tratamiento, o falla a PegINF + Rib naive a AAD, con o sin cirrosis compensada.	
	OMBITASVIR / PARITAPREVIR / RITONAVIR + DASABUVIR	
	12 semanas + ribavirina: G1a: naive a AAD, falla a PegINF + Rib, sin cirrosis. **24 semanas + ribavirina: G1a:** naive a AAD, falla a PegINF + Rib, con cirrosis compensada. **12 semanas: G1b:** naive a AAD, falla aPegINF + Rib, con o sin cirrosis compensada.	Considerar Tx por 12 semanas + ribavirina en G1a, en pacientes naive a AAD, falla a PegINF + Rib, con cirrosis compensada, que presentan en la evaluación basal α-FP <20 nh/ml, plaquetas ≤90x10^9/L y albumina ≥35 g/L. Considerar en G1b, Tx por 8 semanas, en pacientes naive a tratamiento, sin cirrosis, alcanza RV12 de 97% (precaución en F3).

	GRAZOPREVIR / ELBASVIR ***16 semanas + ribavirina:** **G1a:** Naive a tratamiento, o experiencia a tratamiento, con o sin CH compensada, con ARN >800,000 UI/ml. ***12 semanas:** **G1a:** Naive a tratamiento, o experiencia a tratamiento, con o sin cirrosis compensada, con ARN >800,000 UI/ml basal. **12 semanas:** **G1b:** Naive a tratamiento, o experiencia a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. **Si test de resistencia NS5A no están disponibles.*
2	**SOFOSBUVIR / DACLATASVIR** ***12 semanas + ribavirina:** **G1a:** Naive a AAD, falla a pegINF + Rib, con o sin cirrosis compensada. *24 semanas en casos de intolerancia o contraindicación al uso de rebavirina. **12 semanas:** **G1b:** Naive a AAD, falla a pegINF + Rib, con o sin cirrosis compensada. **Si test de resistencia NS5A no están disponibles.*
3	**SOFOSBUVIR / VELPATASVIR O SOFOSBUVIR / DACLATASVIR** **12 semanas:** Naive a tratamiento, o experiencia a tratamiento, con o sin cirrosis compensada.
3	**SOFOSBUVIR / VELPATASVIR** **12 semanas:** Naive a tratamiento, sin cirrosis. **12 semanas + ribavirina** Si test de resistencia NS5A no están disponibles, px con falla a pegINF + Rib naive a AAD sin cirrosis, o naive a tratamiento o con falla a PegINF + Rib con cirrosis compensada, Experiencia a tratamiento sin cirrosis, o naive a tratamiento, o con falla a PegINF + Rib con cirrosis compensada, Experiencia a tratamiento sin cirrosis, o naive a tratamiento, o con falla a PegINF + Rib con cirrosis compensada, con NS5A RAS Y93H basales. Tx por 24 semanas en casos de intolerancia o contraindicación al uso de ribavirina.
4	**SOFOSBUVIR / DACLATASVIR** **12 semanas:** Naive a tratamiento, sin cirrosis. **12 semanas + ribavirina*** Si test de resistencia NS5A no están disponibles, px falla a pegINF + Rib naive a AAD sin cirrosis. Experiencia a tratamiento sin cirrosis, con NS5A RAS Y93H basales. **24 semanas + ribavirina*:** Naive a tratamiento o experiencia a tratamiento, con cirrosis compensada. **Tx por 24 semanas en casos de intolerancia o contraindicación al uso de ribavirina.*
	SOFOSBUVIR / LEDIPASVIR **12 semanas:** Naive a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. **12 semanas + ribavirina:** Experiencia a tratamiento, con o sin CH compensada. Tx por 24 semanas en casos de intolerancia o contraindicación al uso de ribavirina.
	SOFOSBUVIR / VELPATASVIR **12 semanas:** Naive a tratamiento o experiencia atratamiento, con o sin cirrosis compensada.
	OMBITASVIR / PARITAPREVIR / RITONAVIR **12 semanas + ribavirina:** Naive a tratamiento o falla a pegINF + Rib, naive a AAD con o sin cirrosis compensada.
	GRAZOPREVIR / ELBASVIR **12 semanas:** Naive a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. **16 semanas + ribavirina:** Experiencia a tratamiento con o sin cirrosis compensada, con ARN >800,000 UI/ml (5.9 log10 UI/ml) basal.
	SOFOSBUVIR / DACLATASVIR **12 semanas:** Naive a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. **16 semanas + ribavirina:** Experiencia a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. Tx por 24 semanas en casos de intolerancia o contraindicación al uso de ribavirina.
	SOFOSBUVIR / SIMEPREVIR **12 semanas:** Naive a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. **12 semanas + ribavirina:** Experiencia a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. Tx por 24 semanas en casos de intolerancia o contraindicación al uso de ribavirina.

5 y 6	**SOFOSBUVIR / LEDIPASVIR** **12 semanas:** Naive a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. **12 semanas + ribavirina:** Experiencia a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. Tx por 24 semanas en casos de intolerancia o contraindicación al uso de ribavirina.
	SOFOSBUVIR / VELPATASVIR **12 semanas:** Naive a tratamiento o experiencia a tratamiento, con o sin cirrosis compensada.
	SOFOSBUVIR / DACLATASVIR **12 semanas:** Naive a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. **12 semanas + ribavirina:** Experiencia a tratamiento, con o sin cirrosis compensada. Tx por 24 semanas en casos de intolerancia o contraindicación al uso de ribavirina.

****La dosis diaria de ribavirina debe basarse en el peso del paciente (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente)**

Existen además situaciones especiales que precisan de una evaluación individualizada, tal es el caso de sujetos con enfermedad hepática descompensada, e indicación para trasplante hepático, así como pacientes coinfectados por el VHB o VIH, sin olvidar las comorbilidades asociadas que complican aún más el abordaje terapéutico en estos casos. Cualquiera de estos escenarios implica variadas dificultades, que influyen en la selección del esquema óptimo con AAD, debido a sus efectos adversos aún desconocidos en el contexto de cirrosis hepática descompensada y la ERC avanzada, asimismo, por las posibles interacciones farmacológicas con los medicamentos dirigidos a otras patologías (4, 17).

Un escenario particularmente complicado, y hasta el momento tema de debate, es el carcinoma hepatocelular. La evidencia continúa siendo contradictoria, por un lado, múltiples metaanálisis han confirmado la asociación de RVS alcanzada con INF, y la reducción de la incidencia del CHC. Por otro lado, es aún incierto si la terapia con AAD aumenta el riesgo de hepatocarcinogénesis (4, 17). De igual forma, no se ha establecido si las altas tasas de RVS obtenidas mediante esquemas con AAD libres de INF reducen el riesgo de recurrencia del CHC posterior a la resección o terapia ablativa (4); incluso, algunos estudios han reportado incremento del riesgo de recaída del CHC con el inicio de la terapia antiviral. Sin embargo, debido al carácter retrospectivo de estos estudios, es probable que la terapia se haya iniciado en pacientes con recurrencia del cáncer, por lo que estos datos deben ser tomados con reserva. No obstante, en sujetos sometidos a resección o terapia ablativa del CHC, la recurrencia del cáncer debe excluirse con especial cuidado mediante la realización de tomografía computarizada o resonancia magnética, y determinación de niveles séricos de alfa-fetoproteína, durante un seguimiento de al menos seis meses, dando inicio a la terapia antiviral del VHC ulteriormente, si la recurrencia fue descartada (17). Debido a que datos recientes sugieren que la presencia de CHC activo en el momento del inicio de la terapia antiviral se asocia hasta con ocho veces mayor riesgo de fracaso del tratamiento para el VHC con AAD, comparado con aquellos sin CHC, esto independientemente de los predictores tradicionales de fracaso del tratamiento del VHC (como genotipo 3, experiencia a tratamiento, raza afroamericana y enfermedad hepática avanzada). La explicación biológica de la disminución de la tasa de RVS en pacientes con CHC activo no es del todo clara. Sin embargo, se ha sugerido que el CHC puede funcionar como un "santuario" para el VHC, donde las partículas virales pueden evadir la terapia con AAD. En cambio, la cantidad o tamaño tumoral presente no ha demostrado ser predictor del fracaso al tratamiento (18). A pesar de la disyuntiva actual de la información acerca del tema, por el momento, la opción aparentemente más factible y menos perjudicial radica en una estrecha vigilancia, al menos durante seis meses después del tratamiento del carcinoma hepatocelular, con posterior inicio del tratamiento contra VHC, en los casos con exclusión de recurrencia; esto a menos de que la terapia antiviral demuestre ser perjudicial en estudios futuros (4, 17). Este tema es especialmente complicado, y el abordaje de las distintas situaciones especiales sobrepasa los fines de este capítulo, sin embargo, resumimos las principales consideraciones del tema en la tabla 2 (4, 19).

Tabla 2. Situaciones especiales

Cirrosis hepática descompensada (Child Pugh B o C)	Esquemas con AAD libres de INF son la única opción de tratamiento (no utilizar inhibidores de proteasa).
	Px en espera de TH sin CHC, el tratamiento c/AAD puede ser previo al TH si MELD <18-20 puntos.
	Px en espera de TH sin CHC, el tratamiento c/AAD debe posponerse después del TH si MELD ≥18-20 puntos (si tiempo es >6 meses en lista de espera, puede tratarse el VHC previo al TH).
Pacientes post-TH	La infección recurrente por VHC debe ser tratada con esquemas de AAD libres de INF, generalmente iniciar después de 3 meses del TH.
Coinfección por VHB	Los esquemas de tratamiento p/VHC son los mismos que en no coinfectados. Precaución durante el tx VHC, ya que la infección por VHB puede reactivar su replicación.
	Px con hepatitis crónica o infección oculta por VHB , deben recibir tx con análogos de nucleosido / nucleótidos según las mismas directrices en no coinfectados.
Coinfección por VIH	Se pueden utilizar los mismos esquemas para el tx del VHC que en no coinfectados.
	Precaución con interacciones farmacológicas.
Enfermedad renal crónica	No se requiere ajuste de dosis en ERC leve a moderada (TFG≥30 ml/min/1.73 m^2).
	En cirrosis hepática compensada con ERC grave (TFG≥30 ml/min/1.73 m2), pueden utilizarse con seguridad y sin ajuste de dosis paritaprevir potenciado con ritonavir, ombitasvir ± dasabuvir o grazoprevir y elbasvir. Ajustar ribavirina (200 mg/día) si el nivel basal de hemoglobina es >10 g/dl.
	En cirrosis hepática descompensada con ERC grave o en HD, cuando no existen otras opciones de tx. sofosbuvir debe usarse con con precaución.

***Px: paciente, Tx: tratamiento, CHC: carcinoma hepatocelular, ERC: enfermedad renal crónica, TFG: tasa de filtrado glomerular, DH: hemodiálisis**

Al igual que los esquemas basados en INF, el objetivo del tratamiento con AAD consiste en la obtención de RVS, en específico alcanzando un nivel de ARN del VHC persistentemente indetectable mediante una prueba molecular con un límite inferior de detección de ≤15 UI/ml a las 12 o 24 semanas después del final de la terapia antiviral, dada su concordancia >99% como criterio de respuesta al tratamiento. El conseguir una RVS se ve asociado con un mínimo riesgo de recurrencia tardía del VHC (menor a 1%); de manera que aquellos casos con reaparición tardía del virus asiduamente son consecuencia de una infección de novo, ya que infortunadamente la eliminación del VHC no conduce al desarrollo de inmunidad protectora (2, 4, 20).

FALLA AL TRATAMIENTO CON AAD/RESISTENCIA VIRAL

A pesar de que el tratamiento con AAD alcanza respuestas virológicas hasta en 90-95% de los casos, se han reportado tasas de fracaso terapéutico de 10% a 15%, presentándose principalmente como recaída después del tratamiento y ocasionalmente como avance viral durante éste (21, 22). La amplia variabilidad genética que posee el VHC sugiere la existencia de RAV, que pueden estar presentes incluso previo al tratamiento con los nuevos esquemas libres de INF. La mayoría de los casos con falla a AAD se asocian con la presencia de estas RAV, que resultan de mutaciones producidas por sustituciones de aminoácidos en la proteína diana viral, que reducen la sensibilidad del virus a la acción de los AAD y, consecuentemente, limitan la eficacia de estos fármacos (21). La resistencia viral generalmente se asocia con un patrón de "escape" (23, 24). Sin embargo, la presencia de las RAV detectadas en pacientes naive a los AAD no parece afectar la tasa de RVS, por lo que actualmente no se recomienda realizar de forma rutinaria pruebas de resistencia basal en pacientes naive previo al inicio del tratamiento; por otro lado, las RAV generadas posterior al manejo con AAD podrían

ser determinantes en la falla virológica con tratamientos futuros, por lo que en sujetos que ya han experimentado fracaso terapéutico con AAD se sugiere determinar la existencia de RAV, con objeto de guiar la selección del esquema de retratamiento y prevenir su falla. Asimismo, la falla al tratamiento con AAD por lo general depende de otros factores, algunos de ellos relacionados de manera directa con el VHC, el tratamiento (barrera genética a la resistencia, falta de adherencia y corta duración) y otros propios al huésped (sexo masculino, presencia de cirrosis y falla previa a tratamiento) (15, 21, 22). No obstante, se han reportado casos donde el avance viral y la recurrencia ocurren en ausencia de RAV (25), sin embargo, la detección de RAV se ve modificada por la sensibilidad de la técnica de secuenciación utilizada, además de la baja capacidad de replicación de estas variantes o su rápida desaparición, todo esto puede explicar la falta de detección de RAV en muchos de los casos. Por tanto, el verdadero impacto de la presencia de RAV en el fracaso al tratamiento aún es incierto. No obstante, las actuales directrices para el tratamiento del VHC sugieren que los médicos que tienen fácil acceso a pruebas de resistencia confiables pueden usar estos resultados para guiar la toma de decisiones, analizando solamente la región NS5A, y considerando como clínicamente significativas sólo las RAV presentes en >15% de las secuencias generadas (4, 21, 26).

Actualmente, muy poco se sabe sobre la respuesta al retratamiento de pacientes que fracasaron a un esquema libre de interferón; esto debido a que sólo unos cuantos estudios que incluyeron un número limitado de pacientes respaldan las vigentes recomendaciones de retratamiento. Adicionalmente, el valor de las pruebas de resistencia al VHC previas al retratamiento es impreciso (4, 27). No obstante, el desarrollo de RAS en sujetos expuestos tanto a un IP, inhibidores de NS5A o el INN de la polimerasa del VHC dasabuvir, restringe de manera importante las opciones de retratamiento. Esto se vuelve particularmente complicado con los virus que desarrollan resistencia a inhibidores de NS5A, ya que éstos continúan siendo dominantes durante muchos años, quizás para siempre. Por otro lado, el desarrollo de RAS clínicamente significativas a sofosbuvir es excepcional. Por tanto, las actuales directrices de manejo apoyan la inclusión de sofosbuvir en los esquemas de retratamiento, estableciendo que pacientes que fracasaron a un esquema con ADD deben ser tratados con un nuevo esquema libre de INF, que incluya un fármaco con alta barrera a la resistencia (actualmente, sofosbuvir), combinado con uno a tres fármacos más, con diferente mecanismo de acción, idealmente sin resistencia cruzada con los medicamentos administrados de manera previa. De tal forma que, hasta el momento, podemos concluir que los esquemas de retratamiento deben ser guiados por el conocimiento de los fármacos administrados con anterioridad, o si se realizan pruebas de resistencia, datos preliminares sugieren que el retratamiento puede optimizarse según las RAS existentes (4, 27, 28). No obstante, la investigación acerca del tema no se detiene, múltiples estudios se encuentran en proceso, algunos enfocados en los fármacos actualmente disponibles, así como en el desarrollo de nuevas moléculas con mejores perfiles farmacológicos, esperando en un futuro próximo amplíen y esclarezcan los aspectos que aún ensombrecen dicho tema.

REFERENCIAS

1. Bialek, S. R, Terrault, N. A. The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. Clin Liver Dis 2006;10:697-715.
2. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. Pharmacol Ther. 2018;183:118-126.
3. European Association for the Study of the Liver. Response to the Cochrane systematic review on DAA-based treatment of chronic hepatitis C. J Hepatol 2017;67:663-664.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66:153-194.
5. Szabo E, Lotz G, Paska C et al. Viral hepatitis: New data on hepatitis C infection. Pathol Oncol Res 2003;9:215-21.
6. Halliday J, Klenerman P, Barnes E. Vaccination for hepatitis C virus: Closing in on an evasive target. Expert Rev Vaccines 2011;10:659-72.
7. Chun-Hao Chen, Ming-Lung Yu. Evolution of interferon-based therapy for chronic hepatitis C. Hepat Res Treat 2010;2010:140953.
8. Andrew J. M. The Rapid Evolution of treatment strategies for hepatitis C. Am J Gastroenterol 2014; 109:628-635.

9. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. Gastroenterology 2016;151:70-86.
10. HYPERLINK"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=H%C3%A9zode%20C%5BAuthor%5D&cauthor = true&cauthor_uid = 23669289" Hézode C, HYPERLINK "https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term =Fontaine%20H%5BAuthor%5D&cauthor =true&cauthor_uid=23669289"Fontaine H, HYPERLINK" https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term = Dorival% 20C% 5BAuthor% 5D&cauthr=true&cauthor_uid=23669289" Dorival C et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. J Hepatol 2013;59:434-41.
11. HYPERLINK"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=G%C3%B6tte%20M%5BAuthor%D&cauthor = true&cauthor_uid = 27147491"Götte M, HYPERLINK "https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term = Feld%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor = true&cauthor_uid = 27147491"Feld JJ. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: Structural and mechanistic insights. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147491" \o "Nature reviews. Gastroenterology & hepatology." Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:338-51.
12. Jacobson Ira M. The HCV Treatment revolution continues: Resistance considerations, pangenotypic efficacy, and advances in challenging populations. Gastroenterol Hepatol 2016;12 (10 Suppl 4): 1-11.
13. Asociación Mexicana de Hepatología. Consenso mexicano para el tratamiento de la Hepatitis C 2016. [monografía en Internet]. México: AMH 2016 [citado el 27 de febrero del 2018]. Disponible en: HYPERLINK "http://www.hepatologia.org.mx/consensos.html" http://www.hepatologia.org.mx/consensos.html
14. Hayashi N, Hiramatsu N, Oze T. Interferon therapy and new antiviral drugs for chronic C. Japan Med Assoc J 2010;53:229-235.
15. European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol 2015;63:199-236.
16. EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24818984" \o "Journal of hepatology."J Hepatol 2014;61:373-95.
17. Polish Group of Experts for HCV, Halota W, Flisiak R et al. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5497480/"Clin Exp Hepatol 2017;3(2):47-55.
18. HYPERLINK"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prenner%20SB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28161470"Prenne SB, HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/?term=VanWagner%20LB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28161470" VanWagner LB, HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Flamm%20SL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28161470" Flamm SL et al. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28161470" \o "Journal of hepatology."J Hepatol 2017;66:1173-1181.
19. Pedraza FE, Ladino Avellaneda MA, Roth D. Treating hepatitis C viral infection in patients with chronic kidney disease: When and how. Clin Liver Dis 2017;9:55-59.
20. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martinot-Peignoux%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20069649"Martinot-Peignoux M, HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stern%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20069649 "Stern C, HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maylin%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20069649" Maylin S et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. Hepatology 2010;51:1122-1126.
21. HYPERLINK"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jim%26%23x000e9%3Bnez-P%26%23x000e9 %3Brez %20M%5BAuthor %5D&cauthor=true &cauthor_uid = 27547001 "Jiménez-Pérez M, HYPERLINK"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gonz%26%23x000e1%3Blez-Grande%20R%5BAuthor%5D&cauthor =true&cauthor_uid=27547001 "González-Grande R, HYPERLINK"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Espa%26%23x000f1%3Ba%20Contreras%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27547001" España-Contreras P, Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals: The role of resistance. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4970473/"World J Gastroenterol 2016; 22(29):6573-6581.

22. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct antiviral agent failures. J Hepatol 2015;63:1511-1522.
23. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM et al. Safety and efficacy of sofosbuvir (SOF) in combination with simeprevir (SIM) ribavirin (RBV) in patients with genotype 1: Interim results of a prospective, observational study. [Abstract 955] 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Nov 7-11, 2014; Boston, MA. Hepatology 2014; 60 Suppl 1: S660.
24. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. Hepatology 2011;53:1742-51.
25. HYPERLINK"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wyles%20DL%5BAuthor%5D&cauthor=true & cauthor_uid =24501005 "Wyles DL, HYPERLINK "https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodriguez-Torres%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24501005" Rodriguez-Torres M, HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lawitz%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24501005" Lawitz E et al. All-oral combination of ledipasvir, vedroprevir, tegobuvir, and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 HCV infection. Hepatology 2014;60:56-64.
26. Lontok E, Harrington P, Howe A, Kieffer T et al. Hepatitis C virus drug resistance–associated substitutions: State of the art summary. Hepatology 2015;62:1623-1632.
27. Milazzo L, Magni C, Niero F et al. Retreatment of chronic hepatitis C virus infection after unsuccessful therapy with all-oral direct-acting antiviral regimens: A real-life experience. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28877086" \o "European journal of gastroenterology & hepatology."Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29:1231-1234.
28. Vermehren J, Susser S, Dietz J et al. Retreatment of Patients who failed DAA-combination therapies: Real-world experience from a large hepatitis C resistance database. J Hepatol 2016;64:S188.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los blancos terapéuticos de los AAD?
   a. Proteínas estructurales
   b. Proteínas no estructurales
   c. ADN polimerasa
   d. Proteínas nucleares
   e. Proteínas E1 y E2

2. ¿Qué tipo de AAD deben evitarse en el tratamiento de un paciente con cirrosis hepática por VHC G1a, con Child Pugh C?
   a. Sofosbuvir
   b. Grazoprevir
   c. Velpatasvir
   d. Dasabuvir
   e. Ledipasvir

3. ¿Cuál es el esquema óptimo de tratamiento en un paciente con cirrosis hepática compensada por VHC G1b con ERC grave?
   a. Grazoprevir/elbasvir por 12 semanas
   b. Sofosbuvir/ledipasvir por 12 semanas + ribavirina
   c. Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas
   d. Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas

4. ¿Cuál es el riesgo de recurrencia tardía del VHC después de obtener RVS con AAD?
   a. 10%
   b. 30%
   c. <1%
   d. No se ha determinado
   e. Varia según el esquema de AAD

Estado actual de las hepatitis autoinmunes

Dr. José Luis Vega Fonseca [1], Dra. Yolanda González Jasso [2] ,
Dra. Brenda Guadalupe Cortez Flores [2]

Clínica de Hígado[1] y Departamento Medicina Interna[2]
Hospital General ISSSTE
San Luis Potosí, San Luis Potosí

PUNTOS CLAVE

- La hepatitis autoinmune (HAI) forma parte de las enfermedades hepáticas autoinmunes y se caracteriza por una respuesta inmune anómala, en donde el daño predominantemente es hepatocelular y progresivo.
- Se distinguen dos tipos de HAI, la HAI tipo 1 (80%) y la HAI tipo 2 (20%), esto con base en características bioquímicas y genéticas.
- Para su diagnóstico, el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune estableció un sistema de puntuación simplificado, el cual toma en cuenta cuatro parámetros: presencia y título de anticuerpos, concentración sérica de IgG, hallazgos histológicos y ausencia de marcadores virales.
- El tratamiento clásico de la HAI es la terapia inmunosupresora, ya que prolonga la sobrevida, mejorando la función hepática y disminuyendo la sintomatología.
- Los síndromes de sobreposición hacen referencia a dos enfermedades hepáticas autoinmunes en un mismo paciente, hasta el momento no se sabe si son entidades separadas o forman parte de las enfermedades clásicas, por lo que hacen falta criterios estandarizados para su diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas autoinmunes (EHAI) se clasifican en dos grupos dependiendo del tipo celular afectado por el sistema inmunológico, siendo el hepatocito la célula diana en la hepatitis autoinmune y el colangiocito en el grupo de las colangiopatías, entre las que se encuentran la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP) (1).

La hepatitis autoinmune (HAI) es relativamente infrecuente y muy heterogénea, en ella se presenta una inflamación crónica del hígado debido a una pérdida de tolerancia en contra de los hepatocitos y se caracteriza por la presencia de hipergamaglobulinemia, anticuerpos circulantes, una histología hepática característica y una asociación con el antígeno leucocitario humano (HLA) DR3 o DR4. Con base en lo anterior, se distinguen la HAI tipo 1 (80%) y la HAI tipo 2 (20%). En la mayoría de los casos, existe una respuesta favorable al tratamiento; sin embargo, de no recibir tratamiento suele conducir a cirrosis, falla hepática y la muerte (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos sobre la HAI son escasos y muchos de ellos fueron recolectados antes de la introducción del sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA) para el diagnóstico de esta entidad, lo que implica una falta de estandarización en éste y, por tanto, una estimación a la baja en la incidencia y prevalencia de esta enfermedad (1).

La HAI puede presentarse en todas las edades y razas, siendo más frecuente en mujeres, en una relación 4:1. En México, no hay información suficiente para establecer estadísticas claras. En Estados Unidos se tiene una incidencia de 0.5/100,000 casos; en Dinamarca, de 1.68/100,000 casos; y Noruega, de 1.9/100,000 casos, con una prevalencia estimada en estos últimos de 24/100,000 casos. Esta enfermedad se caracteriza por un patrón de edad bimodal, con un primer pico en niños y adolescentes y un

segundo pico entre la cuarta y la sexta década de la vida, en mujeres especialmente después de la menopausia, aunque recientemente ha incremento la incidencia en mayores de 65 años (3-6).

PATOGÉNESIS

Continúa siendo desconocida la patogénesis exacta de esta enfermedad. No obstante, una de las principales teorías propuestas establece que el mimetismo molecular entre el huésped y algunos antígenos virales o de fármacos puede activar la cascada inmunológica que lesiona a los hepatocitos en pacientes predispuestos genéticamente. Por ejemplo, la monooxigenasa del citocromo CYP2D6 comparte cierta homología con algunos epítopes de los virus de hepatitis C, del herpes simple y citomegalovirus, lo que ocasiona una reacción cruzada por parte de los autoanticuerpos LKM1. De igual modo, las infecciones virales podrían ser desencadenantes inespecíficos que conducen a la activación y proliferación de células T, favoreciendo así un ambiente proinflamatorio. Por otro lado, los metabolitos de algunos fármacos (nitrofurantoina, minociclina y fluoroquinolonas) se pueden unir a proteínas del citocromo P450 y ser reconocidos como neoantígenos, desencadenando así la respuesta inmunológica (1, 2, 5).

Es conocido que los linfocitos T cooperadores o linfocitos Th desempeñan un papel fundamental en las enfermedades autoinmunes, en las que se puede observar un desbalance numérico y/o funcional entre los distintos tipos de linfocitos. Se sabe que la HAI se asocia con un aumento de la respuesta Th1 (proinflamatoria) y con una disminución en el número de células T reguladoras (Treg), encargadas de regular la respuesta autoinmune y mantener la tolerancia a los autoantígenos. Asimismo, recientemente se ha identificado que las células Th17 tienen un papel fundamental en la patogénesis, al inducir a los fibroblastos, células endoteliales y epiteliales a producir interleucinas inflamatorias, principalmente IL-6, que median la inflamación y destrucción de los hepatocitos. Es por ello que restaurar el balance entre las células Th17 y las Treg supone un desafío terapéutico para el futuro (7).

En cuanto a la susceptibilidad genética, los genes asociados no siguen un patrón mendeliano y se encuentran en el locus 6p en la región correspondiente al HLA clase II, específicamente en las variantes alélicas DRB1. En norteamericanos e individuos del norte de Europa con HAI tipo I predominan los alelos DRB1*0301 y DRB1*0401, mientras que, en Japón, Argentina y México, DRB1*0405 y DRB1*0404 son los que confieren mayor susceptibilidad. El alelo DRB1*04 se asocia a niveles altos de IgG y suele estar presente en pacientes mayores de 60 años. En la HAI tipo 2 los alelos asociados son DRB1*07 y DRB1*03, este último implicado en pacientes con falla al tratamiento y, por tanto, con peor pronóstico (1, 6).

CUADRO CLÍNICO

Debido a su amplia presentación clínica y al curso de la enfermedad, con periodos de aumento o decremento de la actividad hepática, las manifestaciones pueden ser variables. De estar presentes, los síntomas son inespecíficos y la exploración física puede ser normal o evidenciar signos típicos de la enfermedad hepática crónica (hepatomegalia, esplenomegalia, eritema palmar y telangiectasias).

Aproximadamente un tercio de los pacientes tiene una presentación aguda, rara vez fulminante (más frecuente en HAI tipo 2), que ocurre en dos escenarios clínicos. El primero como una agudización de un cuadro crónico mal diagnosticado o no diagnosticado y el segundo como una hepatitis aguda en ausencia de un cuadro crónico previo (3, 8). Los niños y adultos jóvenes suelen debutar con una forma aguda de la enfermedad, simulando una hepatitis viral con ictericia y elevación de las transaminasas (1, 8). Otro tercio de los pacientes tiene un curso crónico e insidioso, con síntomas inespecíficos como fatiga, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, artralgias (principalmente de articulaciones pequeñas), amenorrea, erupciones cutáneas y fiebre de larga evolución. El último tercio de pacientes suele estar asintomático y se hace el diagnóstico de manera incidental. Es en este grupo en el que hay mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes extrahepáticas, siendo la más frecuente la tiroiditis de Hashimoto, aunque también se ha asociado a la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, vitiligo, uveítis, anemia hemolítica, trombocitopenia inmune primaria, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celiaca y colitis ulcerativa (2, 8, 9).

Las complicaciones de la HAI son las mismas que las de cualquier patología hepática crónica, por lo que se puede observar la presencia de ascitis, várices esofágicas, gastropatía hipertensiva, encefalopatía, citopenia, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). La incidencia del CHC en la HAI es menor que en pacientes con hepatitis B o C y esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica (10).

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de HAI puede ser complicado, ya que los síntomas suelen ser precedidos por una etapa subclínica o puede haber largos periodos asintomáticos después del cuadro inicial, es por ello que requiere de una alta sospecha, la exclusión de otros padecimientos hepáticos y la presencia de características sugestivas de esta enfermedad en los estudios de laboratorio e histopatología.

Estudios de laboratorio. El perfil bioquímico más frecuente en pacientes con HAI es aquel en el que las transaminasas se encuentran elevadas, mientras que la concentración total de bilirrubina y las enzimas colestásicas (fosfatasa alcalina [FA] y gamma glutamil transpeptidasa [GGT]) son normales o presentan una elevación moderada. Se ha demostrado que el incremento de la GGT es predictor de una respuesta desfavorable al tratamiento y que los valores de las transaminasas no se correlacionan con la severidad de la enfermedad, ya que la normalización de estas enzimas puede ocurrir a pesar de una actividad inflamatoria persistente a nivel histológico (2).

Por otro lado, los niveles de γ-globulina o IgG se encuentran elevados en aproximadamente 85% de los pacientes con HAI. Sin embargo, esta prevalencia tiende a disminuir a 75%-61% en los casos agudos, en contraste con los niveles de IgA e IgM que suelen ser normales y de elevarse sugieren una enfermedad distinta, como esteatohepatitis alcohólica o CBP, respectivamente (2).

Los anticuerpos, por otra parte, a pesar de no ser patognomónicos, son un hallazgo importante para el diagnóstico de HAI. Los siguientes son los anticuerpos más representativos de esta enfermedad:

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son los marcadores tradicionales de la HAI tipo 1, están presentes en 67% de los casos. Se encuentran positivos de forma única en 13% y en combinación con los AML en 54% (11). Su patrón de fluorescencia suele ser homogéneo usando células Hep2, sin embargo, no es específico y carece de importancia clínica y pronóstica (2, 11).

- Los anticuerpos antimúsculo liso (AML) también son característicos de la HAI tipo 1, siendo más específicos que los ANA y encontrándose como único marcador positivo en 33% de estos pacientes (11). Dichos anticuerpos son heterogéneos y se distinguen tres tipos según el elemento del citoesqueleto con el que reaccionan: actina, tubulina y filamentos intermedios. Los anticuerpos antiactina (AAA) son los más específicos para HAI tipo 1 y se asocian con el serotipo DR3, confiriendo un peor pronóstico. Un título ≥ 1:320 de AML casi siempre refleja la presencia de AAA (12).
- Los anticuerpos micrososmales de hígado y riñón tipo 1 (anti-LKM1) son los marcadores serológicos de la HAI tipo 2, por lo que suelen observarse en ausencia de ANA y AML. Reaccionan principalmente contra antígenos recombinantes del citocromo P4502D6 (CYP2D6). Las secuencias homólogas del CYP2D6 y algunas proteínas del VHC son la base para que estos anticuerpos también puedan ser positivos en la infección por virus C (11). Los anticuerpos LKM-3 ocasionalmente son positivos en la HAI tipo 2; sin embargo, son característicos de la infección crónica por el virus de la hepatitis D. La presencia de los anti-LKM-2 sólo se ha visto documentada en hepatitis inducida por fármacos (13).
- Los anticuerpos anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1) suelen ser positivos junto con los anti-LKM1 en los pacientes con HAI tipo 2, y están dirigidos contra la ciclodeaminasa formiminotransferasa (FTDC), una enzima metabólica del hígado (2).
- Los anticuerpos contra el antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas (anti-SLA/LP) son altamente específicos, pueden ser positivos en ambos tipos, aunque son más frecuentes en la HAI tipo 1. En ocasiones, son el único marcador positivo, por lo que tienen gran utilidad en aquellos pacientes en los que se tiene una alta sospecha y que son seronegativos para los anticuerpos convencionales. Su prevalencia es de 30% del total de los pacientes con HAI (2). Los anti-SLA/LP suelen ser positivos en pacientes con serotipo DR3 y negativos para DR4, asociándose a un pronóstico desfavorable y a un mayor número de recaídas (14).
- Los anticuerpos antimitocondriales (AAM), característicos de la CBP, también pueden ser positivos hasta en 5% de los pacientes con HAI en ausencia de patología biliar, pero suelen encontrarse en presencia de otros anticuerpos y no de manera aislada (15).
- Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (pANCA), los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-ADN) y los anticuerpos contra el receptor de asialoglucoproteína (ASGPR) en ocasiones también pueden estar presentes en pacientes con HAI. Sin embargo, al ser poco frecuentes y no ser es-

pecíficos de esta enfermedad, no se utilizan de rutina (11).

La inmunofluorescencia es la técnica de elección para su detección, a excepción de los anticuerpos anti SLA/LP que son medidos por el método de ELISA. Para los ANA y los AML, los títulos ≥ 1:40 y ≥ 1:20 son significativos en adultos y niños, respectivamente; para los anti-LKM1, los títulos de 1:10 son sugestivos de HAI (2).

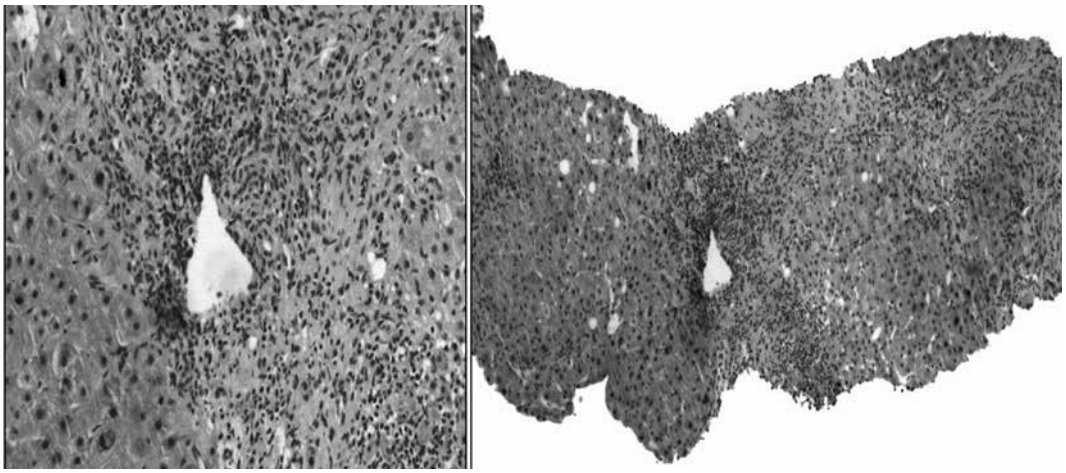
Clasificación. La clasificación de esta entidad fue realizada con base en la distinción de los anticuerpos presentes en cada paciente, estableciendo dos tipos de HAI. Con el tiempo, se observó que existen otras características distintivas, además de las serológicas, en estos dos subgrupos (véase tabla 1); no obstante que estas diferencias estén presentes, el manejo terapéutico es el mismo en ambos casos (2).

Tabla 1. Diferencias entre ambos tipos de HAI

VARIABLE	HA TIPO 1	HA TIPO 2
Incidencia	80%	20%
Anticuerpos	ANA, AML, AAA, anti-SLA/LP, Panca	Anti-LC1, anti-LKM1, anti-SLA/LP
Edad de presentación	Todos los grupos de edad	Principalmente en niños y adultos jóvenes
Género de los pacientes	75% de los casos corresponden a mujeres	95% de los casos corresponden a mujeres
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	Frecuente	Frecuente Es la única asociada al síndrome de poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis mucocutánea-distrofia ectodérmica
Presentación clínica	Variable	Generalmente severa
Falla en el tratamiento	Infrecuente	Frecuente
Recaídas	Variable	Frecuente

Histología. La biopsia hepática es necesaria para integrar el diagnóstico de HAI y siempre que no existan contraindicaciones debe ser realizada antes de iniciar el tratamiento. Los hallazgos típicos son la hepatitis de interfase, con un infiltrado denso de células plasmáticas en el espacio portal, principalmente linfocitos, la formación de rosetas hepática, la emperipolesis y la necrosis periportal. A pesar de ellos, ninguno es patognomónico (véase figura 1). De manera poco frecuente, también se observa la hepatitis panlobular y la necrosis masiva pericentral, que ocurre principalmente en casos agudos (2). Asimismo, puede existir hepatitis lobular, pero sólo es indicativa de HAI en ausencia de depósitos de cobre o inflamación biliar (11). A pesar del creciente interés en las técnicas no invasivas para evaluar el grado de fibrosis e inflamación, como es el caso del Fibroscan, no se cuenta con datos o estudios suficientes que respalden su uso como sustituto de la biopsia hepática (2).

Figura 1. Imágenes correspondientes a los hallazgos histológicos de la hepatitisatoinmune



Sistema de puntuación y recomendaciones para el diagnóstico de HAI. Los criterios clásicos para el diagnóstico de HAI, formulados en 1999, son complejos y poco aplicables en la práctica clínica diaria, por lo que el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune propuso en 2008 un sistema de puntuación simplificado, el cual toma en cuenta cuatro parámetros: presencia y título de anticuerpos, concentración sérica de IgG, hallazgos histológicos y ausencia de marcadores virales (véase tabla 2).

Este sistema tiene una menor sensibilidad (95% vs. 100%), pero mayor especificidad (90% vs 73%) en comparación con los criterios clásicos. Es empleado a nivel mundial y es útil para descartar otras enfermedades hepáticas o inmunológicas; sin embargo, tiene la desventaja de excluir los casos atípicos, por lo que no representa un estándar de oro para el diagnóstico y siempre debe ser considerado con base en el juicio clínico (2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos simplificados de la HAI

Parámetro/ Hallazgo	0 PUNTOS	1 PUNTO	2 PUNTOS
ANA o AML	Negativo	≥1:40	≥1:80
Anti-LKM	Negativo	–	≥1:40
Anti SLA/LP	Negativo	–	Cualquier título
IgG o y-globulina	Normal	> normal	>1.5 veces al valor normal
Hallazgos histólogicos	–	Compatibles con HAI	Típicos de HAI
Perfil viral de hepatitis	Positivo	–	Negativo

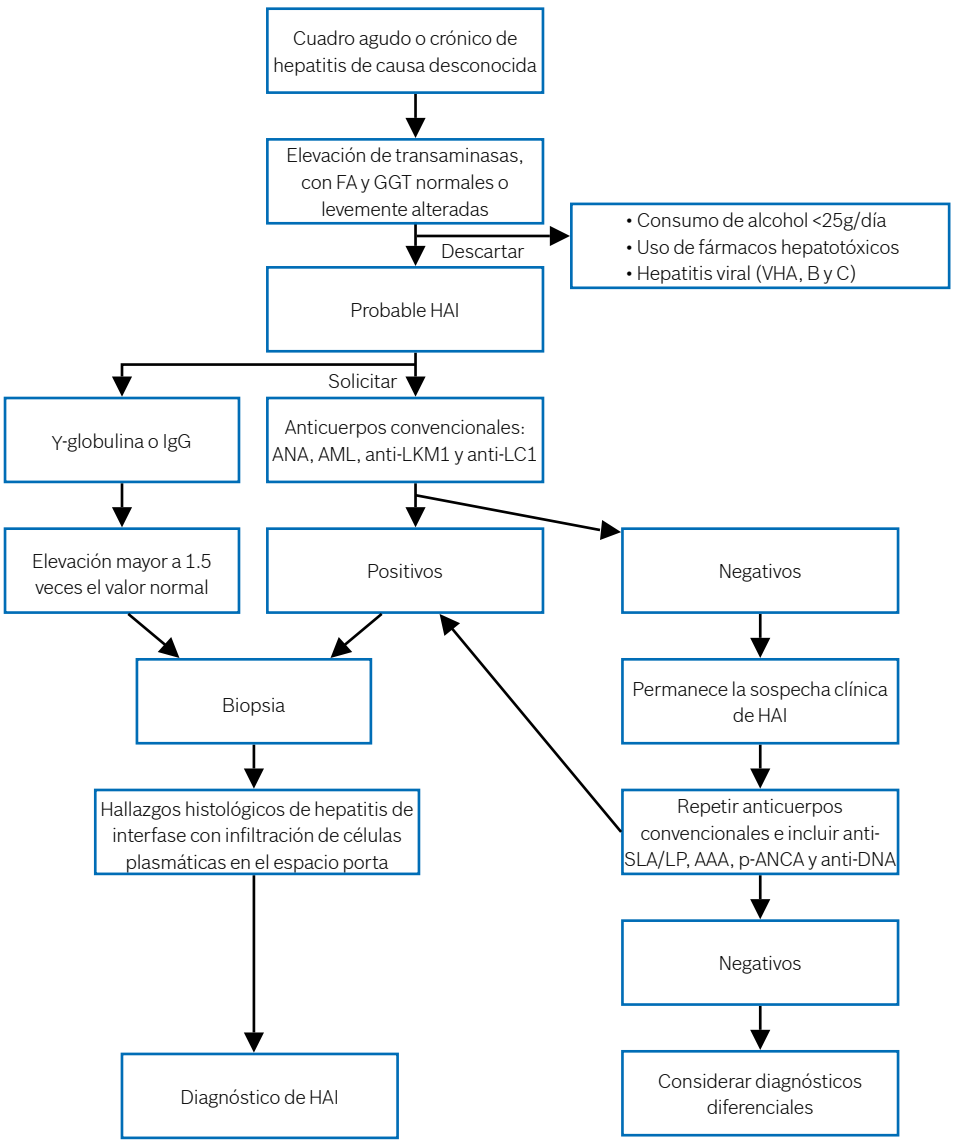
≥6 puntos: HAI probable >7 puntos: HAI definitiva

• Hallazgos histológicos compatibles: hepatitis crónica con infiltración linfocitaria sin la presencia de los hallazgos típicos
• Hallazgos histológicos típicos: hepatitis de interfase, infiltración linfocitaria en el espacio porta, emperipolesis y formación de rosetas hepáticas

Por otra parte, la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD) propone las siguientes consideraciones diagnósticas (15):

- Ante hallazgos clínicos, de laboratorio o histológicos que sugieran HAI, deben descartarse simultáneamente otras causas de hepatitis crónica (viral, hereditaria, metabólica, colestásica y farmacológica).
- En los casos atípicos o con pocos hallazgos característicos de la HAI es preferible emplear los criterios clásicos de 1999.
- En pacientes seronegativos para los anticuerpos convencionales, en quienes se sospeche HAI, deberá solicitarse otro tipo de marcadores, como los anti-SLA/LP, pANCA, LKM3 o anti-ADN.
- La medición para los anticuerpos anti-LKM1 debería solicitarse de rutina para evitar el sobrediagnóstico de HAI tipo 2.
- En la figura 2 se presenta un algoritmo diagnóstico para los pacientes en los que se sospeche hepatitis autoinmune.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico para HAI



Diagnósticos diferenciales. La HAI es potencialmente tratable, por lo que resulta imprescindible un diagnóstico adecuado. Del mismo modo, un diagnóstico erróneo puede exponer a complicaciones innecesarias del tratamiento. Por consiguiente, se debe distinguir de ciertas enfermedades: CBP, CEP, síndromes de sobreposición, IgG4 asociada a colangitis, VHB y VHC, colangiopatía por VIH, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, enfermedad hepática por fármacos, hepatitis granulomatosa, hemocromatosis, deficiencia de alfa-1 antitripsina y enfermedad de Wilson (2).

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es prevenir la progresión del daño hepático y obtener una remisión completa, definida como niveles normales de transaminasas y de IgG, así como una biopsia con un índice hepático (IAH) <4/18.

Está indicado el tratamiento en pacientes sintomáticos, con cirrosis o con enfermedad activa (IAH ≥ 4/18). En niños, independientemente de los síntomas o de la histología, siempre se inicia el tratamiento, ya que la enfermedad suele ser más agresiva (hasta 50% presenta cirrosis al momento del diagnóstico). Por otro lado, el tratar pacientes asintomáticos o con enfermedad leve es controversial, así que se individualiza cada caso según edad, comorbilidades y preferencias del paciente. En caso de no dar tratamiento, se monitorizan por lo menos cada 3 meses las transaminasas y niveles de IgG, y de existir algún incremento, requiere nueva biopsia hepática (15).

El tratamiento clásico de la HAI es la terapia inmunosupresora, ya que mejora la función hepática, los síntomas, y prolonga la supervivencia. La prednisona y la azatioprina se usan en combinación por tener una supervivencia similar y una menor incidencia de efectos adversos (joroba de búfalo, facies característica del efecto esteroideo, diabetes mellitus, hipertensión, psicosis, catarata, osteoporosis y colapso vertebral) en comparación con el uso solo de esteroides (2).

La dosis inicial de prednisona es de 0.5-1mg/kg/día en adultos y de 1-2 mg/kg/día en niños (máximo 30-60 mg/día), y se ajustará hasta lograr la remisión con la menor dosis posible de esteroide, idealmente 10-5 mg/día. Se agrega azatioprina 2 semanas después de iniciar los esteroides, con la finalidad de evitar una confusión diagnóstica ante la posible hepatotoxicidad por azatioprina. La dosis inicial es de 50 mg/día y se incrementa según la toxicidad y la respuesta en el paciente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 1-2 mg/kg/día (2, 15). Como alternativa, en los pacientes con efectos adversos se puede hacer el cambio de prednisona por budesonida (9 mg/día) o aumentar la dosis de azatioprina a 2 mg/kg/día para usarla sola en la fase de mantenimiento, ya que ambas opciones han demostrado disminuir la incidencia de efectos adversos (15). En casos agudos y/o falla hepática, el tratamiento es con corticoesteroides intravenosos (dosis >1mg/kg), si en 7 días no hay mejoría en el MELD, UKELD o la concentración total de bilirrubinas, se considerará el trasplante hepático. Si bien no hay evidencia para recomendar una duración óptima de los esquemas de tratamiento, lo ideal es continuarlo hasta alcanzar la remisión histológica, que ocurre después de la bioquímica. En pacientes que permanecen en remisión bioquímica por 24 meses, se debe considerar una biopsia para valorar la suspensión del tratamiento (2).

Las recaídas son frecuentes (hasta 50-90% de los pacientes) después de retirar el tratamiento, principalmente en los primeros 12 meses. El tratamiento de éstas es el mismo que el del cuadro inicial, pero una vez obtenida la remisión clínica y bioquímica, la dosis de prednisona se irá disminuyendo hasta suspenderla, y la azatioprina será el fármaco de mantenimiento a una dosis de 2 mg/Kg/día (2).

Es muy pequeño el porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento (10-15%), así pues, antes de modificar el tratamiento, se debe evaluar la adherencia del paciente y/o reconsiderar el diagnóstico. La falla al tratamiento se define como una falta en la reducción de las transaminasas a más de 25% de su valor inicial en un periodo de dos semanas, condicionando en ocasiones el no poder alcanzar la remisión, por tanto, la meta en estos pacientes será evitar que las transaminasas se encuentren por encima de tres veces su valor normal, para ello se puede considerar aumentar la dosis de los medicamentos (prednisona 60 mg/día y azatioprina 2 mg/kg/día) o cambiar a medicamentos de segunda línea. Se han usado como alternativas el mofetil micofenolato o los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) en pacientes refractarios al tratamiento o con efectos adversos severos con los fármacos convencionales; sin embargo, no hay estudios suficientes para hacer recomendaciones estandarizadas sobre ellos (2).

PRONÓSTICO

La evolución natural de la enfermedad conduce a cirrosis y falla hepática, y de no recibir tratamiento, tiene una mortalidad de 40% a los 6 meses del diag-

nóstico. La elevación persistente de transaminasas predice recaídas, actividad en la biopsia hepática, progresión a cirrosis y mal pronóstico. Los pacientes con enfermedad severa desarrollan cirrosis en 40%, y de éstos, 54% desarrollará várices esofágicas a los 2 años, con un riesgo de mortalidad por hemorragia de 10-15%. De ahí la importancia del diagnóstico acertado y oportuno, ya que el tratamiento adecuado confiere un buen pronóstico y una sobrevida a los 10 años de 98% (1).

SÍNDROMES DE SOBREPOSICIÓN

Los síndromes de sobreposición hacen referencia a dos enfermedades hepáticas autoinmunes en un mismo paciente, estando presentes tanto las características de colestasis, de la CBP o CEP, como las de la HAI, dichas características pueden presentarse de forma simultánea o consecutiva, por lo que existe controversia sobre si son entidades distintas o variantes de las primarias (16).

A diferencia de las enfermedades hepáticas autoinmunes como entidades aisladas, los síndromes de sobreposición carecen de criterios diagnósticos específicos, por lo que se recomienda definir independientemente cada una de las hepatopatías autoinmunes primarias acorde a los criterios ya validados por las diferentes asociaciones y grupos internacionales (IAIHG, AASLD, EASL).

- La HAI puede presentarse con 3 fenotipos colestásicos (16):
- La HAI/CBP se caracteriza por presencia de AMA e histológicamente por hepatitis de interfase y colangitis destructiva, con una colangiografía normal.
- El binomio HAI/CEP no presenta AMA e histológicamente hay presencia de ductopenia, colangitis fibroobliterante, edema portal y fibrosis; en la colangiografía se observa estenosis y dilataciones (patrón arrosariado).
- En la sobreposición de HAI/síndrome colestásico la colangiografía es normal, no hay presencia de AMA, y microscópicamente destaca la colangitis destructiva y/o pérdida de los conductos biliares.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, la HAI clásica tiende a tener valores más elevados de transaminasas en comparación con la HAI/CBP y la HAI/CEP, y la HAI/CEP valores mayores de FA que la HAI clásica (16).

No existe un consenso generalizado sobre el tratamiento, éste debe ser individualizado y se basa en estudios retrospectivos que son extrapolados de la experiencia obtenida en pacientes con las enfermedades clásicas (16).

REFERENCIAS

1. Francque S, Vonghia L, Ramon A, Michielsen P. Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis. Hepat Med 2012;4:1-10.
2. Lohse AW, Chazouillers O, Dalekos G et al. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: Autoinmune hepatitis. J Hepatol 2015;63:971-1004.
3. Van Gerven NM, de Boer YS, Mulder CJ, van Nieuwkerk CM, Bouma G. Autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2016;22:4651-61.
4. Gronbaeck L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoinmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. J Hepatol 2014;60:612-17.
5. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK et al. Autoinmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. World J Gastroenterol 2015;21:60-83.
6. Marín ER, Marín NM. Hepatitis autoimmune. En: González MS, Sánchez JF, editores. Hepatología de la ciencia básica a la aplicación clínica. México D.F: Asociación Mexicana de Hepatología: 2013, pp. 73-76.
7. Zhao L, Tang Y, You Z et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. PLoS One 2011;6(4):e18909.
8. Lalanne C, Muratori P, Lenzi M et al. Asymptomatic onset of autoinmune hepatitis does not mean better prognosis. J Autoinmune Disord 2016;2:1-4.
9. Krawitt EL. Autoinmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354(1):54-66.
10. Sonavane A, Amarapurkar D. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: The Indian experience. Indian J Gastroenterol 2015;34:56-57.
11. Lizardi J, Uribe M. Hepatitis autoinmunitaria. En: Uribe M, Méndez N, editores. Conceptos actuales en hepatología. México D.F: Masson Doyma México; 2003, pp. 303-11.

12. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M et al. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology 1996;24(5):1068-73.
13. Philipp T, Durazzo M, Trautwein C et al. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. Lancet 1994;344:578-81.
14. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 2002;97:413-9.
15. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51:2193-213.
16. Aguilar O, Velasco JA, Torre A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. Revista de Gastroenterología de México 2015;80:150-9.

AUTOEVALUACIÓN

1. Respecto a los anticuerpos relacionados con la HAI, lo siguiente es falso:
   a. Los anticuerpos antimúsculo liso (AML) son característicos de la HAI tipo 1
   b. Los anticuerpos antimitocondriales (AAM) son característicos de la HAI tipo 1
   c. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes hasta en 67% de los casos de HAI tipo 1
   d. Los anticuerpos contra el antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas (anti-SLA/LP) son más frecuentes en la HAI tipo 1
   e. Los anticuerpos micrososmales de hígado y riñón tipo 1 (anti-LKM1) son los marcadores serológicos de la HAI tipo 2

2. Señale la opción que corresponde a los síndromes de sobreposición:
   a. HAI/CPB, HAI/CEP, HAI/síndrome colestásico
   b. HAI/CPB, HAI tipo 1/síndrome colestásico
   c. HAI tipo 1/HAI tipo 2
   d. B y C son correctas
   e. Todas las anteriores

3. Respecto al tratamiento de la hepatitis autoinmune, lo siguiente es correcto:
   a. La dosis inicial de prednisona en adultos es de 1-2 mg/kg/día
   b. En niños, el tratamiento está indicado sólo en casos sintomáticos, con cirrosis o con enfermedad activa (IAH ≥ 4/18)
   c. Las recaídas después de retirar el tratamiento se presentan en 50-90% de los pacientes durante el primer año
   d. En casos agudos y/o falla hepática está indicado el tratamiento con prednisona 60 mg/día VO y azatioprina 2 mg/kg/día VO
   e. En pacientes que permanecen en remisión bioquímica por 24 meses, se debe suspender el tratamiento y realizar un control a los 3 meses

4. En cuanto a la susceptibilidad genética, el HLA clase II ha sido el más involucrado, específicamente las variantes alélicas DRB1. Señale cuál es la variante más frecuente en México:
   a. DRB1*0405
   b. DRB1*0404
   c. DRB1*0401
   d. A y B son correctas
   e. Todas son correcta

Encefalopatía hepática. ¿Qué hay de nuevo?

Dra. Erika Faride Rodríguez Aguilar[1], Dr. Víctor Manuel Páez Zayas[2], Dr. Ignacio García Juárez [3]

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

PUNTOS CLAVE

- La encefalopatía hepática (EH) es una complicación común de la cirrosis hepática, aunque también se presenta en casos sin cirrosis como falla hepática aguda o derivaciones portosistémicas.
- La EH puede presentarse como clínicamente manifiesta o encefalopatía hepática mínima (EHM).
- La fisiopatología de la EH es multifactorial.
- El diagnóstico de la EH es clínico, aunque en casos de EHM se requiere de una batería de pruebas.
- En el tratamiento de la EH, hasta el momento, no existen cambios significativos.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible que afecta primordialmente a pacientes con hepatopatía crónica avanzada y/o a pacientes con shunts o colaterales portosistémicas significativas (1).

Todas estas manifestaciones son consecuencia de los efectos neurotóxicos de sustancias nocivas que se acumulan en el torrente sanguíneo debido a la presencia de *shunts* o colaterales portosistémicos, o lo que es más frecuente, de la pérdida de la función metabólica hepática secundaria a una importante reducción del parénquima, aguda o crónica (2).

La incidencia y prevalencia de EH es difícil de establecer (diferentes etiologías y formas clínicas); la mayor parte de los pacientes con cirrosis desarrollará algún grado de EH a lo largo de su vida, de tal forma que 30-45% de los pacientes cirróticos presenta un episodio de EH clínica, calculándose un riesgo anual de 20% (2). Después del diagnóstico de cirrosis, el primer evento de EH es de 5%-25% a los 5 años, dependiendo de la presencia de factores de riesgo, y de complicaciones de la cirrosis (infecciones, ascitis, varices esofágicas, entre otras) (1). En los pacientes portadores de TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), dicho porcentaje puede variar entre 10-50%. Finalmente, la encefalopatía hepática mínima (EHM), un subtipo de la EH, puede afectar entre 20% y 80% de los pacientes con hepatopatía crónica avanzada (2). Con base en la estancia hospitalaria, se tiene un promedio de 8 días, una tasa de readmisión a los 30 días de 10%-37% y una mortalidad de 19%, aproximadamente (2).

En la actualidad, la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática (AASLD, por sus siglas en inglés) clasifica a la EH según el tipo de enfermedad subyacente, la gravedad de manifestaciones y los factores precipitantes (1). La EH tipo A se produce como consecuencia de una insuficiencia hepática aguda, las causas más frecuentes suelen ser hepatitis virales y tóxicas-medicamentosas. Un segundo tipo de EH, denominada tipo B, se asocia a la existencia de bypass portosistémicos sin evidencia alguna de enfermedad hepática. La EH tipo C es la más común y se asocia a la presencia de cirrosis hepática que puede acompañarse o no de *shunts* o colaterales portosistémicos (3). Por otro lado, los tipos B y C pueden subdividirse en 3 categorías en función del modo de presentación, diferenciando entre forma episódica, persistente y mínima. La encefalopatía mínima (EHM) es una categorización de la EH tipo B o C que se caracteriza por la existencia de un deterioro cognitivo leve en pacientes que presentan un nivel de conciencia normal, por lo que son difícilmente identificables, ya que la exploración física y la

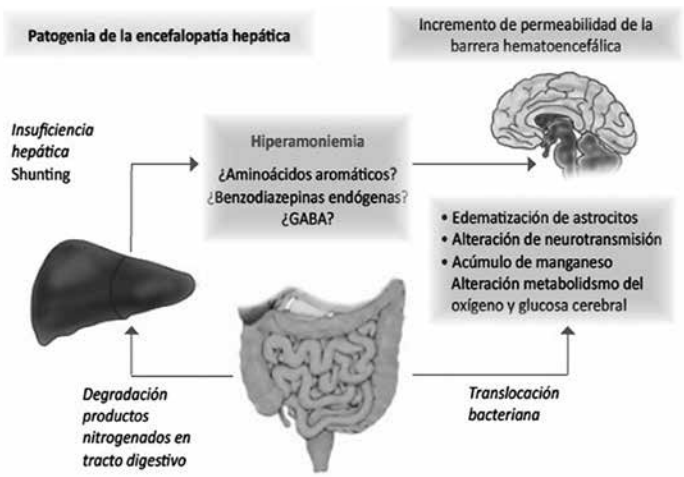
historia clínica no relevan alteraciones. Para su diagnóstico, se precisa de la realización de test neuropsicométricos o neurofisiológicos apropiados, así como exclusión de otras enfermedades que pudieran ocasionar un trastorno cognitivo (3). Se han buscado los diferentes factores de riesgo implicados, en un estudio retrospectivo de los pacientes hospitalizados en un centro de trasplante un total de 149 pacientes con EH se encontró que la deshidratación (46%-76%), la lesión renal aguda (32-76%), la falta de adherencia a la lactulosa (50%), el estreñimiento (40%) y las infecciones (20-42%) fueron los factores desencadenantes más frecuentes. La prevención de estos factores y un seguimiento ambulatorio adecuado puede ser una medida efectiva para prevenir las hospitalizaciones por EH (5). Un metaanálisis estimó la asociación entre la infección por *H. Pylori* y la EH, fue un total de 11 estudios (4 transversales, 4 de casos y controles y 3 estudios de cohorte) donde se observó que la asociación no fue estadísticamente significativa, por lo cual se requieren más estudios para evaluar el efecto de la cronicidad de la infección en el desarrollo de EH (3).

PATOGENIA

La EH se produce debido a una combinación de mecanismos fisiopatológicos como la inflamación, estrés oxidativo, alteración de la barrera hematoencefálica, neurotoxinas, alteración del metabolismo energético de tejido cerebral, entre otros (3). Como piedra angular en el desarrollo de este trastorno está el amoniaco (NH3) que proviene, en su mayor parte, del metabolismo bacteriano de las proteínas y de la glutamina contenidas en el tracto digestivo y en menor proporción del metabolismo renal y músculo-esquelético. En condiciones normales, el NH3 circulante es conducido al hígado donde se transforma en urea excretándose a través de la orina y las heces. En los pacientes con EH (por insuficiencia hepatocelular o por *shunts)* el NH3 circulante no es adecuadamente detoxificado, lo que conduce a un incremento de su concentración plasmática en la mayoría de los pacientes cirróticos. En presencia de un pH alcalino, el amoniaco en exceso atraviesa la barrera hematoencefálica provocando un conjunto de alteraciones estructurales y funcionales que explican la mayoría de las manifestaciones clínicas (7). El acúmulo de glutamina conduce a un desequilibrio osmótico que genera edema a nivel de los astrocitos (9). Otro mecanismo implicado es la alteración en la neurotransmisión en los sistemas glutaminérgicos y GABA. Hay estudios realizados en animales y humanos que demuestran que el aumento de NH3 induce EH sólo si se encuentra presente el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (8). Por tanto, es ampliamente aceptado que la sepsis es capaz de desencadenar EH en pacientes cirróticos como resultado de la alteración del metabolismo del nitrógeno y también mediante la liberación de mediadores inflamatorios (8). El estudio CANONIC también demostró el papel de la inflamación sistémica en pacientes con EH y su correlación con mortalidad (8).

Finalmente, otro de los factores asociados es la microbiota intestinal, no sólo como generador de NH3, sino también como responsable de una respuesta inflamatoria sistémica favorecida por la translocación bacteriana propiciada por el aumento de la permeabilidad intestinal de los cirróticos (3).

Figura 1



DIAGNÓSTICO

Históricamente, el diagnóstico de la EH se ha basado en la clínica, sin embargo, el uso de los criterios West Heaven, en combinación con disfunción neuromotora y pruebas neuropsicológicas, ayudan a una mayor precisión y más cuando se trata de EH mínima, pero estas pruebas necesitan de mucho tiempo, lo que limita su uso en la práctica clínica. El diagnóstico precoz de la EH mínima por un método fácil y no invasivo es el mayor interés para evitar la progresión del trastorno (10).

Debido a la relación entre el sistema nervioso central y el ojo, la córnea se ha convertido en un potencial objetivo para el diagnóstico. La córnea es la más estudiada con especial interés en los vasos sanguíneos y linfáticos. El paso de la luz a la retina mantiene una transparencia natural debido a que está desprovisto de vasculatura. Sin embargo, bajo condiciones patológicas, la córnea puede mostrar evidencia de invasión de linfáticos y formar vasos sanguíneos. Por tal motivo, el objetivo de un trabajo realizado por Arias et al. fue explorar la existencia de biomarcadores accesibles para determinar la contribución de la hipertensión portal en el desarrollo de EH mínima a través de la exploración de la córnea. Como resultado, se observó que el número de mastocitos y la presencia de vasos fue mayor en el grupo con hipertensión portal, por tanto, este estudio brinda la primera información preliminar sobre la validez de explorar el ojo como posible herramienta para evaluar el diagnóstico de la EH mínima (10).

Con base en los métodos de imagen se han estudiado los hallazgos de la resonancia magnética (RM) asociados con la EH aguda en pacientes post trasplantados.

Las características específicas de la RM cerebral son intensidad cortical bilateral, realce leptomeníngeo, edema cerebral generalizado y visualización de vénulas prominentes, como en el estudio realizado por Ruo Mi Guo et al., donde se observó que estos hallazgos pueden tomarse como factores de mal pronóstico y deben alertar a la posibilidad de EH aguda en los receptores de trasplante hepático (11).

TRATAMIENTO

Para el tratamiento de los pacientes con EH deben tomarse en cuenta varios aspectos como el estado clínico de paciente, la presencia de síntomas agudos o persistentes y el grado de insuficiencia hepática. El trasplante hepático es considerado el tratamiento de la cirrosis hepática y, por tanto, de la EH (12).

Actualmente, algunos tratamientos que pueden ser el futuro de la terapia en la EH se encuentran todavía en fase experimental. Mencionaremos primero las opciones de tratamiento ya conocidas y posteriormente futuros enfoques.

MEDIDAS GENERALES

A: (Airway). Ante un episodio de EH debe valorarse la capacidad del paciente para mantener la vía aérea permeable. Cuando la EH es avanzada (grado III-IV de West-Heaven) debe indicarse el ingreso a una unidad de cuidados intensivos.

B: (Brain, blood, bleeding). Valoración neurológica adecuada y determinar el factor desencadenante.

C: (Catharsis). Promover la defecación.

Por último, dentro de las medidas generales, es preciso mantener un estado nutricional adecuado asegurando un aporte de 35-40kcal/kg/día. Un aporte menor no sólo puede empeorar el estado de desnutrición, sino también estimular el catabolismo muscular y aumentar el NH3 circulante (4).

AGENTES FARMACOLÓGICOS

Agentes que disminuyen los niveles de amonio. La mayor parte de los agentes farmacológicos disponibles actúan disminuyendo la producción de NH3, siendo los disacáridos no absorbibles y la rifaximina los principales exponentes del tratamiento actual de la EH (12).

Disacáridos no absorbibles. Lactulosa (B-galactosidofructosa) y lactitol (B-galactosidosorbitol) sigue siendo el tratamiento de primera línea, actúa reduciendo los niveles de amoniaco por la acidificación del colon con la conversión resultante de amoniaco a amonio, cambiando la microbiota del colon de especies bacterianas productoras de ureasa a no ureasa, y por su efecto catártico (12). La dosis de lactulosa debe iniciarse con 25 ml de solución vía oral cada 12 h hasta alcanzar dos o más deposiciones líquidas al día. Posteriormente, la dosificación se ajusta para mantener de 2-3 deposiciones por día (1). Ambos fármacos comparten sus efectos secundarios incluyendo la aparición de flatulencias, distensión abdominal y deshidratación que puede desencadenar o empeorar otro episodio de EH (12).

Antimicrobianos no absorbibles. Rifaximina es un antibiótico con una absorción intestinal mínima que presenta un gran espectro de cobertura antimicrobiana, tanto para Gram positivos y nega-

tivos como aerobios y anaerobios. La rifaximina ha demostrado disminuir significativamente el número de episodios de EH, el número de ingresos hospitalarios o su duración. Rifaximina sólo ha sido aprobada por la FDA para la prevención secundaria. En una serie de trabajos se ha comparado la rifaximina contra placebo, contra otros antibióticos, contra disacáridos no absorbibles y también en estudios de rangos de dosis, donde se ha visto que la rifaximina es superior hasta en 91% (13).

Otros antimicrobianos. Neomicina es un aminoglucósido poco absorbible que se usa para disminuir el amoniaco producido por las bacterias intestinales, fue ampliamente utilizado en el pasado para el tratamiento de la EH, en la actualidad se considera de segunda línea.

Metronidazol se ha usado como terapia a corto plazo, sin embargo, la ototoxicidad, nefrotoxicidad y neurotroxicidad hace que estos agentes no sean atractivos a largo plazo (1).

Laxantes. El polietilenglicol 3350 (PEG) con efecto catártico, seguro y de bajo costo. Reduce la amoniogénesis producida por las bacterias y limpia el intestino de la carga bacteriana (1).

En el estudio de Rahimi et al., ensayo clínico controlado, se comparó el uso de PEG vs. lactulosa en pacientes con cirrosis hepática admitidos en hospitalización por EH. Los resultados arrojaron que el PEG tuvo una mejor respuesta de la EH que la terapia estándar. Sin embargo, se requieren más estudios para establecer la efectividad de este compuesto (14).

Probióticos. En un estudio reciente que comparó el tratamiento con lactulosa, probióticos o sin tratamiento en pacientes que se recuperan de un episodio de EH, se encontró un menor número de episodios en el brazo de lactulosa y probióticos. De forma relevante, no se encontró diferencia significativa en ninguna de las intervenciones ni en la tasa de readmisión en ninguno de los brazos del estudio (15). Se sabe que la suplementación con probióticos promueve también el crecimiento de *Lactobacillus* y reduce la expresión de *Escherichia coli*, lo cual ha demostrado disminuir la concentración sanguínea de NH3 (15).

Zinc. Se ha podido constatar que en la población cirrótica existe una depleción importante de zinc; se calcula que 96% de los pacientes cirróticos con un MELD score > o igual a 12 tiene deficiencia de Zn, lo que correlaciona con la mayor incidencia de encefalopatía en este grupo.

El amoniaco se convierte en urea por la ornitintranscarbamilasa en el hígado y se combina con glutamato por la glutamina sintetasa en el músculo esquelético para formar glutamina. Ambas rutas de reducción del amoniaco se ven afectadas por la deficiencia de zinc. El tratamiento con zinc ha demostrado mejorar la formación de urea a partir del amoniaco y aminoácidos, como en el estudio de Bresci et al., aunque no hay una diferencia estadística clara. No hay datos suficientes para definir la dosis óptima de zinc. Es relativamente bien tolerado, con efectos secundarios poco frecuentes (12).

L-Ornitina y L-Aspartato (LOLA). Es una sal compuesta de sustratos que pertenecen al ciclo de la urea, la cual es el principal producto de la degradación proteica. La LOLA interviene en la disminución de la urea, por incremento en el flujo de la glutamino sintetasa y del sistema enzimático del ciclo de la urea. También estimula la síntesis de glutamina en el músculo esquelético reduciendo con esto el amoniaco. La terapia con LOLA ha sido ampliamente estudiada en torno a la EH crónica. Se han realizado estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego, utilizando una forma intravenosa y oral en pacientes con EH crónica, en ambos grupos se demostró mejoría en las pruebas de conexión de números, en valores de amoniaco y parámetros de EH (graduación del estado mental e índice de encefalopatía). Existe poca información para el manejo con LOLA en la EH episódica o de forma profiláctica. Además, aunque inicialmente la LOLA disminuye los niveles de amoniaco en la sangre, incluso en la enfermedad hepática en etapa terminal, sus efectos parecen ser temporales con una hiperamonemia de rebote al cese del medicamento. Aún se requieren estudios para determinar la cantidad, duración y dosis adecuadas de tratamiento (15). La recomendación actual, con base en las guías americanas y europeas, es usarlo de forma alternativa o adicional en pacientes que responden al tratamiento convencional (1).

Recolectores metabólicos de amoniaco. Estos agentes, a través de su metabolismo, actúan como sustitutos de la urea y se excretan por orina. Estos tratamientos se han usado en los errores innatos del ciclo de la urea durante muchos años. Existen diferentes formas (1):

Orinitina Fenilacetato (OP): su mecanismo de acción se centra en la formación de glutamato y la eliminación de glutamina. Estimula la actividad de glutamina sintetasa en órganos periféricos, el consiguiente aumento en la síntesis de glutamina da como resultado una disminución neta de amoniaco plasmático. Finalmente, para evitar el efecto rebote de la glutaminasa, la glutamina se conjuga con fenilacetato para formar fenilacetilglutamina, una molécula que no puede ser metabolizada y se excreta por orina. Existe actualmente un estudio en fase II que ha demostrado que

la administración de OP es segura y produce una marcada reducción de la concentración de amoniaco. Sin embargo, un ensayo aleatorizado de 38 pacientes cirróticos, que acudieron dentro de las 24 horas previas por una hemorragia gastrointestinal, indicó que la OP parecía ser bien tolerada, aunque no disminuyó significativamente los niveles de amoniaco en sangre con dosis de 10 g/día (15).

Fenilbutirato de glicerol (HPN-100): proporciona una alternativa para la eliminación del amoniaco y la excreción de nitrógeno residual en forma de fenilacetil glutamina. Esto resulta en una menor glutamina sérica (15).

Nutrición y aminoácidos de cadena ramificada (AACR). La desnutrición puede conducir a un aumento paradójico del amoniaco y disminuir la sobrevida al influir en el recambio proteico. Esto aumenta la susceptibilidad a las infecciones y deterioro de la inmunocompetencia e inducción de malabsorción. Es necesario mantener la masa muscular, ya que tiene la capacidad de eliminar el amoniaco de la circulación (3). Actualmente, la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) recomienda el uso de 1.2 g/kg/día de proteína en pacientes compensados y 1.5 g/kg/día en descompensados. Esta recomendación se basó en los resultados de un ensayo controlado aleatorizado entre una dieta de proteína de 1.2 g/kg/día contra una dieta restringida, no se demostró ningún efecto en los resultados en la EH episódica, pero aumentó la sarcopenia en el grupo de dieta baja en proteínas. Además, la ESPEN proporciona una recomendación grado A para el uso suplementario de proteína estándar en pacientes con EH < II y preparaciones con aminoácidos de cadena ramificada en EH grado III (16).

El perfil de los aminoácidos en el plasma de pacientes con cirrosis hepática se altera con una disminución en la rama de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) y un aumento de aminoácidos aromáticos (12). Los AACR son una fuente de glutamato que ayuda a metabolizar el amoniaco en el músculo esquelético. Los beneficios de los AACR en la enfermedad hepática son mejorar la síntesis de albúmina, disminuir la resistencia a la insulina y mejorar el sistema inmune (16). En el estudio de Gludd et al., se concluyó que los aminoácidos de cadena ramificada de forma oral mejoran las manifestaciones de EH, pero no mostraron ningún efecto sobre la mortalidad en general (17).

Oclusión de la derivación portosistémica. La embolización de los *shunts* puede resolver la EH inmediatamente sólo cuando exista función hepática residual. Se han publicado dos series retrospectivas que demuestran la eficacia y seguridad en EH refractaria. En un estudio europeo multicéntrico de 37 pacientes, 59% mejoró de la EH a 100 días de seguimiento y 48% estuvo libre de EH 2 años después de la embolización (18). En otro estudio de Estados Unidos con 15 pacientes, 90% mejoró a los 2 meses del procedimiento. La mediana de MELD en ambos estudios fue de 13 puntos (19). De tal forma que aquellos con MELD > 11 tenían un mayor riesgo de recurrencia de la encefalopatía hepática.

Sistema molecular de recirculación adsorbente (MARS). El MARS fue introducido desde 1999, basado en el concepto de diálisis de albumina, eliminando toxinas como la bilirrubina, ácidos biliares, óxido nitroso y benzodiacepinas endógenas unidas a la albumina. También elimina el amoniaco unido a proteínas que se acumulan por la insuficiencia hepática. El estudio más reciente y más grande RELIEF reclutó a 189 pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada comparando el tratamiento a base de MARS más terapia estándar versus terapia estándar. Hubo una mayor proporción de pacientes con MELD > 20 (78.9% vs. 69.7% p= 0.16) y peritonitis bacteriana espontánea (14.4% vs. 6.7%, p= 0.94) al inicio de tratamiento en el grupo de MARS. La proporción de pacientes con EH grado III-IV que mejoró a grado 0-I fue mayor en el grupo de MARS (15/24; 62.5%) en comparación con la terapia estándar (13/34; 38.2%) con significancia estadística (p= 0.07) (20). En otro estudio diseñado para evaluar específicamente el efecto de MARS en EH, se evaluó a 70 pacientes con EH grado III (56%) y EH grado IV (44%), los cuales fueron aleatorizados para recibir MARS + terapia estándar versus terapia estándar; el resultado fue que existió una mayor proporción de pacientes que mejoraron en el brazo de MARS (34%) versus terapia estándar (19%) con un valor p= 0.044 y una mejoría más rápida (p= 0.045) (12, 20). La FDA ha aprobado el uso de MARS para EH en pacientes descompensados; los criterios de exclusión en los dos ensayos más grandes fueron hemorragia e infección activa, enfermedad cardiopulmonar grave, terapia de reemplazo renal e inestabilidad hemodinámica. La preocupación más importante de esta modalidad es el costo, sin embargo, parece ser una opción viable en pacientes con EH grave que no responden a la terapia médica estándar (20).

FUTUROS ENFOQUES

Dentro de los futuros tratamientos, se tienen en investigación a los agentes quelantes del manganeso con base en la evidencia que sugiere que este metal

podría estar implicado en la muerte de las células dopaminérgicas y su acúmulo reportado en el tejido cerebral de los pacientes cirróticos; es lógico pensar que los agentes quelantes del manganeso podrían ayudar a disminuir las tasas de parkinsonismo asociado a cirrosis, además de reducir la expresión de los radicales de estrés oxidativo generados por su interacción con la microglía (21).

También aparece la Minociclina, que reduce la activación de las células microgliales, resultando en una reducción del edema cerebral, así como los niveles de amoniaco plasmáticos y en líquido cefalorraquídeo.

El ibuprofeno restaura la función del GMPc a nivel de la corteza cerebral y con mejoría en el aprendizaje, demostrado en ratas que fueron sometidas a derivaciones porto-cava.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 como el sildenafil demostraron mejoría en la EH crónica.

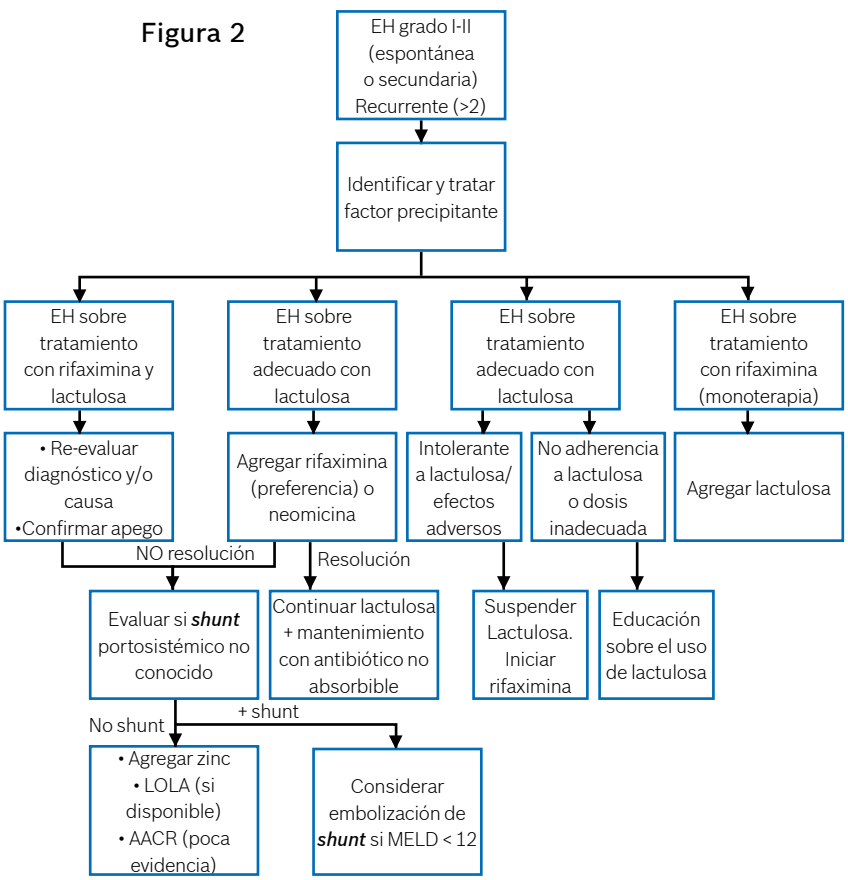
La indometacina es un potente inhibidor de la 3a-hidroxiesteroide deshidrogenasa, enzima responsable de la síntesis de alopregnanolona (ALLO) y tetradehidrodesoxicorticosterona (THDOC), que son potentes moduladores alostéricos de los receptores GABA. Se ha demostrado que atenúan la producción de ALLO y THDOC y mejoran la actividad en animales con insuficiencia hepática crónica y EH leve. Es importante tener en cuenta que los antiinflamatorios no esteroides como el ibuprofeno y la indometacina necesitan ser utilizados con extrema precaución en cirróticos debido a sus efectos en otros sistemas como la función renal (21).

El Ro15-4513 es un agonista inverso de las benzodicepinas; ha demostrado ser eficaz en pacientes con EH crónica y en el deterioro agudo en modelos animales con insuficiencia hepática aguda (21). En un estudio fase II actualmente en curso, se está investigando si el trasplante de microbiota fecal puede revertir la EH en cirróticos a pesar del tratamiento con lactulosa y/o rifaximina (22). Finalmente, estudios recientes han examinado el uso de la administración de corticosteroides en pacientes con daño hepático agudo y crónico agudizado. Un estudio prospectivo observacional de 469 pacientes con un seguimiento de 2004 a 2015 demostró que la terapia con dosis altas disminuyó el riesgo de EH, pero el tiempo para iniciar la terapia aún no se ha establecido (23).

MANEJO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

El manejo de la encefalopatía hepática crónica se resume en la figura 2.

Figura 2



Todos los pacientes con recuperación post EH requieren tratamiento de mantenimiento con lactuosa y/o rifaximina. La elección del medicamento dependerá de la terapia inicial que los pacientes tenían en el momento del inicio de la EH

REFERENCIAS

1. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease. Practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014;2014:642-59.
2. Rahimi RS, Rockey DC. Hepatic encephalopathy: How to test and treat. Curr Opin Gastroenterol 2014;30:265-271.
3. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M et al. Hepatic encephalopathy: A critical current review. Hepatol Int 2017, doi: 10.1007/s12072-017-9812-3.
4. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R et al. The nutritional management of hepatic encephalopaty in patients with cirrosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. Hepatology 2013;58:325-336.
5. Pantham G, Post A, Venkat D et al. New Look at precipitants of overt hepatic encephalopathy in cirrhosis. Dig Dis Sci 2017;62:2166-2173.
6. Wijarnpreech K, Chesdachai S, Thongprayoon C et al. Association of Helicobacter pylori with the risk of hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci 2017;62:3614-3621.
7. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. Hepatology 2017;66:1727-1738.
8. Coltart I, Tranah TH, Shawcross DL. Inflammation and hepatic encephalopathy. Arch Biochem Biophys 2013;536:189-96.
9. Butterworth RF. The liver-brain axis in liver failure: Neuroinflammation and encephalopathy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:522-8.
10. Arias N, Méndez M, Alcalde I et al. Assessing the brain through the eye: New ways to explore hepatic encephalopathy. Physiol Behav 2017;173:263-271.
11. Guo RM, Li QL, Zhong LR et al. Brain MRI findings in acute hepatic encephalopathy in liver transplant recipients. Acta Neurologica Belgica 2017. doi: 10.1007/s13760-017-0875-7.
12. Leise MD, Poterucha JJ, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. Mayo Clin Proc 2014;89:241-253.
13. Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2013;28:307-312.
14. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA et al. Lactulose vs. polyethylene glycol 3350–electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: The HELP randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2014;174:1727-33.
15. Hadjihambi A, Khetan V, Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. Expert Opin Pharmacother 2014;15:1685-95.
16. Plauth M, Cabre E, Campillo B et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. Clin Nutr 2009;28:436-44.
17. Gluud LL, Dam G, Borre M et al. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. J Nutr 2013;143:1263-8.
18. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G et al. Embolization of large spontaneous portosystemic *shunts* for refractory hepatic encephalopathy: A multicenter survey on safety and efficacy. Hepatology 2013;57:2448-2457.
19. Singh S, Kamath PS, Andrews JC et al. Embolization of spontaneous portosystemic *shunts* for management of severe persistent hepatic encephalopathy. Hepatology 2014;59:735-6.
20. Banares R, Nevens F, Larsen FS et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. Hepatology 2013;57:1153-1162.
21. Ahboucha S, Coyne L, Hirakawa R et al. An interaction between benzodiazepines and neuroactive steroids at GABA A receptors in cultured hippocampal neurons. Neurochem Int. 2016;48:703-7.
22. Kao D, Roach B, Park H. Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy. Hepatology 2016;63:339-40.
23. Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y et al. Appropriate timing to start and optimal response evaluation of high-dose corticosteroid therapy for patients with acute liver failure. J Gastroenterol. 2017;52:977-85.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el porcentaje de pacientes cirróticos que desarrollarán un evento de EH clínica a lo largo de su enfermedad?
   a. 5-10%
   b. 15-20%
   c. 30-45%
   d. >60%
   e. 90%

2. Dentro de los tratamientos farmacológicos, ¿cuál es considerado el tratamiento de primera línea en EH?
   a. L-Ornitida L-Aspartato
   b. MARS
   c. Neomicina
   d. AACR
   e. Lactulosa

3. La EH se clasifica de acuerdo con:
   a. Años de evolución
   b. Etiología de la cirrosis hepática
   c. Género y edad
   d. Tipo de enfermedad, gravedad, tiempo y desencadenante
   e. Alteraciones en estudios de imagen

4. ¿En qué pacientes está indicada la profilaxis secundaria posterior a la resolución de un evento de EH espontánea o precipitada?
   a. Puntuaciones de MELD /CHILD altos
   b. EH desencadenada por *shunts* portosistémicos
   c. Pacientes considerados para THO
   d. Pacientes fuera de la lista de THO
   e. Posterior a un evento de EH que requirió hospitalización

Manejo nutricional de la encefalopatía hepática

Dra.Nallely Bueno Hernández[1] , Dra. Astrid Ruiz Margaín[2]

[1]Dirección de Investigación, Laboratorio de Proteómica y Metabolómica
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
[2]Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- Uno de los principales factores precipitantes de la encefalopatía hepática (EH) es la hiperamonemia, por tanto, la dieta para modularla es una estrategia terapéutica esencial.
- El análisis vectorial acompañado del ángulo de fase es el método de evaluación nutricional más eficiente para evaluar el estado nutricio en pacientes con EH, debido a su capacidad de evaluar la composición corporal, el estado de hidratación y el pronóstico del paciente, mientras que el resto de los métodos requiere la participación activa del paciente, lo cual no es posible por la EH per se.
- Se recomienda un aporte calórico de 30-40 kcal/kg de peso al día, del cual 45-65% debe ser de carbohidratos, de 1.0-1.5 g/kg de proteína al día, considerando 60-70% de origen vegetal y el resto de las kilocalorías deben provenir de lípidos.
- Se recomienda suplementar aminoácidos de cadena ramificada (AACR) en pacientes con EH durante la nutrición enteral y considerar el uso oral en pacientes con encefalopatía persistente.
- Entre los diversos probióticos que se han estudiado, las especies que han mostrado ser más eficaces para el tratamiento de la EH son los *Lactobacillus y Bifidobacterium*.

INTRODUCCIÓN

En el curso clínico de la cirrosis hepática se distinguen dos fases: compensada y descompensada; en la fase compensada el paciente se encuentra asintomático, o bien, puede presentar síntomas inespecíficos como cansancio y debilidad. El cambio de la fas compensada a la descompensada está marcado por la aparición de complicaciones derivadas de la hipertensión portal como son varices esofágicas, hemorragia variceal, ascitis, ictericia y encefalopatía (1).

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico que se caracteriza por alteraciones en la atención, orientación y estado de alerta. En la fisiopatología de la enfermedad, los niveles elevados de amonio desempeñan una función central. Sin embargo, se han descrito otros mecanismos incluyendo aumento del estrés oxidativo, inflamación y alteraciones en la hemodinámica cerebral. Existen varios precipitantes de la EH, incluyendo infección, hemorragia, deshidratación y sobrecarga de proteínas en la dieta (2). Debido a lo anterior, entre las estrategias terapéuticas, la dieta constituye un pilar esencial en su manejo.

EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIO

La evaluación nutricional en el paciente cirrótico resulta un proceso complejo debido a las características y complicaciones propias de la enfermedad. Es por eso que los datos clínicos, bioquímicos y antropométricos convencionales se vuelven poco acertados en estos pacientes debido al hiperesplenismo, a la disminución en la síntesis hepática, a la sobrecarga hídrica y a la encefalopatía hepática (3).

Para evaluar de manera correcta a estos pacientes, es indispensable elegir el método más eficiente para cada sujeto tomando en cuenta las limitaciones conocidas de cada uno, así como los datos clínicos, comorbilidades y complicaciones individuales.

Tabla 1. Evaluación del estado nutricional

MÉTODOS Y MARCADORES	VENTAJAS	DESVENTAJAS
IMC	• Uno de los más usados globalmente. • Bajo costo • Puntos de corte para diagnóstico de ascitis: <22 leve, <23 moderada y <25 ascitis	• Sesgo debido a la sobrecarga hídrica, edema y ascitis • No diferencia entre la masa magra y la masa grasa
Pliegue Cutáneo Tricipital (PCT)	• Evalúa la reserva de grasa	• No correlaciona con las escalas de severidad • Baja especificidad para desnutrición leve y moderada
Circunferencia media del brazo (CMB)	• Evalúa la reserva muscular • Alta disponibilidad • Facilidad de repetición	• En pacientes hospitalizados y en estado crítico resulta poco sensible a los cambios agudos
Tomografía	• Principal método para la cuantificación de masa muscular • Proporciona el índice L3 SMI (L3 skeletal muscle index), el cual se calcula con el área trasversal de músculo/altura (44)	• Alto costo • Poca disponibilidad • Exposición del paciente a radiación
Resonancia Magnética	• Permite la detección de ascitis y mioesteatosis • Permite diagnosticar sarcopenia con los mismos puntos de corte que la TC • No utiliza radiación • Cuantifica grasa intrahepática	• Alto costo • Baja disponibilidad
Densitometría Dual de Rayos X (DEXA)	• Evalúa la masa grasa, masa libre de grasa y el contenido mineral óseo	• Existe una sobreestimación de la masa libre de grasa debido a la retención de líquidos
Dinamometría	• Evalúa la reserva muscular de proteína reflejada a través de la fuerza muscular	• Se requiere la participación del paciente
Prueba *sit-to-stand*	• Excelente método para evaluar la función muscular	• Se requiere cooperación completa del paciente
Impedancia bioeléctrica (BIA)	• No invasivo • Poco costoso • Más acertado que la antropometría	• Sus resultados son imprecisos en extremos de peso corporal (obesidad, sobrecarga hídrica, etc.)
Impedancia bioeléctrica por análisis vectorial (BIVA)	• Creado para pacientes con sobrecarga hídrica o deshidratación y obesidad • Permite medir las variaciones de hidratación (edema o deshidratación), de la cantidad de tejidos blandos (magros y adiposos) y las combinadas (obesos, atletas, desnutrición, caquexia, anorexia) (13)	• Es un método semicuantitativo

Antropometría: IMC, pliegue tricipital y circunferencia media de brazo. El índice de masa corporal (IMC) es uno de los marcadores nutricionales más utilizados a nivel global, sin embargo, su uso en pacientes con enfermedad hepática es prácticamente nulo, debido al sesgo que la sobrecarga hídrica por ascitis y edema puede dar al resultado obtenido. Hace algunos años, se propuso una modificación a los puntos de corte de IMC para controlar la presencia de ascitis, sin embargo, dichos puntos de corte no toman en cuenta la presencia de edema periférico, por lo que no resultan confiables (4).

Por otro lado, el pliegue cutáneo tricipital (PCT) que evalúa la reserva grasa, y la circunferencia media

de brazo (CMB) que evalúa la reserva muscular, han sido ampliamente utilizados en cirrosis, y pueden dar una idea general del estado nutricio. La limitante de estas mediciones, especialmente del PCT, es que no correlacionan con las escalas de severidad y su mayor sensibilidad para el diagnóstico nutricional es en aquellos pacientes con desnutrición severa, o bien, sin alteraciones nutricionales, siendo menos precisos para identificar aquellos con desnutrición leve y moderada. A pesar de sus limitaciones, la CMB es quizá uno de los mejores marcadores debido a su gran disponibilidad y facilidad de repetición para el seguimiento nutricional en pacientes ambulatorios compensados, aunque en pacientes hospitalizados y en estado crítico resulta poco sensible a los cambios agudos (3, 5).

Métodos de imagen: Tomografía, resonancia magnética y DEXA La tomografía computarizada (TC) es uno de los principales métodos para la cuantificación de la masa muscular y en los últimos años se ha descrito extensivamente su uso para evaluar la presencia de sarcopenia en pacientes con cirrosis hepática. Este método cuantifica el área muscular total, así como a nivel de la tercera vértebra lumbar que se normaliza para la talla del paciente, dando como resultado el índice L3 SMI (L3 skeletal muscle index). Las ventajas adicionales de este método son que permite la detección de ascitis e incluso la presencia de mioesteatosis. Sin embargo, a pesar de ser un excelente método, su aplicabilidad es limitada debido a su alto costo, poca disponibilidad y a la exposición del paciente a radiación, lo cual resulta impráctico para el seguimiento nutricional (6, 7).

Otro método útil para la evaluación del estado nutricional en estos pacientes y que no se ve afectado por la sobrecarga hídrica es la resonancia magnética (RM). Al igual que la TC, se toma una imagen a nivel de la vértebra L3, el resultado se expresa en pixeles que se convierten en una medida de área (cm2), la cual se estandariza para la talla del paciente, permitiendo así diagnosticar sarcopenia con los mismos puntos de corte que la TC (7, 8). Este método no utiliza radiación y además ayuda a cuantificar grasa intrahepática, sin embargo, es un método costoso y de baja disponibilidad, por lo que, de igual manera, es poco práctico para el seguimiento nutricional.

Finalmente, dentro de los métodos de imagen, la densitometría dual de rayos X (DEXA) evalúa la masa grasa, masa libre de grasa y el contenido mineral óseo. El resultado puede verse afectado por la sobrecarga hídrica, por lo que para excluir la interferencia causada por la presencia de ascitis, se calcula la suma de la masa muscular de miembros superiores e inferiores que, al ajustarse para la talla del paciente, arroja el ASMI *(Appendicular Skeletal Muscle Index),* lo que permite diagnosticar la pérdida de masa muscular cuando el ASMI es inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la media de un grupo de referencia (6, 7). Aun así, la principal limitación de este método es que debido a la retención de líquidos presente en hasta 50% de los pacientes con cirrosis, existe una sobreestimación de la masa libre de grasa.

Función muscular: dinamometría y prueba de Sit-to-stand. Uno de los objetivos de la evaluación nutricional recientemente propuesto es la evaluación no sólo de la cantidad de masa muscular, sino también la evaluación de la función muscular; los principales métodos que evalúan estos aspectos son la dinamometría y la prueba de *sit-to-stand*.

La dinamometría evalúa la reserva muscular de proteína reflejada a través de la fuerza muscular, existen puntos de corte específicos para hombres y mujeres en distintas poblaciones, por lo que aquellas mediciones por debajo del punto de corte se consideran como diagnóstico de desnutrición (9). Éste es un buen método en pacientes bien compensados, sin embargo, en pacientes con EH clínicamente evidente, esta prueba no puede realizarse, ya que se requiere la participación activa del paciente, y si éste presenta alteraciones cognitivas y/o motoras, incluso en formas mínimas de encefalopatía, puede tener dificultades para tomar o presionar el dinamómetro, por tanto, no resulta un método útil.

La prueba de *sit-to-stand* es un excelente método para evaluar la función muscular, consiste en pedir al paciente que se levante y se siente de una silla estándar en 10 repeticiones, se toma el tiempo, más el largo de su pierna, y se calcula mediante una fórmula el *T-sit-to-stand,* existen puntos de corte específicos para género y edad mediante los cuales se puede hacer el diagnóstico nutricional. A pesar de la utilidad de esta prueba en población general y geriátrica, sobre todo, su mayor limitante es la misma que la dinamometría, la presencia de encefalopatía, ya que se requiere cooperación completa del paciente, y nuevamente las alteraciones psicomotoras impiden la correcta realización de prueba.

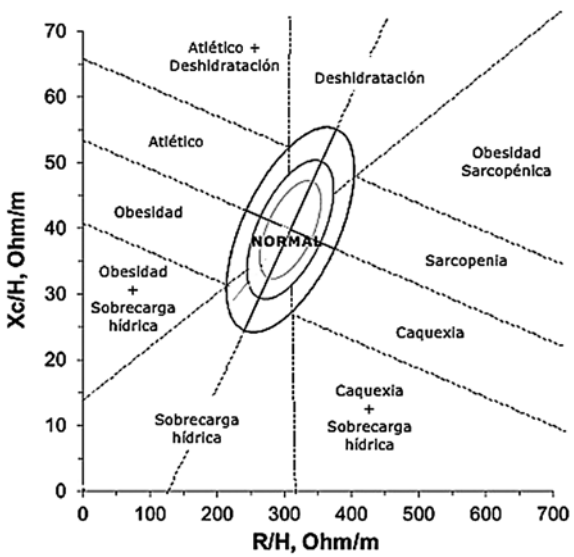
En términos de la evaluación funcional del músculo, como se mencionó con anterioridad, requiere la participación activa y no sesgada del paciente, por lo que se requiere ser cuidadoso en la interpretación de los resultados de estas pruebas, ya que la presencia de EH hará que el resultado esté alterado y se sobreestime la presencia de desnutrición.

Impedancia bioeléctrica: análisis convencional y análisis vectorial. La impedancia bioeléctrica (BIA) es probablemente uno de los métodos que más se ha utilizado en pacientes con cirrosis debido a que es un método no invasivo, de bajo costoso, y más acertado que la antropometría para evaluar la composición corporal (10).

La BIA se basa en la oposición que ejercen los tejidos corporales a una corriente alterna. El análisis convencional de BIA toma los valores directos de la impedancia, así como datos clínicos del paciente, y con esto se estima la composición corporal en términos de masa magra, masa grasa y líquidos corporales. No obstante, este método ha demostrado tener sesgos importantes, ya que sus estimaciones de composición corporal están basadas en ecuaciones de predicción estimadas en población sana, y diversos estudios han demostrado que en pacientes con sobrecarga hídrica (u otros extremos de la composición corporal) los datos arrojados son poco confiables al subestimar la cantidad de masa magra (11).

El análisis vectorial (BIVA) fue creado con el fin de mejorar el rendimiento diagnóstico de la BIA en pacientes clasificados en extremos de la composición corporal como sobrecarga hídrica o deshidratación y obesidad. Este método toma los valores de resistencia (R) y reactancia (Xc) directos de la impedancia, los estandariza para la estatura (R/H, Xc/H) del paciente y los grafica como un vector en un gráfico denominado RXc, considerándose anormal todo vector que se encuentra fuera del percentil 75 y que dependiendo de su posición en dicha gráfica arroja un diagnóstico de composición corporal (figura 1) (12).

Figura 1



Las ventajas de este método son que evalúa simultáneamente la presencia de caquexia y sobrecarga hídrica, por lo que permite no sólo el seguimiento nutricional, sino también del tratamiento con diuréticos; su principal desventaja es que es un método semicuantitativo (13, 14, 15); sin embargo, el análisis vectorial puede acompañarse del ángulo de fase que es un marcador nutricional pronóstico que refleja la integridad de la membrana celular para el cual existen puntos de cortes específicos validados para diversas poblaciones en pacientes con cirrosis (16, 17).

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

En diversos estudios se ha demostrado que el tratamiento nutricional desempeña un papel relevante en el tratamiento de la cirrosis hepática y la EH tanto en estadios tempranos como en estadios avanzados, especialmente por las cantidades y el tipo de aminoácidos y proteínas provenientes de la dieta (tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento nutricional para pacientes con EH

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
• Dieta alta en fibra
• Aporte calórico de 30-40 kcal/kg de peso al día (basándose en el peso real del paciente, y cuando hay presencia de ascitis, en el peso seco)
• Aporte de carbohidratos de 45% a 65% del total enérgico por día
• Aporte de proteína de 1.0-1.5 g/kg de peso al día, de las cuales 60-70% es de origen vegetal
• Administración de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) (110 g/día) vía oral o enteral
• Administración de probióticos: suplementación de Lactobacillus, Bifidobacterium, VSL#3 y lactulosa

Proteínas. La recomendación proteica en la dieta fue por mucho tiempo controversial, durante años, la restricción proteica fue considerada como parte del tratamiento nutricional estándar de la enfermedad, sin embargo, esta práctica se fundamentaba en estudios observacionales y ensayos clínicos no controlados, esta hipótesis sugería que las proteínas de la dieta pueden inducir encefalopatía hepática, por tanto, se sugirió que el aporte de dosis elevadas de proteínas en la dieta podía desencadenar eventos graves de encefalopatía. Esta hipótesis surgió en 1883 de observaciones en perros con derivación porto-cava que tenían una dieta basada en productos de origen animal y presentaban síntomas neurológicos. Posteriormente, se observó que dicha condición mejoraba cuando los animales eran alimentados con una calidad de proteínas diferente (18, 19). Posteriormente, en 1954, Sherlock y cols. publicaron resultados de estudios con pacientes y mostraron que los síntomas de EH se controlaban al introducir una dieta baja en proteínas (20 gr/día) (20).

Basándose en estas observaciones, la restricción de la ingesta de proteínas en pacientes cirróticos con EH se convirtió en una práctica común.

No obstante, estudios con mayor número de pacientes, grupos control y aleatorización en su metodología mostraron que una dieta alta en proteínas, principalmente de origen vegetal, no desencadenaba episodios de EH e incluso se observó un efecto deletéreo en aquellos pacientes con restricción proteica explicada por un mayor catabolismo endógeno con una producción de amonio considerablemente mayor.
Existe un estudio publicado en 1985, con un diseño cruzado donde se incluyó a 8 pacientes diabéticos con EH crónica portosistémica que fueron tratados durante los 2 periodos (A y B), correspondiendo al A una dieta con proteína de origen animal en pequeñas dosis (0.8 g/kg/peso corporal, de aproximadamente 1,800 kcal/día) más neomicina y laxante, y en el periodo B consumieron los mismos gramos de proteína, pero de origen vegetal y fibra psyllium (35 g diario). Al final del seguimiento, los parámetros con EH fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Además, en los pacientes con dieta vegetal más fibra se observó que aumentó el número de deposiciones. Este grupo de investigación propuso el uso de una dieta alta en proteína vegetal más fibra para facilitar el tratamiento de pacientes con diabetes y la EH (21).

Posteriormente, en 2004, en un estudio que incluyó a 30 pacientes con cirrosis, hospitalizados por EH y que fueron aleatorizados para recibir una dieta baja en proteínas con incrementos progresivos o una dieta con proteínas normales durante 14 días, se observó que la EH no fue significativamente diferente entre ambos grupos, sin embargo, el grupo de la dieta baja en proteínas mostró una mayor descomposición de proteica, concluyendo que las dietas con un contenido normal de proteína son metabólicamente más favorables para los pacientes y se pueden administrar de forma segura a pacientes cirróticos con EH episódica (22).

En la actualidad, se sabe que la restricción de proteínas está indicada de forma general, ya que puede empeorar el estado nutricio sin mejorar la EH y una adecuada nutrición puede prevenir por sí misma esta complicación.

En este sentido, la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) recomienda un aporte calórico de 30-40 kcal/kg de peso al día para estos pacientes basándose en su peso real, y cuando hay presencia de ascitis, partir del peso seco o hacer uso de fórmulas de estimación energética. En relación con los macronutrientes, se recomienda que los carbohidratos aporten entre 45 y 65% de la energía total de la dieta, la recomendación de proteína es de 1.0-1.5 g/kg de peso al día, la cantidad exacta debe determinarse de acuerdo con el estado nutricional del paciente, considerando siempre 60-70% de proteínas de origen vegetal y el resto de origen animal; finalmente, una vez establecido el aporte proteico, el resto de las calorías debe ser de lípidos (23).

Aminoácidos de Cadena Ramificada. Diversos estudios han demostrado que la administración de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) estimula la síntesis de proteína hepática, contribuyendo a mejorar el estado nutricional y la calidad de vida de los pacientes con cirrosis hepática (24). Los AACR como valina, leucina e isoleucina son una fuente de glutamato, que desintoxica el amonio por la síntesis de glutamina en el músculo esquelético, por lo que tienen beneficios durante la EH. Además del ciclo de la urea en hígado, el amonio puede detoxificarse en los músculos esqueléticos mediante el proceso de amidación para la síntesis de glutamina usando AACR (25).

Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la suplementación con AACR mejora el balance nitrogenado y las concentraciones de albúmina en pacientes con cirrosis, lo cual permite prevenir el catabolismo endógeno y el desarrollo de EH por esta vía (26, 27, 28).

Un estudio realizado en 72 pacientes con cirrosis, de los cuales 37 tuvieron una dieta hipeproteica más suplementación con AACR (110g/día) y 35 pacientes control que tuvieron solamente dieta hiperproteica durante 6 meses, el estudio mostró la seguridad de suplementar AACR aunado a una ele-

vada cantidad de proteínas (de origen vegetal) en la dieta, los autores concluyeron que los pacientes con dieta y AACR no mostraron aumento de los niveles séricos de amonio, además, en ningún grupo se presentaron episodios de EH durante el seguimiento; sin embargo, sólo en el grupo de dieta y AACR se observó incremento significativo en la masa muscular y disminución en la masa grasa (29).

Por lo anterior, cada vez son más los ensayos clínicos y estudios de cohorte que evalúan la utilidad de la suplementación con AACR para la prevención y tratamiento de la EH; en un metaanálisis de ocho ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se concluyó que las formulaciones orales enriquecidas con AACR mejoran las manifestaciones de la EH episódica (30).

Aunado a estos hallazgos, recientemente, la Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y el Metabolismo de Nitrógeno (ISHEN) publicó un consenso sobre el manejo nutricional de pacientes con cirrosis y EH, en el cual reitera la importancia de suplementar AACR en estos pacientes (31). De igual forma, la ESPEN recomienda utilizar fórmulas enriquecidas con AACR en estos pacientes durante la nutrición enteral y considerar el uso oral de estos suplementos (23).

Probióticos. En la actualidad, se ha demostrado que la microbiota intestinal desempeña un papel crucial durante los procesos metabólicos, especialmente en pacientes con alguna alteración metabólica. En este sentido, cambios en la homeostasis pueden desencadenar el desarrollo de algunos trastornos hepáticos, incluidas las complicaciones de la cirrosis hepática, por lo cual, los probióticos (definidos como microorganismos vivos que confieren un beneficio para la salud del huésped cuando se administran en cantidades adecuadas) han sido propuestos como tratamiento coadyuvante en estos pacientes (32, 33).

De forma general, los probióticos confieren cuatro beneficios principales al huésped: 1. Supresión del crecimiento, unión epitelial o invasión de bacterias patógenas; 2. Mejora de la función de barrera intestinal; 3. Modulación del sistema inmune, y 4. Modulación de la percepción del dolor intestinal mediante la inducción de la expresión de los receptores de cannabinoides y microopioides (34, 35, 36).

En las enfermedades del hígado, cada vez son más los estudios que evalúan el denominado eje hígado-intestino, ya que el intestino suministra sangre al sistema portal y el contenido de sangre proveniente del intestino activa las funciones del hígado, al igual que la secreción de bilis influye en la modulación de la función intestinal (37).

El efecto benéfico de los probióticos se extiende a la función hepática en pacientes con cirrosis, la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la hepatopatía alcohólica. En los pacientes con EH, su uso es una estrategia terapéutica emergente, especialmente en el tratamiento y prevención de la EH clínica y subclínica. Lo anterior debido a que el amoniaco procedente de la microbiota intestinal es el principal factor durante la patogénesis de la EH. Además, se ha visto que los pacientes con cirrosis tienen elevadas cantidades de enterobacterias, *Alcaligenaceae y Fusobacterium* y bajas cantidades de *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* comparado con controles y en los pacientes con EH, este comportamiento correlaciona con menor rendimiento en las pruebas cognitivas, lo que sugiere que al modular la microbiota se puede contribuir al desarrollo o no de la EH (38).

En un ensayo clínico no controlado publicado en 2014, se encontró que elevadas dosis de *Lactobacillus acidophilus* orales podría tener un efecto benéfico en pacientes con cirrosis descompensada y EH (39). Sin embargo, en otro estudio con pacientes cirróticos compensados y EH mínima, el tratamiento con una mezcla de probióticos *(Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium longum y Saccharomyces boulardii)* no produjo una mejora significativa en los diversos parámetros evaluados en pacientes con EH mínima, comparado con placebo (40).

No obstante, Luna y cols. reportaron resultados contrastantes con la administración de la mezcla de probióticos VSL#3 (4 cepas de *Lactobacillus,* 3 cepas de *Bifidobacterium,* y una cepa de *S. salivarius subespecie thermophilus*) durante tres meses, los resultado apoyaron la suplementación en la prevención de la EH en pacientes con cirrosis, ya que reduce significativamente los niveles de amoniaco arterial (41).

Por otra parte, también se ha evaluado el papel de los probióticos en la profilaxis secundaria a EH comparado con placebo y se ha visto que la suplementación de probióticos tiene el mismo beneficio que la lactulosa en la reducción de la recurrencia de EH durante un seguimiento de 12 meses (42).

En términos de tratamiento coadyuvante, Bosques y cols. concluyeron que es necesario elegir la mezcla de probióticos más conveniente, teniendo en cuenta que las mejores opciones son los lactobacilos tanto facultativos heterolácticos *(L. casei, L. rhamnosus y L. plantarum)*, así como una bacteria heteroláctica obligatoria *(L. bifermentans y L. fermentum)*. Para aquellos pacientes seriamente enfermos, lo más útil pudiera ser usar bacilos heterolácticos obligatorios productores de etanol (43).

Entre los diversos probióticos que se han estudiado, las especies que han mostrado ser más eficaces para el tratamiento de la EH son los *Lactobacillus y Bifidobacterium*; y cada vez son más los estudios que muestran beneficios con la suplementación de VSL#3 y lactulosa (38). Sin embargo, se necesitan estudios con un diseño más robusto para confirmar los resultados.

REFERENCIAS

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J. Hepatol 2006;44:217-231.
2. Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Cantú-Brito C et al. Cerebral haemodynamics in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. Liver Int 2015;35:344-52.
3. Buyse S, Durand F, Joly F. Évaluation de l'état nutritionnel au cours de la cirrhose. Gastroentérologie Clin. Biol 2008;32:265-273.
4. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. Gastroenterol Clin Biol 2006;30:1137-43.
5. Figueiredo FAF, Perez RM, Freitas MM et al. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: Subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. J Gastroenterol 2006;41:476-482.
6. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: The role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:328-334.
7. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. World J Gastroenterol 2014;20:8061-71.
8. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M et al. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. Hepatology 2017;65:1044-1057.
9. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. Nutrition 2005:21:113-117.
10. Pirlich M, Schütz T, Spachos T et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology 2000;32:1208-1215.
11. Morgan MY, Madden AM, Jennings G et al. Two-component models are of limited value for the assessment of body composition in patients with cirrhosis. Am. J. Clin. Nutr 2006;84:151-62.
12. Ruiz-Margáin A, Ramirez-Soto K, Román-Calleja BM. Abordaje Nutricional en el cirrótico: métodos diagnósticos e impacto en el pronóstico. En Torre A. Hepatologia Clínica y Trasplante Hepático 1era edición. México: Permanyer; 2017, pp. 89-94.
13. Espinosa-Cuevas M de L, Rivas-Rodríguez L, González-Medina EC, Atilano-Carsi X, Miranda-Alatriste P, Correa-Rotter R. Vectores de impedancia bioeléctrica para la composición corporal en población mexicana. Rev Invest Clin 2007;59:15-24.
14. Piccoli A, Brunani A, Savia G et al. Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. Int J Obes 1998;22:97-104.
15. Walter-Kroker A, Kroker A, Mattiucci-Guehlke M et al. A practical guide to bioelectrical impedance analysis using the example of chronic obstructive pulmonary disease. Nutr J 2011;10:35.
16. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A et al. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. Dig Liver Dis 2015;47:309-314.
17. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. Am J Clin Nutr 2005;82:49-52.
18. Hahn M, Massen O, Nencki MPJ. Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Arch Exp Pathol Pharmakol 1893;32:161-210.
19. Balo J, Korpassy B. The encephalitis of dogs with Eck fistula fed on meat. Arch Pathol 1932;13:80-87.

20. Sherlock S, Summerskill WH, White LP et al. Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease. Lancet 1954;267(6836):454-7.
21. Uribe M, Dibildox M, Malpica S et al. Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with psyllium plantago in patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus. Gastroenterology 1985;88:901-7.
22. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: Results of a randomized study. J. Hepatol 2004;41:38-43.
23. Plauth M, Cabré E, Riggio O et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Liver disease. Clin Nutr 2006;25:285-294.
24. Plauth M, Schütz T. Branched-chain amino acids in liver disease: new aspects of long known phenomena. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2011;14:61-66.
25. Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR et al. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. Hepatology 2011;54,1063-1070.
26. Nakaya Y, Okita K, Suzuki K et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. Nutrition 2007;23:113-120.
27. Kawamura E, Habu D, Morikawa H et al. A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: Validation using prognostic markers for pre-liver transplant status. Liver Transplant 2009;15:790-797.
28. Lee IJ, Seong J, Bae JI et al. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid (BCAA) during radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma: A double-blind randomized study. Cancer Res Treat 2011;43:24-31.
29. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL et al. Efecto de una dieta rica en proteínas y alta en fibra más la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada sobre el estado nutricional de pacientes con cirrosis. Rev Gastroenterol México 2018;83:9-15.
30. Gluud LL, Dam G, Borre M et al. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. J Nutr 2013;143:1263-1268.
31. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. Hepatology 2013;58:325-336.
32. Abt M C, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: The influence of microbial products on immune cell homeostasis. Current Opinion in Gastroenterology 25, 496–502 (2009).
33. Abt MC, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: The influence of microbial products on immune cell homeostasis. C Curr Opin Gastroenterol 2009;25:496-502.
34. Jones SE, Versalovic J. Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. BMC Microbiol 2009;9:35.
35. Yan F, Cao H, Cover TL et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. Gastroenterology 2007;132:562-575.
36. Dalmasso G, Cottrez F, Imbert V et al. Saccharomyces boulardii inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. Gastroenterology 2006;131:1812-1825.
37. Zeuzem S. Gut-liver axis. Int J Colorectal Dis 2000;15:59-82.
38. Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. World J Gastroenterol 2015; 21:1691-1702.
39. Macbeth WAAG, Kass EH, Mcdermott WV. Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with Lactobacillus acidophilus. Lancet 1965;1(7382):399-403.
40. Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. Trop. Gastroenterol 2011;32:128-132.
41. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1003-8.
42. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: An open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. Am. J. Gastroenterol 2012;107:1043-1050.
43. Bosques-Padilla FJ, Flores-Rendón AR. Tratamiento de la encefalopatía hepática con probióticos y prebióticos. Rev Gastroenterol Mex 2005;70:372-374.
44. Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P et al. Measuring abdominal circumference and skeletal muscle from a single cross-sectional computed tomography image: A step-by-step guide for clinicians using National

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el método de diagnóstico más eficiente para evaluar el estado nutricio en los pacientes con EH?
   a. DEXA
   b. BIA
   c. Dinamometría
   d. BIVA
   e. Resonancia magnética

2. ¿Cuál es la cantidad y tipo de proteína recomendada en los pacientes con EH?
   a. 0.8-1.2 y con aporte de AACR
   b. 1.0-1.5 g/kg/día y de 60-70% de origen vegetal
   c. 45 a 65% de la energía total de la dieta y con aporte de AACR
   d. 0.8-1.0 y de 60-70% de origen vegetal
   e. 45 a 65% de la energía total de la dieta y de 60-70% de origen vegetal

3. ¿Qué cantidad de AACR ha mostrado menos episodios de EH, aumento significativo de masa muscular y disminución de masa grasa?
   a. 100-150 g/kg/día durante 6 meses
   b. 110 g/día durante 6 meses
   c. 100-150 g/kg/día durante 3 meses
   d. 110-150 g/kg/día durante 6 meses
   e. 110 g/día durante 3 meses

4. ¿Cuáles son las especies de probióticos que han mostrado ser más eficaces para el tratamiento de la EH?
   a. Lactobacillus y Bifidobacterium
   b. Bifidobacterium y Saccharomyces
   c. Lactobacillus rhamnosus y Bifidobacterium longum
   d. Lactobacillus y Saccharomyces
   e. Bifidobacterium longum y Saccharomyces boulardii

Nuevas tecnologías en el diagnóstico de enfermedades esofágicas

Dra. Alicia Sofía Villar Chávez[1], Dr. Daniel Ruiz Romero[1],
Dra. Montserrat Sabanés Hernández[2]

[1]Hospital Ángeles Acoxpa y Hospital HMG Coyoacán, CDMX
[2]Fundación Clínica Médica Sur, CDMX
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La endomicroscopía láser confocal (ELC) se utiliza en esófago de Barrett (EB) como método diagnóstico, sobre todo para la identificación de pacientes con displasia; sin embargo, sus costos y la poca disponibilidad del equipo sólo permiten que sea utilizado con fines de investigación en la actualidad.
- De acuerdo con los consensos recientemente publicados, el rol de la endoscopía como diagnóstico confirmatorio de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) sólo será positivo en caso de esofagitis grave (clasificación de Los Ángeles C y D), EB de segmento largo comprobado por patología o estenosis péptica esofágica.
- La impedancia de la mucosa es una herramienta complementaria para el diagnóstico de los fenotipos de ERGE y para identificar pacientes con esofagitis eosinofílica (EoE).
- Han surgido dos nuevos parámetros para distinguir los fenotipos de ERGE mediante la pH-metría-impedancia: el índice PSPW (por sus siglas en inglés, onda peristáltica inducida por la deglución posterior al reflujo) y la impedancia basal (IB), los cuales mejoran el rendimiento diagnóstico de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Recientemente, se ha puesto a disposición una nueva tecnología, la sonda de imágenes de lumen funcional (FLIP), la cual se ha utilizado en acalasia como complemento diagnóstico de la manometría esofágica de alta resolución (MAR).

INTRODUCCIÓN

El siglo XXI ofrece nuevos avances en procedimientos y protocolos de diagnóstico para el tratamiento de las enfermedades esofágicas; dichas herramientas conllevan a una selección racional y objetiva del tratamiento y, por ende, a mejores resultados (1). Esta revisión destaca los avances más recientes en la aplicación clínica de dispositivos endoscópicos como la endomicroscopía láser confocal (ELC) para el diagnóstico y seguimiento del esófago de Barrett (EB), así como el uso de imagen de banda estrecha (NBI) en la respuesta a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); nuevos parámetros y protocolos en manometría esofágica de alta resolución (MAR) para la identificación y mejor clasificación de los trastornos de motilidad en la ERGE; nuevas mediciones mediante prueba de impedancia-pH para detectar los diversos fenotipos de la ERGE; impedancia de la mucosa y pruebas de distensibilidad para un mejor conocimiento fisiopatológico del esófago; así como pruebas para monitorización y diagnóstico de esofagitis eosinofílica (EoE), nuevos marcadores serológicos, rendimiento diagnóstico en diversas patologías con el trago de bario cronometrado y un novedoso dispositivo de asistencia del esfínter esofágico superior para síntomas laríngeos asociados a reflujo.

DISPOSITIVOS ENDOSCÓPICOS NOVEDOSOS

El uso de ELC se ha utilizado en EB como diagnóstico y en la identificación de pacientes con EB con displasia; es una nueva modalidad endoscópica que mediante la inyección de fluoresceína y el uso de una sonda especial permite obtener imágenes de gran magnitud y alta resolución de la mucosa en tiempo real (2). En un metaanálisis reciente de 14 estudios que evaluaron a 789 pacientes se reportó que la sensibilidad y la especificidad de la ELC era de 89% y

83%, respectivamente, para la detección de EB con displasia (3). Sin embargo, la ELC no se usa en la práctica clínica de rutina debido a los altos costos, la necesidad de capacitación adicional para la interpretación de las imágenes y la dificultad para la realización de biopsias dirigidas en el sitio visualizado (2).

La endoscopía con NBI utiliza un filtro espectral de banda estrecha para visualizar los patrones de la mucosa y la microvasculatura en pacientes con ERGE, permitiendo la identificación de pequeños cambios como el patrón mucoso, islotes de mucosa, microerosiones y aumento de la vascularización en la unión escamocolumnar (4). Aunque el NBI no es la modalidad de primera línea para el diagnóstico de ERGE debido a costos y falta de disponibilidad en muchos centros, se puede utilizar para diferenciar entre enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y esofagitis y en la respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) (5).

Debido a la necesidad de desarrollar una nueva forma de tecnología que aumente la objetividad diagnóstica, que sea fácil de realizar, disminuya costos y reduzca la necesidad de tomar biopsias, la espectroscopía Raman es una plataforma potencial que pretende satisfacer estos criterios. La sonda es insertada por el canal de trabajo del endoscopio e implica la aplicación de luz que induce cambios de polarización molecular y dispersión inelástica de fotones que corresponden a la naturaleza exacta de los modos de vibración Raman, capturando los tejidos por huellas digitales en relación con la proteína, el ADN y los contenidos lipídicos (6). Se ha utilizado para la detección en tiempo real de displasia en EB con una sensibilidad y especificidad de 87% y 84.7%, respectivamente, para displasia de alto grado (7), así como para la detección de adenocarcinoma y displasia asociada a EB con una sensibilidad de 86% y especificidad de 88% (8).

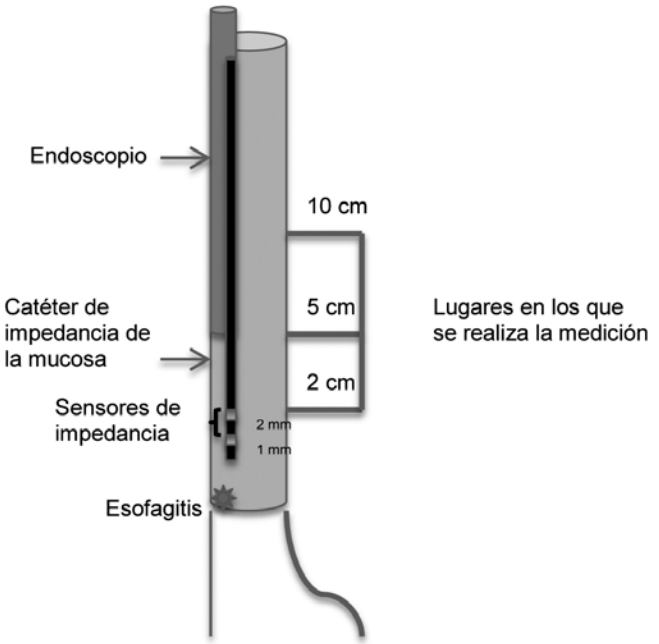
Desde 2014, un grupo internacional de expertos en patología del esófago ha debatido durante 2 años sobre las nuevas pruebas diagnósticas de ERGE y se reunieron en 2017 en Lyon, Francia, para formular el consenso de ERGE de Lyon; para este consenso el rol de la endoscopía como diagnóstico confirmatorio de ERGE sólo será positivo en el caso de esofagitis grave (clasificación de Los Ángeles C y D), EB de segmento largo comprobado por patología o estenosis péptica esofágica. Establecen además el rol de las biopsias para diferenciar ERNE (con pH-metría positiva) de la hipersensibilidad al reflujo, pirosis funcional y sujetos sanos; esto siguiendo un protocolo histopatológico que evalúa la elongación papilar, la hiperplasia basocelular, los espacios intercelulares dilatados, la inflamación intraepitelial, necrosis y erosiones. Sin embargo, los hallazgos histopatológicos pueden superponerse entre los grupos estudiados y no son concluyentes de ERGE. Por tanto, este grupo concluye que la identificación de espacios intercelulares dilatados en microscopía electrónica sugiere lesión de la mucosa por reflujo, pero la aplicación clínica es limitada (9).

Otro dispositivo no necesariamente endoscópico, pero que requiere de su colocación por este medio, es la impedancia de la mucosa (IM), la cual surge de observaciones en pacientes con ERGE erosivo y EB a los que se les realizó monitorización de impedancia-pH y se vio que no eran confiables los resultados, debido a que los valores iniciales de la impedancia eran demasiado bajos para poder ser interpretados (5). Como ya se mencionó, la IM es una sonda que pasa por el canal de trabajo del endoscopio y hace contacto directo con la mucosa para medir la impedancia de ésta (figura 1) (10). Un estudio prospectivo doble ciego mostró que el patrón de la IM a lo largo del eje esofágico identifica pacientes con EoE con un valor predictivo positivo (VPP) de 91%, 90% de sensibilidad y 91% de especificidad, sin necesidad de una evaluación histológica (11). Los estudios de validación mostraron que la IM fue menor en los sitios de esofagitis erosiva que las áreas sin erosiones y los valores de impedancia aumentaron gradualmente desde el esófago distal al proximal en pacientes con ERGE, pero no en individuos sin ERGE (12). Además, la IM detecta la ERGE con mayor especificidad que la monitorización de pH (95% vs. 64%) y con un mayor VPP (96% vs. 40%) (10). También se ha desarrollado un globo de 10 cm con varios sensores de impedancia para medir los cambios epiteliales a lo largo del esófago. Sin embargo, hasta el momento, no se puede proponer que esta tecnología se utilice como una herramienta definitiva para el diagnóstico de ERGE (5). Figura 1

NUEVAS MEDICIONES EN PH-IMPEDANCIA

Entre los valores de monitorización del pH, el tiempo de exposición al ácido (AET, por sus siglas en inglés) es el más significativo, ya que predice la respuesta a la terapia médica o quirúrgica (13). Se han definido nuevos puntos de corte por el Consenso de Porto: un AET <4% se considera definitivamente normal (fisiológico) y > 6% se considera anormal (14). Otro valor en la monitorización de impedancia propuesto por el consenso de ERGE de Lyon es el número de reflujos: un valor >80 episodios de reflujo en 24 horas se considera anormal, mientras que un número <40

Figura 1. Impedancia de la mucosa. Electrodo de impedancia de 2 mm, colocado a 1 mm de la punta de un catéter blando de 2 mm, se avanza a través de un endoscopio para realizar las medidas de IM por contacto directo de la mucosa a través de los sensores en el sitio de esofagitis (si está presente), a los 2, 5 y 10 cm por encima de la unión escamocolumnar. Modificado de referencia 5



es fisiológico y los valores intermedios no son concluyentes. En consecuencia, el número de reflujos por impedancia se considera una medida coadyuvante que se utilizará cuando el AET sea inconcluso (es decir, entre 4% y 6%) (9).

Por otro lado, han surgido dos nuevos parámetros para distinguir los fenotipos de ERGE mediante la impedancia: el índice PSPW (por sus siglas en ingles, onda peristáltica inducida por la deglución posterior al reflujo) y la impedancia basal (IB) (15, 16).

El índice PSPW refleja la integridad de la peristalsis primaria estimulada por los episodios de reflujo y se correlaciona con una adecuada reserva peristáltica, evaluada por las degluciones rápidas y múltiples (MRS, por sus siglas en inglés), así como un excelente rendimiento en la diferenciación de ERGE erosivo y exposición patológica al ácido respecto a pacientes con pirosis funcional y sanos (sensibilidad 99%-100% y especificidad 92%). A pesar de su alta especificidad y sensibilidad para diferenciar pacientes con ERGE de sujetos sanos, el cálculo del índice de PSPW es tedioso, con una variabilidad interobservador significativa; por tanto, es difícil recomendar su uso más allá de la investigación. Su utilidad real es como complemento diagnóstico de la pH-impedancia ante resultados limítrofes (17).

Los valores de la IB reflejan la permeabilidad de la mucosa esofágica. Los valores bajos se han relacionado con alteraciones en los espacios intercelulares y síntomas de reflujo. Debido a que las degluciones impactan en la medición, se ha propuesto realizar la medición nocturna, denominándose impedancia basal nocturna media (MNBI, por sus siglas en inglés); ésta se calcula a partir de tres periodos de 10 minutos separados por una hora de diferencia. Un MNBI bajo (<2292 Ohms) predice de forma independiente la respuesta al tratamiento antirreflujo y la curación de la mucosa (18).

NUEVAS MEDICIONES EN MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN

Una nueva métrica que se propone para evaluar la función de barrera de la unión gastroesofágica (UGE) y así identificar pacientes con esofagitis, exposición anormal al ácido y sanos, es la contractilidad integral

de la UGE (IC-UGE), la cual se calcula utilizando una metodología análoga a la del cálculo de la contractilidad integral distal (DCI), obteniéndose con el recuadro del DCI abarcando el esfínter esofágico inferior y la crura diafragmática durante un periodo de tres ciclos respiratorios (19). Sin embargo, debido a la discrepancia entre los diferentes estudios, lo cual se debe probablemente a la técnica en la medición de la IC-UGE, el consenso de Lyon concluyó que la IC-UGE es una medida prometedora, pero necesita más investigación antes de poder estandarizarse (9).

Las MRS y la prueba del trago rápido (PTR) son dos pruebas provocativas que evalúan la integridad de la inhibición deglutoria durante la MAR. En la MRS se toman cinco tragos de 2 ml con <4 s de separación y en la PTR se toman 200 ml de agua en 30 segundos. El Consenso de Lyon propone que cada estudio de MAR debe ir acompañado de al menos una de estas pruebas provocativas (9, 20).

La respuesta contráctil mayor al DCI basal en el protocolo de la MAR, posterior a la MRS, es un indicador de una adecuada reserva peristáltica y su ausencia predice mayor AET en ERNE, obstrucción de salida, posterior beneficio de la dilatación después de la cirugía antirreflujo y persistencia o desarrollo de motilidad esofágica inefectiva posterior a cirugía (21). En contraste con la MRS, la aplicación clínica más importante de la PTR es distinguir la obstrucción de la UGE de la acalasia (panpresurización esofágica) (22); además, se ha observado una adecuada reserva peristáltica posterior al reto de PTR en 83% de sujetos sanos, 70% en ERNE y sólo en 30% de los pacientes con esofagitis (9).

CITOESPONJA Y MARCADORES SEROLÓGICOS EN EOE

La citoesponja fue diseñada para la detección de EB con sensibilidad de 79.9% (la cual incrementa a 87.2% ante la presencia de EB de segmento largo) y especificidad de 92.4%, siendo además una nueva tecnología que disminuye costos e incomodad para el paciente (23); se ha comenzado a utilizar en pacientes con EoE con la intención de disminuir las endoscopías en su seguimiento. La citoesponja es una cápsula ingerible que se degrada en el estómago a los 5 minutos y contiene en su interior una malla comprimida de 3 cm unida a una cuerda; se recoge una muestra de tejido esofágico de la esponja la cual puede analizarse por histología o inmunohistoquímica. Usando un punto de corte en pacientes con EoE de ≤15 eosinófilos/campo para enfermedad inactiva, su sensibilidad y especificidad es de 75% y 86%, respectivamente (24).

Otro marcador de actividad en EoE es la medición en orina de 3-bromotirosina, un marcador químico de activación de eosinófilos; éste se incrementó 93 veces en pacientes con EoE en comparación con controles no atópicos y 13 veces en pacientes con EoE en comparación con controles atópicos. Aunque esta prueba no se ha usado para diferenciar con precisión pacientes con EoE activa frente a inactiva, este marcador en orina tendrá potencial en el futuro (25).

PRUEBAS DE DISTENSIBILIDAD ESOFÁGICA

Recientemente, se ha puesto a disposición una nueva tecnología, la sonda de imágenes de lumen funcional (FLIP, por sus siglas en inglés), que se centra en la medición de propiedades mecánicas de la pared esofágica (distensibilidad) y cambios dinámicos de la relajación de la UGE. La FLIP utiliza planimetría de impedancia de alta resolución (16 electrodos) durante la distensión controlada por volumen para medir el área de sección transversal luminal a lo largo de un plano axial. Esto se sincroniza con una medida de presión dentro de un balón lleno de líquido (26).

En acalasia se ha utilizado como complemento diagnóstico a la MAR. La FLIP evalúa mejor la función de la UGE porque el grado de apertura luminal es conceptualmente un determinante más importante del transporte del bolo que la relajación de la UGE (27).

La distensibilidad de la UGE es reportada como el índice de distensibilidad (ID) en mm2/mmHg siendo baja en pacientes con acalasia previos al tratamiento y en pacientes con mala respuesta al tratamiento con un valor de corte de 2.8 mm2/mm Hg. Debido a estos hallazgos, se ha propuesto extender este paradigma para el tratamiento con dilatación neumática (DN) guiada por FLIP con base en una serie de 54 pacientes con acalasia a los que se les realizó evaluación por medio de FLIP antes e inmediatamente después de la DN, donde se informó que un aumento del ID de 1.8 mm2/mmHg fue un buen predictor de respuesta clínica con VPP y VPN de 89% y 81%, respectivamente. Además, el análisis de subgrupos mostró una respuesta deficiente en aquellos con ID pre-DN normal (4.8 mm2/mmHg). Esto puede sugerir que la FLIP tiene utilidad en la selección de pacientes que se beneficiarán de la DN, así como evitar dilataciones repetitivas graduadas y, por ende, una respuesta inmediata sintomática, siendo el futuro promisorio,

ya que el perfil de expansión de la tecnología FLIP va en aumento (28).

En EoE el uso de FLIP sólo se recomienda para evaluar la gravedad de la enfermedad y monitorización terapéutica, no como herramienta diagnóstica (26).

MEDICIÓN DE PEPSINA EN SALIVA

La pepsina es una enzima proteolítica cuyo precursor es el pepsinógeno y se libera únicamente por las células principales gástricas; la medición de los niveles de pepsina en la saliva se propuso como un método no invasivo para detectar ERGE con un VPP de 81% y VPN de 78%. Definir un régimen para la recolección óptima de saliva puede ayudar a mejorar esta prueba como un biomarcador para ERGE, ya que esto ha repercutido en la variabilidad de resultados entre diferentes estudios. Mientras tanto, los resultados son prometedores, pero deben ser reproducidos por diferentes centros antes de valorar su uso en la práctica clínica (5, 29).

Recientemente, en un ensayo clínico piloto de 15 pacientes con síntomas laríngeos asociados a reflujo, se ha utilizado un novedoso dispositivo de asistencia del esfínter esofágico superior no farmacológico y no invasivo que se coloca de manera externa por medio de una banda aplicando presiones en la región cricoidea por arriba de 20 a 30 mmHg; se observó una mejoría significativa de los síntomas, además de que dicha mejoría correlacionó con reducciones en la pepsina salival (30).

MEDICIÓN DE D-MANOSA EN SUERO

El perfil metabolómico es un campo emergente que proporciona una herramienta poderosa para descubrir nuevos biomarcadores. El análisis de metabolitos en fluidos biológicos o muestras de tejidos proporciona información sobre el fenotipo metabólico que está relacionado con el diagnóstico y el pronóstico de cáncer, tal es el caso de D-manosa para adenocarcinoma de esófago (ACE). En una cohorte de 159 pacientes con ACE se midió el suero pretratamiento y se observó que los niveles altos de este metabolito estaban asociados a recurrencia en sólo 27.9% vs. 51.9% en aquellos con niveles bajos; por otro lado, la sobrevida a 5 años para los niveles altos fue de 66.4% y 44.6% para los niveles bajos, respectivamente (31). Debido a que es un biomarcador nuevo, se necesitan más estudios en diferentes poblaciones para confirmar estos hallazgos.

TRAGO DE BARIO CRONOMETRADO

Aunque ya es una herramienta diagnóstica ampliamente conocida desde 1997 en la evaluación de pacientes con disfagia esofágica y para remisión sintomática en pacientes tratados de acalasia, el trago de bario cronometrado (TBC) ha surgido como complemento diagnóstico para pacientes con disfagia por obstrucción de salida de la UGE (OSUGE) y su diferenciación en pacientes con acalasia o disfagia de diferente etiología. El TBC consiste en la ingesta de 100-200 ml de sulfato de bario de baja densidad durante 1 minuto en posición vertical, seguido de tomas radiográficas del esófago obtenidas en los minutos 1, 2 y 5. El grado de vaciamiento esofágico se estima midiendo la altura de la columna de bario al minuto 1 y a los 5 minutos, siendo normal una columna de bario <5 cm a los 5 minutos (32).

Recientemente, se analizó el rendimiento diagnóstico de esta prueba en 309 pacientes con disfagia esofágica para diferenciar OSUGE, de acalasia, y disfagia de diferente etología; adicional al trago de bario, se les dio 1 tableta de 13mm de bario, siendo positivo el estudio si ésta permanecía en esófago al final de los 5 minutos; y se observó que la altura de la columna de bario de 5cm al minuto 1 mostró una sensibilidad de 94% y especificidad de 71% y una altura de la columna de bario de 2cm a los 5 minutos mostró una sensibilidad de 85% y una especificidad de 86% para diferenciar la acalasia de la OSUGE y pacientes sin acalasia. La combinación del trago de bario y la tableta aumentaron el rendimiento diagnóstico de 79.5 a 100% en pacientes con acalasia y de 48.9 a 60% en pacientes OSUGE (32). Se debe tomar en cuenta que el TBC es un estudio complementario a la MAR y por ende no lo sustituye, y que estos hallazgos deben ser reproducibles en diferentes poblaciones.

CONCLUSIÓN

Actualmente, contamos con mejores herramientas para la detección de trastornos esofágicos y los datos emergentes están ayudando a definir qué tanto estas herramientas proporcionan exactitud diagnóstica a los médicos. Sin embargo, la mayoría de estas tecnologías son recientes y, por tanto, continúan necesitando un seguimiento adicional para garantizar que mantengan su rentabilidad y utilidad en la práctica clínica.

Tabla 1. Nuevas tecnologías en el diagnóstico de enfermedades esofágicas

MÉTODO DIAGNÓSTICO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Endoscopía con luz de banda estrecha (NBI)	- Distingue entre mucosa normal y enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva (ERNE) y esofagitis por reflujo - Correlaciona con exposición esofágica a ácido	- Impacto en el manejo o respuesta a tratamiento no bien establecido - No está disponible en todos los centros
Endoscopía láser confocal	- Detalle de la histología en tiempo real	- Costos altos - Poca disponibilidad del equipo
Espectroscopia Raman	- Aumenta la objetividad diagnóstica - No es necesaria la toma de biopsias - Requiere poco entrenamiento	- Aun en investigación - Sólo para lesiones focales
Biopsias	- Permiten hacer diagnóstico de esofagitis microscópica y descartar esofagitis eosinofílica	- Hasta el 15% de los sujetos sanos pueden tener esofagitis microscópica
Impedancia de la mucosa	- Disminuida en esofagitis, ERNE, esófago de Barrett y esofagitis eosinofílica - Obtención rápida de información, eliminando necesidad de estudios ambulatorios - Se pueden medir valores a lo largo del eje esofágico y en distribución radial - Normal en pacientes sanos y con pirosis funcional	- Requiere endoscopía (la mayoría de los pacientes la necesitarán como parte del abordaje) - El líquido y aire esofágicos pueden alternar los resultados - Costo no establecido - Requiere validación
Onda peristáltica Inducida por la deglución post reflujo (PSPW)	- Disminuida en esofagitis, ERNE, esófago de Barrett y esofagitis eosinofílica - Normal en pirosis funcional	- Requiere pH-impedancia - Requiere manometría - Incómoda para el paciente - Contacto de los electrodos de impedancia con epitelio esofágico incierto -Requiere cálculos manuales que consumen tiempo (solo investigación)
Concentración de pepsina salivar	- No invasiva - Detecta en altas concentraciones, en una alta proporción de pacientes con ERGE	- Sensibilidad y especificidad moderadas - Requiere validación
Sonda de imágenes de lumen funcional (FLIP)	- Mayor precisión en la evaluación de la unión gastroesofágica - Predictor de respuesta clínica posterior a tratamiento en pacientes con acalasia	- Estudio complementario no sustituye a la manometría esofágica - Costos altos - Poca disponibilidad del equipo
Trago de bario cronometrado	- Bajo costo y accesibilidad - Exposición baja a la radicación - Predice remisión de síntomas posterior al tratamiento en pacientes con acalasia	- Estudio complementario no sustituye a la manometría esofágica

REFERENCIAS

1. Savarino E, Ottonello A, Tolone S et al. Novel insights into esophageal diagnostic procedures. Ann NY Acad Sci 2016;1380:162-177.
2. Wang, T.D. Confocal laser endomicroscopy. Gastrointest. Endosc 2014;80:928-938.
3. Xiong, Y.Q, S.J. Ma, J.H. Zhou et al. A meta-analysis of confocal laser endomicroscopy for the detection of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. J. Gastroenterol Hepatol 2016;31:1102-1110.
4. Arul P, Vinoth B, Alexander T et al. Correlation of narrow band imaging endoscopy and histopathology in the diagnosis of nonerosive reflux disease. Saudi J Gastroenterol 2015;21:330-336.
5. Vaezi MF, Sifrim D. Assessing old and new diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 2018;154:289-301.
6. Sharma N, Takeshita N, Ho K.Y. Raman spectroscopy for the endoscopic diagnosis of esophageal, gastric, and colonic diseases. Clin Endosc 2016;49:404-407.
7. Bergholt MS, Zheng W, Ho KY et al. Fiberoptic confocal Raman spectroscopy for real-time in vivo diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. Gastroenterology 2014;146:27-32.
8. Almond LM, Hutchings J, Lloyd G et al. Endoscopic Raman spectroscopy enables objective diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2014;79:37-45.
9. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. Gut. 2018 Feb 3. pii: gutjnl-2017-314722. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
10. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T et al. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. Gastroenterology 2015;148:334-343.
11. Katzka DA, Ravi K, Geno DM et al. Endoscopic mucosal impedance measurements correlate with eosinophilia and dilation of intercellular spaces in patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1242-1248.
12. Saritas Yuksel E, Higginbotham T, Slaughter JC et al. Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1110-1116.
13. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:884-91.
14. Roman S, Gyawali CP, Savarino E et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastroesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group.
15. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. Neurogastroenterol Motil 2014;26:546-55.
16. Frazzoni M, Bertani H, Manta R et al. Impairment of chemical clearance is relevant to the pathogenesis of refractory reflux oesophagitis. Dig Liver Dis 2014;46:596-602.
17. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:40-6.
18. Rinsma NF, Farré R, Bouvy ND et al. The effect of endoscopic fundoplication and proton pump inhibitors on baseline impedance and heartburn severity in GERD patients. Neurogastroenterol Motil 2015;27:220-8.
19. Nicodème F, Pipa-Muniz M, Khanna K et al. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: Normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. Neurogastroenterol Motil 2014;26:353-60.
20. Savarino E, de Bortoli N, Bellini M et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry: A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. Dig Liver Dis 2016;48:1124-35.
21. Mello MD, Shriver AR, Li Y et al. Ineffective esophageal motility phenotypes following fundoplication in gastroesophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil 2016;28:292-8.

22. Marin I, Serra J. Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders. Neurogastroenterol Motil 2016;28:543-53.
23. Ross-Innes CS, Debiram-Beecham I, O'Donovan M et al. Evaluation of a minimally invasive cell sampling device coupled with assessment of trefoil factor 3 expression for diagnosing Barrett's esophagus: a multi-center case-control study. PLoS Med 2015;12: e1001780.
24. Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA et al. Accuracy and safety of the cytosponge for assessing Histologic activity in eosinophilic esophagitis: A two-center study. Am J Gastroenterol. 2017;112(10):1538-1544.
25. Cunnion KM, Willis LK, Minto HB et al. Eosinophil quantitated urine kinetic: A novel assay for assessment of eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;116:435-439.
26. Hirano I, Pandolfino JE, Boeckxstaens GE. Functional lumen imaging probe for the management of esophageal disorders: Expert review from the clinical practice updates Committee of the AGA Institute. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:325-334.
27. Carlson DA, Lin Z, Kahrilas PJ et al. The functional lumen imaging probe detects esophageal contractility not observed with manometry in patients with achalasia. Gastroenterology 2015;149:1742-1751.
28. Wu MMS, Craig P, Choo L et al. Novel intra-procedural distensibility measurement accurately predicts immediate outcome of pneumatic dilatation for idiopathic achalasia. Am J Gastroenterol 2018;113:205-212.
29. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. Gut 2015;64:373-380.
30. Yadlapati R, Craft J, Adkins CJ et al. The upper esophageal sphincter assist device Is associated with symptom response in reflux-associated laryngeal symptoms. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan 31. pii: S1542-3565(18)30099-5. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.031.
31. Gu J, Liang D, Pierzynski JA et al. D-mannose: A novel prognostic biomarker for patients with esophageal adenocarcinoma. Carcinogenesis. 2017;38:162-167.
32. Blonski W, Kumar A, Feldman J et al. Timed barium swallow: Diagnostic role and predictive value in untreated achalasia, esophagogastric junction outflow obstruction, and non-achalasia dysphagia. Am J Gastroenterol 2018;113:196-203.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué hallazgos endoscópicos confirman el diagnóstico de ERGE?
   a. Esofagitis A de los ángeles
   b. Esofagitis B de los ángeles
   c. Estenosis péptica
   d. EB de segmento largo
   e. C y D son correctas

2. ¿Cuál es el valor más significativo de monitorización del pH para el diagnóstico de reflujo patológico?
   a. Número de reflujos
   b. Tiempo de exposición al ácido
   c. Índice de DeMeester
   d. Número de reflujos largos
   e. Índice de síntomas

3. ¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto de la utilización de la sonda de imágenes de lumen funcional (FLIP)?
   a. Es actualmente el estándar de oro para el diagnóstico de acalasia
   b. Herramienta diagnóstica en esofagitis eosinofílica
   c. Evalúa la distensibilidad esofágica y cambios dinámicos de la unión gastroesofágica
   d. Herramienta complementaria en diagnóstico de reflujo

4. ¿Qué indica una reserva peristáltica alterada posterior a una prueba provocativa?
   a. Persistencia o desarrollo de motilidad esofágica inefectiva posterior a cirugía
   b. Que el paciente tendrá menor exposición al ácido patológico
   c. Si se planea dilatación después de la cirugía, tendrá complicaciones
   d. b y c son correctas
   e. No tiene ninguna significancia clínica

Lesiones pre malignas del esófago y estómago

Dr. Paris Ramos Martínez[1], Dr. Oscar Díaz de León Salazar[2],
Dra. Fernanda Noriega Reyes[3]

[1]Centro de Patología Especializada, Departamento de Patología de la Universidad Cuauhtémoc
[2]Hospital Beneficencia Española
[3]Universidad Cuauhtémoc
San Luís Potosí, San Luis Potosí

PUNTOS CLAVE

- Las lesiones preneoplásicas o premalignas conllevan daño al ADN celular.
- Éstas son reversibles si se quita el estímulo lesivo que las causa.
- La lesión preneoplásica más relevante en esófago es la metaplasia intestinal completa con células goblet, llamada esófago de Barrett.
- La lesión preneoplásica más relevante en el estómago es la metaplasia gástrica tipo II.
- Existen múltiples escalas para graduar la displasia (OMS, OLGA, Viena). Es importante evaluar sus categorías de acuerdo con su potencial maligno.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones premalignas o precancerosas, en el intestino, son resultado final del daño al ADN celular, lo cual hará que los mecanismos de apoptosis celular fallen y, a la vez, la división celular se multiplicará, siendo incontenible. Esta multiplicación puede ser suficiente para atravesar la membrana basal y le será posible viajar por los vasos sanguíneos o linfáticos y así dar metástasis, a este conjunto de eventos desafortunados es lo que llamamos cáncer (1).

Para iniciar el estudio de las lesiones premalignas, nos debemos remontar a la patología básica en la que la atrofia, la metaplasia y la displasia son estudiadas como parte normal del proceso de reparación celular, acorde a la fisiopatología (1).

METAPLASIA

La metaplasia es el reemplazo reversible de un fenotipo celular (epitelial o mesenquimatoso) por otro, ambos normales. Esto se debe a un daño externo, principalmente inflamación (daño físico, químico, mecánico, etc.) (1, 2). La metaplasia ocurre por factores que modifican al ADN celular. Es un proceso continuo, que los genetistas llaman "reprogramación", en el que una célula madre modifica factores de transcripción y de crecimiento, dando señales a citocinas durante el desarrollo de estas células, lo que resultará en un fenotipo celular diferente (3).

LESIONES PREMALIGNAS ESOFÁGICAS

Metaplasia esofágica. La metaplasia más trascendente en el esófago es la metaplasia intestinal especializada, mejor conocida como esófago de Barrett (EB), que ha sido ampliamente estudiada. En el EB ocurren múltiples cambios genéticos, caracterizados por daño a las células glandulares submucosas o epidermoides del esófago, lo cual hace que modifiquen su fenotipo a una célula de tipo intestinal (duodeno, Íleon o yeyuno), que son fácilmente reconocibles por presentar células caliciformes o células goblet. Así, el nombre y apellido completo del esófago de Barret es "metaplasia intestinal especializada con células goblet". La fisiopatología del esófago de Barrett es compleja, sin embargo, ha sido ampliamente estudiada debido al riesgo de anteceder al adenocarcinoma del esófago de fenotipo intestinal. La secuenciación genómica de las biopsias con adenocarcinoma ha revelado la presencia de mutaciones compartidas entre lesión precursora y cáncer 4.

Genética del esófago de Barrett. En el EB ocurre una alteración en el ADN de las células epiteliales, en los genes CDX2, OX9 y FOXA2 que codifican para factores de trascripción y éstos para factores de crecimiento que promueven la formación de una célula glandular con fenotipo de caliciforme. Algunos autores llaman a este proceso transdiferenciación (4). Se ha propuesto otro modelo en donde la

célula progenitora o célula madre se diferencia en una célula caliciforme, en posición de una escamosa, y a este proceso se le conoce como reprogramación o transcompromiso celular. Hay estudios muy interesantes que demuestran que las células totipotenciales de la medula ósea contribuyen a la formación de las células caliciformes (4, 5). Existen estudios hechos en receptores de trasplante de medula ósea en los que se ha demostrado que si el donador es de género opuesto y se estudian las células goblet del receptor, éstas muestran cariotipo del donador. Por ejemplo, si el paciente receptor es hombre con cariotipo XY, las células metaplásico muestran cariotipo XX correspondientes a la donante mujer (5).

Algunas de las biopsias obtenidas de EB muestran focos de metaplasia acinar pancreática. Estas células acinares se caracterizan por grupos o islas de células con citoplasma eosinófilo granular, supranuclear y citoplasma basófilo subnuclear, similar a los acinos pancreáticos. Esta metaplasia es un hallazgo en EB y a pesar de su localización, algunos autores creen que representan una adaptación al daño celular, mientras que otros sugieren un origen congénito. Sin embargo, carecen de significancia clínica.

Actualmente, se distingue a la unión esofago-gástrica como una unidad por separado del esófago y del estómago, donde también existe metaplasia intestinal caracterizada por adición de células goblet al epitelio columnar, causada por reflujo gastroesofágico crónico. Se describe que estos pacientes tienen bajo riesgo de desarrollar adenocarcinoma, por lo que algunos expertos no recomiendan su seguimiento estrecho (5).

Metaplasia columnar esofágica sin células goblet. La metaplasia sin células goblet aparece especialmente en los pacientes con esófago de Barrett corto o ultra corto. Tradicionalmente, la presencia de células goblet se ha asociado como factor de riesgo dependiente al desarrollo de adenocarcinoma, sin embargo, el riesgo en estos pacientes es desconocido (6). En los estudios moleculares se ha observado una relación negativa en la presencia de células caliciformes y pérdida de heterocigosidad. Así, se podría pensar que la presencia de estas células es un factor protector contra el desarrollo de adenocarcinoma del esófago. Sin embargo, esto es controversial hasta el día de hoy (5).

Displasia esofágica. La displasia se define como la presencia neoplásica inequívoca, que se mantiene confinada a la membrana basal del epitelio. En la mayoría de los países occidentales, incluyendo el nuestro, los especímenes analizados son categorizados en: negativo para displasia, indefinido para displasia y con displasia (ya sea alto o bajo grado). El diagnóstico y graduación se hacen con base en criterios morfológicos, glandulares y celulares. En ciertos lugares de Europa y Asia prefieren usar la clasificación de Viena, la cual se formuló para disminuir las discrepancias en el diagnóstico de displasia entre los japoneses y los occidentales, tratando de hacer un consenso mundial. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud propone el uso del término "neoplasias intraepiteliales", desplazando al término de displasia (por ejemplo: neoplasia intraepitelial escamosa de alto grado/ neoplasia intraepitelial glandular de alto grado), en donde lo que conocemos como "displasia" es llamada "neoplasia no invasora" y usa el término "sospechoso de invasión" para aquellas lesiones que no muestran en forma inequívoca la invasión a la lámina propia. Actualmente, existen varias escalas para graduar o tratar de clasificar el daño celular (*v. gr.*, OLGA u OMS), las cuales tienen mucho en común.

El desarrollo de adenocarcinoma originado en el esófago de Barrett sigue la secuencia metaplasia–displasia–adenocarcinoma, caracterizado por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, las cuales aparecen antes de que el patólogo lo pueda diagnosticar al microscopio. Estas alteraciones moleculares ocurren por modificaciones del ciclo celular, apoptosis, señalización celular y vías de adhesión. La alteración genética más frecuente en el EB es la inactivación del gen supresor conocido como p16 IMK4A/CDKN, localizado en el cromosoma 9p21). Otras alteraciones se pueden observar en ambos alelos del gen CDK2A o p53 (localizado en el cromosoma 17p13). Los pacientes con EB muestran alteraciones de la fase S del ciclo celular y una sobreexpresión de marcadores de proliferación celular como PCNA y Ki67. Normalmente, para desarrollar adenocarcinoma, las alteraciones ocurren en varias vías, siendo frecuente la aneuploidia, seguida de la detención de apoptosis celular (8, 10).

CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Esófago de Barrett sin displasia (negativo para displasia). En esta lesión se observa sólo metaplasia, epitelio columnar con presencia de células goblet y sólo muestra cambios reactivos o regenerativos, secundarios a inflamación aguda o crónica.

Esófago de Barrett indefinido para displasia. En algunas ocasiones, los cambios reactivos pueden ser abundantes. particularmente en áreas ulceradas o con inflamación aguda (presencia de abundantes

neutrófilos, eosinófilos). En esos casos es difícil distinguirlos de la verdadera displasia. En este contexto se aconseja usar el término "indefinido para displasia", que debe ser usado sólo temporalmente hasta obtener nuevas biopsias, después de que la úlcera o inflamación haya sanado. Este término suele usarse cuando hay problemas técnicos (biopsias muy superficiales o escasas, mala preservación del material, mala orientación del material, daño por cauterio) o atipia relacionada a inflamación y úlcera (denudación del epitelio). En ocasiones, se observa como artificio, sobreestratificación, depleción de mucina, mitosis aumentadas (aunque no atípicas) e hipercromía nuclear, cambios atípicos sólo en las bases de las criptas, pero con evidencia de maduración adecuada de la superficie. Al patólogo le es útil observar áreas vecinas, lo cual, si es normal, apoya a que sean sólo cambios reactivos (6).

Esófago de Barrett con displasia. Existen dos patrones de displasia: adenomatosa (conocida por su existencia en los adenomas del colon) y no adenomatosa. Esta última se refiere a la displasia de fenotipo foveolar o displasia de tipo gástrico.

Esófago de Barrett con displasia adenomatosa de bajo grado. Caracterizado por cambios estructurales mínimos, muy similar a la arquitectura del esófago de Barrett. Las células epiteliales que revisten las glándulas suelen ser elongadas, estar "amontonadas" (con disminución del estroma entre ellas), núcleos alargados e hipercromáticos, de membrana nuclear irregular, normalmente sin nucléolo evidente. Es común que las células goblet desaparezcan o disminuyan de forma importante. En la displasia de bajo grado de fenotipo adenomatosa es patognomónica la presencia de núcleos alargados y estratificados "en forma de lápiz", pero alineados en la base de la célula, conservando la polaridad, con presencia de citoplasma. Algunas otras características son el aumento en el número de mitosis (típicas y atípicas), ligero aumento en la relación núcleo:citoplasma, y la falta de maduración celular en la superficie de las criptas glandulares. Es común observar transición abrupta entre el tejido displásico y no displásico, lo cual es útil para hacer el diagnóstico diferencial entre displasia y atipia reactiva. La presencia de los cambios arquitecturales y celulares, acompañados de la ausencia de inflamación, son datos inequívocos de neoplasia (displasia de bajo grado).

Esófago de Barrett con displasia adenomatosa de alto grado. En esta lesión existe mayor desarreglo morfológico, estructural glandular y del epitelio de revestimiento, con presencia de mayor atipia celular, como las descritas previamente en la displasia de bajo grado y epitelio normal. Las características arquitecturales comprenden un cambio velloso. Las criptas glandulares se tornan más complejas, hay variabilidad en la forma y el tamaño de las criptas, sobreposición, irregularidad y mucha ramificación. Citológicamente, el epitelio con displasia de alto grado muestra pronunciada estratificación nuclear (alcanzan todo el largo de la célula, sin o con escaso citoplasma), extensa pérdida de la polaridad, así como pleomorfismo nuclear, nucléolos prominentes y actividad mitótica atípica importante. También suele desparecer el moco de las células caliciformes. Puede haber necrosis en las criptas y desaparece el estroma entre glándulas, dando la apariencia de estar "espalda con espalda". Ante estos hallazgos, se debe de pensar en adenocarcinoma intramucoso.

Adenocarcinoma intramucoso. Se define como la presencia epitelio neoplásico que ha sobrepasado la membrana basal, sin alcanzar la capa submucosa (el límite final es el margen profundo de la muscular de la mucosa). En términos estrictos, ésta no es una lesión preneoplásica, sino un carcinoma temprano. Por la presencia de vasos linfáticos y vasculares, sería posible dar metástasis ganglionares en adenocarcinoma de esófago intramucoso (5% de riesgo) (10). Los criterios recomendados para diferenciar el adenocarcinoma intramucoso y establecer diagnóstico diferencial con displasia de alto grado son:

1. Las células individuales neoplásicas invaden la lámina propia sin conexión a las criptas.
2. Láminas de células malignas sin diferenciación glandular.
3. Glándulas con patrón infiltrante, notablemente anguladas que residen en la lámina propia.
4. Patrón glandular complejo de glándulas anastomosadas dentro de la lámina propia.
5. Glándulas neoplásicas con patrón de espalda con espalda (pérdida total de estroma de la lámina propia) o patrón arquitectural notablemente desarreglado, que no pueda ser explicado por la presencia de EB preexistente.

DISPLASIA PAVIMENTOSA/EPIDERMOIDE

La displasia pavimentosa es la precursora del carcinoma epidermoide del esófago, que es el subtipo más prevalente de carcinoma de esófago (90%) (16). Esta lesión es mucho menos común en nuestra población, tal vez con una relación 5:19 y mucho más frecuente en otras regiones anatómicas. La más conocida es el carcinoma epidermoide de cérvix, la cual es ocasionada por infección por virus del

papiloma humano. Actualmente, se considera que los factores de riesgo para desarrollar carcinoma epidermoide de esófago son las mutaciones en p53 y en CDKN2 en más de 90% de los casos. Sin embargo, no se tiene claro cuáles son las diferencias genómicas entre carcinoma y displasia epidermoide. Se sospecha que tiene que haber un doble error (llamado "doble hit") en la transcripción sin reparación del ADN (12). La displasia epidermoide se divide en alto y bajo grados, de acuerdo con su aspecto morfológico. La displasia de bajo grado se caracteriza por forma, organización y localización de mitosis anormales, y afecta sólo el tercio basal. El criterio de alto grado es que estas características aparezcan en los dos tercios superiores del epitelio analizado (12).

DISPLASIA SERRADA

Esta displasia es poco conocida y ha sido poco estudiada. En comparación con el fenotipo intestinal, hay pocos estudios moleculares y morfológicos, y es más frecuente en el tubo digestivo distal que en el estómago y el esófago. La displasia serrada es una variante de la displasia intestinal, ya que tiene epitelio columnar y presencia de células goblet. La displasia serrada de bajo grado presenta una configuración de la luz glandular en "dientes de sierra". Esta displasia habitualmente afecta sólo porciones superiores de las criptas. En cambio, la displasia serrada de alto grado afecta con patrón en sierra a la glándula en toda su extensión, acompañada de ausencia de estroma, sobrepoblación celular glandular, presencia de sobreposición e irregularidad nuclear, además de disposición anormal de mitosis en todo el extensor del epitelio. La historia natural de esta displasia se desconoce, al igual que la del tipo foveolar, ya que ha sido poco caracterizada y estudiada debido a su reciente descripción (6). En un estudio de cohorte que incluyó a 270 pacientes con EB, se encontró 18 pacientes con displasia no intestinal (serrada y foveolar), quienes luego de 5 años mostraron mayor prevalencia de displasia de alto grado y un aumento significativo en el número de anormalidades en el ADN por citometría de flujo. Sin embargo, la tasa final de progresión a carcinoma fue la misma que en casos de metaplasia intestinal (6).

¿POR QUÉ SE PRESENTAN LOS PROBLEMAS EN EL DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA?

Error de muestreo. La displasia es endoscópicamente indetectable, y puede variar, de ser focal a mínima o difusa. La posibilidad de detectar displasia es proporcional al número, tamaño y profundidad de las biopsias obtenidas en la endoscopía. Se recomienda tomar un mínimo de 8 biopsias, enviarlas por separado, en cuadrantes bien orientados, del tamaño más grande posible (biopsias jumbo), a intervalos de 1-2cm a lo largo del segmento metaplásico. Las nuevas técnicas (cromoendoscopía o la endoscopía confocal) parecen ayudar al diagnóstico más preciso y a disminuir los falsos negativos en el diagnóstico de displasia en EB.

Variabilidad interobservador. Debido al amplio espectro morfológico, suele haber una gran variabilidad intra e interobservador en el diagnóstico de displasia. El grado mayor de variabilidad ocurre en los espectros altos y bajos de la enfermedad, separando regeneración de displasia de bajo grado y al tratar de diferenciar entre adenocarcinoma y displasia de alto grado. Como resultado, la American Gastroenterological Association y otras instituciones han recomendado ampliamente que todo diagnóstico potencial de displasia sea confirmado por dos patólogos, o por lo menos por un patólogo gastrointestinal experimentado antes de empezar el tratamiento. Un estudio demostró que cuando dos patólogos gastrointestinales están de acuerdo en el diangostico de displasia de bajo grado, 41% de los pacientes progresó a displasia de alto grado o adenocarcinoma después de una media de 11 meses. Sin embargo, cuando 3 patólogos gastrointestinles acordaban el diagnóstico de displasia de bajo grado, 45% progresaba a adenocarcinoma en un periodo más largo (7).

En la comunidad de patólogos existe cierta tendencia al sobrediagnóstico de la displasia de alto grado. Por ejemplo, en un estudio de 485 pacientes, cerca de 40% de diagnósticos con displasia de alto grado hechos por un patólogo general, fue re-diagnosticado a un grado menor (11% sin displasia, 12% indefinido, 16% displasia de bajo grado) cuando fueron revisados por 3 patólogos experimentados. Incluso, un porcentaje pequeño ni siquiera tenía criterios diagnósticos de esófago de Barrett (8).

DISPLASIA ESOFÁGICA NO ADENOMATOSA (FOVEOLAR)

Esta metaplasia también es conocida como displasia gástrica o foveolar. Es una lesión rara y poco conocida por los patólogos. No se ha estudiado a fondo biológicamente, así como tampoco su historia natural. Se caracteriza por criptas que muestran notable patrón de "espalda con espalda", con escasa lámina propia y tienen células cuboidales, cromatina

abierta y nucléolo prominente. Este patrón suele ser diagnosticado como adenocarcinoma intramucoso, para términos clínicos. Se recomienda tratar siempre como displasia de alto grado (6).

¿QUÉ OTRAS PRUEBAS PUEDE HACER EL PATÓLOGO PARA APOYAR EL DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA?

Hay pocas cosas que sean efectivas. Sin embargo, se han hecho múltiples publicaciones en búsqueda de pruebas complementarias. Por ejemplo, el uso de inmunohistoquímica con los marcadores: Ki67, PCNA, Cyclina D1, p53· y AMACR o racemasa, pero ningún estudio ha sido totalmente concluyente, incluso con biología molecular, tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. Aunque varios estudios han publicado que la extensión y distribución de la inmunotinción de KI-67 correlaciona con el grado de displasia, este marcador podría detectarse como falso positivo en casos con regeneración. En mi experiencia, si se conjunta la imagen endoscópica, clínica, histoquímica (11) (simples niveles he) e inmunohistoquímica (racemasa Ki67 y p53), el patólogo tiene mayor confianza para hacer el diagnóstico de displasia de alto grado, ya que se basa en un análisis cuantitativo, en lugar de uno apreciativo y cualitativo. También p53 ha demostrado estar presente en biopsias que se firman como negativas para displasia. Y el uso de técnicas especiales incrementa el costo en más de 100%, por lo cual su uso debe ser evaluado caso por caso (11, 12).

LESIONES PREMALIGNAS DEL ESTÓMAGO

El estómago en la juventud y en la edad adulta. Antes del descubrimiento del *Helicobacter pylori* (Hp), la gastritis crónica atrófica era considerada como una fase normal del envejecimiento, particularmente en partes del mundo donde la prevalencia es alta. En realidad, la atrofia no es un componente normal de la edad y se ha demostrado que el número glandular del antro y del cuerpo no cambia en los extremos de la vida. Lo que cambia es la cantidad de agregados linfoides, el largo del cardias y la arquitectura foveolar, predominantemente en el antro.

Metaplasia intestinal. La metaplasia intestinal se define como el reemplazo de la mucosa gástrica por células del intestino delgado (células goblet, enterocitos y células de Paneth). Existen 2 tipos generales (tipo I y tipo II) (13).

Tipo I: Metaplasia completa. Semeja epitelio del intestino delgado: contiene células goblet que producen mucinas ácidas, enterocitos con microvellosidades y células de Paneth.

Tipo II: Metaplasia incompleta. Muestra una mezcla desarreglada de células goblet, células intestinales inmaduras, productoras de sialomucinas y sulfomucinas. Ésta se divide en IIa y IIb de acuerdo con el tipo de mucinas que produce.

La metaplasia incompleta se ha asociado más fuertemente al riesgo de carcinoma gástrico. El tipo I no posee riesgo teórico de progresión a metaplasia, en comparación con IIb (algunos autores los llaman tipo III), que es considerada un proceso displásico (13, 17).

La metaplasia intestinal puede desarrollarse en múltiples enfermedades, sin embargo, su presencia casi siempre es indicativa de alguna forma de atrofia. Esto hace que algunos autores consideren la metaplasia como sinónimo de gastritis atrófica. Muchos estudios han demostrado que la metaplasia intestinal ocurre con mayor frecuencia en pacientes con infección por Hp. Existe la teoría de que la metaplasia es un mecanismo de adaptación o un tipo de defensa contra esta infección, ya que el cambio de pH puede ser defensivo, pero también puede ser una adaptación de una microbiota bacteriana alterada. Las sulfomucinas suelen ser más resistentes a las enzimas bacterianas que los otros tipos de mucinas (mucinas ácidas).

Atrofia gástrica. Gastritis atrófica es definida como la pérdida de glándulas gástricas. La atrofia es un diagnóstico histológico, no una entidad nosológica.

La atrofia fúndica difusa suele ser patognomónica de gastritis autoinmune, como una consecuencia de la destrucción de las células parietales (mucosa oxíntica), siendo menos grave y más focal, limitada al antro en la gastropatía reactiva (por daño biliar). La clasificación de Sidney reconoce gastritis atrófica multifocal referida como gastritis atrófica ambiental.

Displasia. El término displasia gástrica no varía mucho del modelo esofágico. También se describe como presencia histológica, inequívoca de epitelio neoplásico, sin evidencia de invasión (13). Actualmente, existen demasiadas clasificaciones para la displasia gástrica, siendo similar la nomenclatura.

Existe confusión en el tema de la nomenclatura entre la palabra “adenoma” y el término “displasia”. Antes se le llamaba adenoma a toda lesión polipoide con presencia de displasia, sin embargo, existen los términos de adenoma plano o adenoma “excavado”/deprimido. Ahora definimos “adenoma” como lesión benigna, con cualquier presencia de displasia, sin inflamación (por ejemplo, gastritis atrófica), ya sea polipoide, plana, excavada. El término displasia es

usado para aquella lesión con presencia de inflamación, aunque prácticamente, el uso de adenoma y displasia son usados en todo el mundo como sinónimos (12, 13).

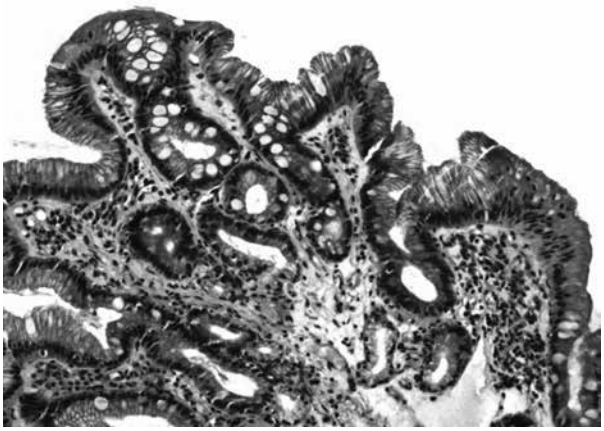
RECOMENDACIONES DEL PATÓLOGO

1. Tratar de distribuir en frascos diferentes por regiones anatómicas y áreas de importancia y notificar al patólogo de éstas.
2. Usar formaldehído amortiguado para biopsias, ya que el pH será importante si se decide hacer estudios de inmunohistoquímica o biología molecular.
3. Para citologías, usar alcohol de 96 grados, en relación 1:3.
4. Información clínica con antecedentes de importancia (consumo de medicamentos, hallazgos de importancia en la endoscopía, antecedentes patológicos, diagnóstico previo de patología).
5. En caso de tener dudas del resultado de patología, hablar con el patólogo y tratar de hacer correlación clínica o clínica-endoscópica.
6. Evaluar el caso, si requiere segunda o tercera opinión de algún colega con más experiencia.

Tabla 1. Sistemas de clasificación en displasias del tubo digestivo

Japonesa (JRSGC)	Occidental Golstein et al	Padua	Viena	Viena revisada	OMS
Grupo I: Normal	Cambios reactivos	Categoría 1: Negativo para displasia	Categoría 1: Negativo para displasia	Categoría 1: Negativo para displasia	Sin displasia
Grupo II: Benigno con atipia	Indefinido para displasia	Categoría 2: Indefinido para displasia	Categoría 2: Indefinido para displasia	Categoría 2: Indefinido para displasia	Indefinido para neoplasia intraepitelial /displasia
Grupo III:borderlino	Displasia / Adenoma de bajo grado	Categoría 3.1: Neoplasia no invasora – de bajo grado	Categoría 3: Neoplasia no invasora – de bajo grado	Categoría 3: Neoplasia mucosa displásica de bajo grado /adenoma	Neoplasia intraepitelial /displasia de bajo grado
Grupo IV: Sospechoso de carcinoma invasor	Displasia / Adenoma de bajo grado	Categoría 3.2: Neoplasia no invasora – de alto grado Categoría 3.2.1: sospechoso de invasión Categoría 3.2.2: Carcinoma no invasor	Categoría 4: Neoplasia no invasora – de alto grado Categoría 4.1: Displasia /adenoma de alto grado Categoría 4.2: Carcinoma no invasor Categoría 4.3: Sospechoso de carcinoma invasor	Categoría 4: Neoplasia mucosa de alto grado 4.1 adenoma / displasia de alto grado 4.2carcinoma no invasor 4.3 sospechoso de carcinoma invasor 4.4 Carcinoma intramucoso	Neoplasia intraepitelial /displasia de alto grado
Grupo V: Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Categoría 4: Sospechoso de carcinoma invasor Categoría 5: Carcinoma invasor	Categoría 5: Neoplasia invasora Categoría 5.1: Carcinoma intramucoso Categoría 5.2: Carcinoma submucoso o más profundo	Categoría 5: Invasión submucosa por carcinoma	Carcinoma intramucoso / neoplasia intramucosa Neoplasia invasora

Figura 1: Metaplasia intestinal especializada, con células goblet



REFERENCIAS

1. Kumar V, Abbas KB, Fausto N, Mitchell RN, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015.
2. Tosh D, Slack JM. How cells change their phenotype. Nat Rev Mol Cell Biol 2002;3:187-94.
3. Eberhard D, Tosh D. Transdifferentiation and metaplasia as a paradigm for understanding development and disease. Cell Mol Life Sci 2008;65:33-40.
4. Chen XX, Zhong Q, Liu Y et al. Genomic comparison of esophageal squamous cell carcinoma and its precursor lesions by multi-region whole-exome sequencing. Nat Commun. 2017;8:524.
5. Hutchinson L. Human Barrett's adenocarcinoma of the esophagus, associated myofibroblasts, and endothelium can arise from bone marrow-derived cells after allogeneic stem cell transplant. Stem Cells Dev 2011;20:11-7.
6. Robert D, Odze MD, Bita V et al. Barret´s esophagus a comprenhensive and contemporary review for the pathologist Am J Surg Pathol 2016;40:e45-e66.
7. Moole H, Patel J, Ahmed Z et al. Progression from low-grade dysplasia to malignancy in patients with Barrett's esophagus diagnosed by two or more pathologists. World J Gastroenterol 2016;22:8831-8843.
8. Sangle NA, Taylor SL, Emond MJ et al. Overdiagnosis of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: A multicenter, international study. Mod Pathol 2015;28:758-65.
9. Kalatskaya I. Overview of major molecular alterations during progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. Ann N Y Acad Sci 2016;1381:74-91.
10. Varghese S, Newton R, Ross-Innes CS et al. Analysis of dysplasia in patients with Barrett's esophagus based on expression pattern of 90 genes. Gastroenterology 2015;149:1511-1518.
11. Eluri S, Brugge WR, Daglilar ES et al. The presence of genetic mutations at key loci predicts progression to esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2015;110:828-34.
12. Panarelli NC, Yantiss RK. Do ancillary studies aid detection and classification of Barrett esophagus? Am J Surg Pathol. 2016;40:e83-93.
13. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia Korean J Intern Med 2016;31:201-209.
14. Chen XX, Zhong Q, Liu Y et al. Genomic comparison of esophageal squamous cell carcinoma and its precursor lesions by multi-region whole-exome sequencing. Nat Commun. 2017;8:524.
15. Findlay JM. Genetic biomarkers of Barrett's esophagus susceptibility and progression to dysplasia and cancer: A systematic review. Dig Dis Sci 2016;61:25-38.
16. Companioni O, Sanz-Anquela JM, Pardo ML et al. Gene expression study and pathway analysis of histological subtypes of intestinal metaplasia that progress to gastric cancer. PLoS One. 2017;12:e0176043.
17. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Can¬cer Res 1988;48:3554-3560.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué es la metaplasia?
   a. Es la aparición de una lesión premaligna en un tejido sano
   b. Es el reemplazo reversible de un fenotipo celular por otro, ambos normales
   c. Es el reemplazo irreversible de un fenotipo celular por otro anormal
   d. Es el paso previo al cáncer en un tejido sano

2. ¿Cuál de los siguientes cambios histológicos caracteriza al esófago de Barrett?
   a. La presencia de displasia
   b. La presencia de fibrosis
   c. La metaplasia intestinal especializada con células caliciformes
   d. La inflamación aguda y crónica que se confunde con displasia

3. ¿Cuál de las siguientes lesiones es la precursora del carcinoma epidermoide del esófago?
   a. La displasia serrada
   b. La displasia foveolar
   c. La displasia intestinal
   d. La metaplasia pavimentosa

Escrutinio de lesiones premalignas del aparato digestivo proximal. ¿En quién, cuándo y con qué?

Dr. Jaime de Jesús Aguilera Carrera, Dr. Edgard Hugo González Olivo

Hospital de Especialidades Médicas de la Salud
San Luis Potosí, San Luis Potosí

PUNTOS CLAVE

- El esófago de Barrett se considera el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico (ACE).
- La presencia de metaplasia intestinal especializada con células caliciformes confiere mayor riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico.
- Es muy importante identificar a la población con mayor riesgo y emplear mejor los recursos para la vigilancia de los pacientes con esófago de Barrett.
- A diferencia de lo que sucede con el EB, hay poca información y estrategias de cribado para identificar a la población con riesgo de desarrollar alteraciones que predisponen al cáncer gástrico (CG).
- La gastritis atrófica y la metaplasia intestinal son alteraciones asociadas al desarrollo de cáncer gástrico.

INTRODUCCIÓN

Según GLOBOCAN 2012, el cáncer del estómago ocupa el cuarto lugar de incidencia global para ambos géneros con 951,594 casos (6.8%) y 12.1/100,000 personas/año, mientras que el esófago es el sexto con 455,784 casos (3.2%) y 5.9/100,000 personas/año. Con respecto a la mortalidad, el cáncer gástrico es la tercera causa con 723,073 casos (8.8%) y una incidencia de 4.7/100,000 personas/año, mientras que el de esófago es la sexta con 400,169 casos (4.9%) con una incidencia de 5/100,000 personas/año. En este capítulo revisaremos las alteraciones que se han asociado al adenocarcinoma esofágico (ACE) y gástrico (ACG): la metaplasia intestinal (MI), la displasia de bajo grado (DBG), la displasia de alto grado (DAG), la gastritis crónica, la selección y vigilancia de los pacientes con riesgo.

ESÓFAGO DE BARRETT (EB)

Existen pocos temas tan controvertidos en padecimientos digestivos como el esófago de Barrett. Esta lesión se considera el principal factor de riesgo para el desarrollo de ACE, aunque la progresión es lenta y en la mayoría de los pacientes nunca sucederá. En las últimas cuatro décadas se observó aumento de su incidencia en más de cinco veces en Estados Unidos de Norteamérica. Se cree que el cambio de mucosa metaplásica al adenocarcinoma requiere estadios previos de displasia, pero en algunos pacientes puede presentarse sin este cambio.

Las controversias inician con su descripción. En la revisión de la literatura, Tileston, en 1906, encontró 44 casos publicados de úlcera esofágica que tenían mucosa de tipo gástrico que consideró "ectópica" y en la parte inferior estaban revestidas por "intestino mediastinal". Norman Rupert Barrett (1903-1979) publicó en 1950: "La mayoría de estos casos son ejemplos de esófago corto congénito... una parte del estómago se extiende al mediastino, y aún hasta el cuello, donde se puede formar una úlcera gástrica típica" (1). Por lo menos, se han empleado 30 nombres diferentes para este padecimiento. Se atribuye a Seaman y Wylie el uso inicial del término "esófago de Barrett" (2), a pesar de que el mismo Barrett aceptaba que otros autores como Philip Rowland Allison habían aportado más al estudio de esta enfermedad (3).

DEFINICIÓN: EL DEBATE CONTINÚA

Las diferencias en la definición del EB pueden influir en los informes epidemiológicos. La sospecha endoscópica se establece cuando un segmento mayor de un centímetro del epitelio esofágico distal es sustituido por un epitelio columnar, pero debe corroborarse mediante biopsias con la evidencia

histológica. La presencia de MI especializada con células caliciformes (figura 1), confiere mayor riesgo para el desarrollo de ACE, por lo que, para la mayoría de las guías, es un requisito indispensable. Sin embargo, la guía Británica (4), la Japonesa (5) y el consenso de Asia y el Pacífico (6) no la consideran necesaria para el diagnóstico de EB. Esto se debe a que ha aumentado el número de informes de ACE sin la presencia de MI. Además, para diagnosticar la presencia de MI se requiere de al menos 8 biopsias para lograr un rendimiento diagnóstico de 68 por ciento. Figura 1.

¿En quién? Solo se recomienda el cribado para la población que tiene al menos tres factores de riesgo de desarrollar EB, que son los mismos para el ACE: pacientes con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) por más de 5 años, mayores de 50 años, raza blanca, sexo masculino (es 2 a 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres) y obesidad central. También se recomienda escrutinio en presencia de sólo uno de estos criterios cuando hay algún familiar de primer grado con EB o ACE (4, 6-10). La historia actual o pasada de tabaquismo aumenta el riesgo de ACE. El consumo de alcohol no tiene asociación con EB ni con ACE (8). Para el diagnóstico endoscópico se recomienda emplear los criterios C y M de Praga (11), que miden en centímetros la extensión circunferencial máxima (C) y la extensión máxima por arriba de la unión esófago gástrica (M). Es crucial identificar en forma adecuada la unión esófago-gástrica, definida en estos mismos criterios como el margen proximal de los pliegues gástricos visualizados con mínima insuflación esofágica. Otra descripción endoscópica utilizada va de acuerdo con la longitud. Se denomina "segmento corto" cunado la extensión del EB se establece de 1 a 3 cm, o "segmento largo" si es mayor de 3 cm. La confirmación histológica de metaplasia es indispensable para establecer el diagnóstico.

Las cifras de prevalencia e incidencia del EB y el ACE son mayores en los países occidentales que en Asia. El censo estadounidense de 2010 contó cerca de 121 millones de personas mayores de 45 años, y entre éstas, 6.6 millones (6%) tienen pirosis frecuente y 5-15% de ellos tiene diagnóstico de EB, con la posibilidad de detectar un caso de ACE de

Figura 1. Metaplasia intestinal especializada, con células goblet

cada 1,320 endoscopías de cribado (12). En Asia, las tasas de incidencia son menores, 16/100,000 comparado con 39/100,000 de blancos no hispánicos. En estudios endoscópicos el EB fue más frecuente entre norteamericanos no asiáticos que en asiáticos del mismo país (2.1% vs. 0.76%), asociado con OR de 3.55 (95%CI 1.85 a 6.85) para la presencia de EB (13).

Las cifras informadas en nuestro país muestran mucha variación. En un estudio de 109 pacientes con diagnóstico de ERGE mediante el cuestionario de Carlsson-Dent (14) la prevalencia de EB es de 9.7%. En el mismo año, en un estudio de casos y controles de pacientes no seleccionados, de 4,987 endoscopias, sólo en 13 se diagnosticó EB (prevalencia global de 0.26) (15). Los dos estudios más recientes en México son retrospectivos. En uno realizado en el norte del país (16), se revisaron las endoscopías de 500 pacientes con diferentes padecimientos, en 15 (3%) se sospechó EB, en 9 se confirmó por histología por la presencia de MI con células caliciformes, dando una prevalencia total de 1.8%, 6 de éstos tenían segmento largo (>3 cm), la edad promedio fue de 58.7+7.5 años, la prevalencia fue mayor en hombres (66%) y en el grupo con ERGE (n= 125) la prevalencia fue de 7.2%. El otro estudio, efectuado en un hospital de referencia del centro del país, se revisó una cohorte 43,639 endoscopías, 429 con diagnóstico histológico de EB, la frecuencia es 9.6 por cada 1,000 endoscopias; 66.9% del género masculino, la edad promedio de 57.2+15.3 años, 223 pacientes (53%) con EB de segmento largo y 47% segmento corto (17). En este trabajo, la prevalencia de displasia fue de 19%, siendo DBG en 58% (n= 48), DAG en 24.8% (n= 20) con DAG, 8 de estos enfermos con DAG y ACE, además de otros 13 (16.1%) con adenocarcinoma esofágico.

¿Cuándo? De la metaplasia al adenocarcinoma. Hay evidencias, aunque débiles, de que la presencia de los segmentos largos (>3 cm) confiere más riesgo de que los segmentos cortos para desarrollar displasia y/o ACE (6).

El riesgo de ACE en pacientes con EB sin displasia es de 0.1-0.5% por paciente-año y la DAG aumenta el riesgo a 6%-9% paciente-año (12). Gaddam et al. (18) reunieron una base de datos de 3,515 pacientes con EB en hospitales de referencia de tercer nivel y excluyeron, entre otros, a los que tenían displasia (prevalente). Seleccionaron 1,401 pacientes y los dividieron en 5 grupos; los que no tuvieron displasia en el primer año de seguimiento conformaron el grupo 1, los que tuvieron 2 estudios consecutivos fueron incluidos en el grupo 2, de igual forma, para los pacientes con 3, 4 y 5 estudios consecutivos anuales sin displasia formaron los grupos 3, 4 y 5, respectivamente. El tiempo promedio de vigilancia con endoscopía y biopsias en los 4 cuadrantes fue de 5 años. Veinticinco de los pacientes en el grupo 1 desarrollaron ACE durante el seguimiento a 5±3.9 años (7,846 pacientes-año). El riesgo anual de incidencia de ACE fue 0.32%/año (95% IC. 0.22-0.47), para los grupos 2 al 5 fue 0.27% (95% IC, 0.15–0.46), 0.16% (95% IC, 0.06–0.39), 0.2% (95% IC, 0.07–0.59), y 0.11% (95% IC, 0.03–0.63), respectivamente. La tendencia a disminuir el riesgo de ACE fue estadísticamente significativa al persistir la ausencia de displasia (valor de p= 0.03). El riesgo para desarrollar DAG y/o ACE fue: 0.75, 0.57, 0.41, 0.44 y 0% por año, respectivamente, y la tendencia a disminuir el riesgo tuvo significancia estadística (valor de p= 0.021) a pesar de que la población estudiada fue de alto riesgo. Estos datos pueden contribuir a diseñar un programa de cribado y vigilancia más adecuados de acuerdo con el riesgo de cada población y mejorar la relación costo beneficio. En el consenso Asia-Pacífico (13) rechazaron el cribado aun en pacientes con ERGE crónico debido a la baja prevalencia de EB con 94.7% de acuerdo entre los participantes.

La vigilancia se correlaciona con la detección de etapas iniciales de cáncer y mejoría de la sobrevida, por lo que las guías actuales recomiendan repetir las biopsias mediante endoscopía cada 3 a 5 años en los pacientes que tienen EB con segmento corto y cada 2 a 3 años cuando son de segmentos de más de 3 cm (4). En el mismo consenso Asia-Pacífico no se encuentran beneficios para la vigilancia cuando no hay displasia (84.2% de acuerdo) o cada 3 a 5 años si se decide efectuarla (94.7% de acuerdo).

Debido a los altos costos en salud, es muy importante identificar la población con mayor riesgo y emplear mejor los recursos para la vigilancia de estos pacientes. Gordon y cols. analizaron el costo-efectividad, estudiaron un total de 2,040 pacientes con EB, sin displasia y sin vigilancia; sin displasia y vigilancia cada 6 meses; con DBG y vigilancia modificada con un biomarcador hipotético. Al comparar la vigilancia se incrementó el costo 60,858 US dólares, cuando la vigilancia se modificó por el biomarcador hipotético disminuyo a 38,307 y sugieren que seleccionar a los pacientes con alto riesgo representa un beneficio en costo-efectividad (19).

¿Con qué? La metaplasia intestinal de los cardias es muy común, ya que ha sido descrita en estudios endoscópicos de rutina hasta en 20% de sujetos asintomáticos. Por otro lado, la MI del cardias

no es más frecuente en pacientes con EB comparados con controles y se asocia a la infección por *H. pylori*, pero no al ACE. Por estas razones, no se recomienda tomar biopsias de la UEG normal o ligeramente irregular.

Usando la insuflación "mínima", la UEG se identifica como la región donde la extensión distal del esófago tubular está en contacto con los pliegues gástricos y el hiato diafragmático como una muesca de los pliegues gástricos durante la inspiración (4, 9). En los informes endoscópicos se sugiere emplear los criterios de Praga (4, 11), mencionar la distancia del hiato diafragmático, la unión esófago-gástrica (escamocolumnar). Debe describirse la presencia de islotes aislados.

Cuando se sospecha EB es necesario tomar 4 biopsias; una en cada cuadrante y cada 2 centímetros, al menos 8 en un segmento de 2 cm y otras en los sitios donde se encontró displasia (protocolo de Seattle) (4, 20). Algunas evidencias recientes indican que es mejor efectuar las biopsias dirigidas a lesiones sospechosas utilizando endoscopía con magnificación y tinción con índigo carmín, azul de metileno o ácido acético, o bien, con endoscopios de luz blanca de alta definición: imagen de banda estrecha (NBI) o autofluorescencia con cromoendoscopía inteligente (I-Scan), cromoendoscopía inteligente (FICE) o endomicroscopía confocal láser (ECL), lo que puede aumentar la detección de más áreas con displasia o ACE (5), aunque la guía británica no las recomienda como rutina (4). Con NBI, la sensibilidad es de 95% y especificidad de 94% para la detección de DAG (21). La ECL y la endocitoscopía permiten la evaluación histológica de la mucosa, con una sensibilidad y especificidad para EB de 98.1 y 94.1%, y para la detección de neoplasia es de 92.9 y 98.4% (21).

El metaanálisis publicado por la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (25), en el que se revisó la utilidad de cromoendoscopía con tinciones y la cromoendoscopía digital, comparado con el protocolo estándar de biopsias para la detección de DAG y/o ACE, concluyó que la sensibilidad, el valor predictivo negativo y la especificidad para el ácido acético fue de 96.6% (95% CI, 95-98), 98.3% (95% CI, 94.8-99.4), y 84.6% (95% CI, 68.5-93.2), respectivamente. La sensibilidad, el valor predictivo negativo y la especificidad para la cromoendoscopía con NBI fue: 94.2% (95% CI, 82.6-98.2), 97.5% (95% CI, 95.1-98.7), y 94.4% (95% CI, 80.5-98.6), respectivamente, y para la ECL: 90.4% (95% CI, 71.9-97.2), 98.3% (95% CI, 94.2-99.5), 92.7% (95% CI, 87-96).

Si no se confirma MI, se puede considerar repetir el estudio 1 o 2 años después (9). Si en la endoscopía inicial se encuentra esofagitis (B, C o D de la clasificación de Los Ángeles), se recomienda repetir la endoscopía después de 8 a 12 semanas de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones para facilitar la cicatrización, aunque hay poca evidencia que respalde esta conducta (9).

La vigilancia debe hacerse con endoscopios de luz blanca de alta definición. En los pacientes sin displasia se recomienda tomar biopsias de cada cuadrante y cada 2 cm, mientras que en los que tienen displasia se recomienda tomarlas cada centímetro. Las biopsias de áreas irregulares de la mucosa deben marcarse por separado e, idealmente, enviarse a centros de referencia para resección (4, 9, 10). Los cambios irregulares con displasia son más frecuentes en los cuadrantes derechos. No se recomienda el estudio de otros biomarcadores de riesgo de ACE (10) como pueden ser las anormalidades del ADN y cromosómicas, mutaciones genéticas, cambios de metilación y diversidad clonal, entre otros. Hasta ahora, el mejor es la presencia de displasia, sin embargo, hay gran variabilidad interobservador, por lo que es importante confirmar este diagnóstico. Los grados más difíciles de interpretar son la displasia indefinida y la DBG, que pueden ser sobrediagnosticadas o subdiagnosticadas (9, 10).

Por último, Prateek Sharma y su grupo (24) (The Barrett's International NBI Group -BING-) proponen un nuevo sistema de clasificación para identificar DAG y ACE usando NBI con base en las características morfológicas de la mucosa y el patrón vascular, ambas estructuras las clasifican en "regular e irregular". El grado de acuerdo para clasificar el EB fue mayor de 90%; para predecir displasia, la certeza diagnóstica fue de 92%, la sensibilidad de 91%, la especificidad de 93%, el valor predictivo de 95% y valor predictivo negativo de 89 por ciento.

En la tabla 1 se resumen las recomendaciones de las guías y coinciden en los siguientes puntos:

1. Se debe investigar la presencia de EB mediante una endoscopía sólo en la población con factores de riesgo para desarrollar la lesión.
2. Si en el primer estudio no hay evidencia de esófago de Barrett, no se recomienda repetir el cribado.
3. Si se diagnostica EB, debe efectuarse vigilancia con el fin de identificar displasia y/o etapas tempranas de adenocarcinoma esofágico.

Tabla 1. Esófago de Barrett. Recomendaciones de diferentes agrupaciones médicas para el cribado y seguimiento endoscópico con biopsias (en años o en meses mencionados)

EB	Cribado	SC	SL	SD	DBG	DAG	DI
ACG[9] 2016	ERGE >5 AÑOS Y 2 FR.			3-5 años	1 año	Tratamiento endoscópico	SAM 3-6 meses
AGA[10] 2011	FR			3-5 años	6-12 meses	Tratamiento endoscópico, o 3 meses	
AMG[23] 2016	FR			1 @ 5 años	6 meses	Resección o c/3 meses	
AMEG[39] 2017	FR	3 a 5 años	3 años	3-5 años	**6-12meses	*/**	
A-P[13] 2016	No.			No o 3-5 años	**6 meses vs evaluar a	Resección o radiofrecuencia	** SAM 6 meses
ASGE[24] 2012	FR			No o 3-5 años	** /6 meses 1 año. Evaluar a	**/3 meses, biopsias c 1 cm. Evaluara o USE y consulta quirúrgica	
BSG[4] 2014	Historia familiar o 3 FR	Sin MI, No. MI: 3-5	2-3 años		6 meses (2)	Equipo multidisciplinario	SAM 6 meses
ESGE[7] 2017	FR	5 años	3 años*		**	**	**

Abreviaturas. EB: Esófago de Barrett; **SC:** Segmento corto <3 cm; **SL:** Segmento largo >3 cm; SD: Sin displasia. **DGB:** Displasia de bajo grado; **DAG:** Displasia de alto grado. **DI:** Displasia indefinida; **ACG:** American College of Grastoenterology; **AGA:** American Gastroenterological Association. **AMG:** Asociación Mexicana de Gastroenterología. **AMEG:** Asociación Mexicana de Endoscopía Gastrointestinal. **A-P:** Asia-Pacific consensus. **ASGE:** American Society for Gastrointestinal Endoscopy; **BSG:** British Society of Gastroenterology; **ESGE:** European Society of Gastrointestinal Endoscopy. **FR:** Factores de riesgo (ver texto). **SAM:** Supresión ácida máxima. * En segmentos de >10 cm, referir a un centro experto. ** Confirmar por segundo patólogo experto. @: Si persiste igual. [a]: Resección endoscópica o radiofrecuencia. USE: Ultrasonido endoscópico. (4) Referencia

Peláez-Luna M, Hernández Guerrero AI, Valdovinos-Andraca F, et al. Guías de diagnóstico, vigilancia y manejo del esófago de Barret. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal. Endoscopia 2017; 29: 97-112

CÁNCER GÁSTRICO (CG)

Cerca de la mitad de los casos de CG se presenta en el este de Asia y con mayor mortalidad que en otros países. Se han empleado estudios serológicos para identificar grupos de riesgo y el cribado con endoscopía ha demostrado ser efectivo para reducir la mortalidad. Los programas para identificar a individuos con más posibilidad de desarrollar CG requieren una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios en cada comunidad de acuerdo con su incidencia y mortalidad (26).

¿En quién? (factores de riesgo). La distribución geográfica del CG nos permite identificar un primer factor de riesgo: la región asiática mencionada y en Sudamérica: Venezuela y Chile son países con

alta incidencia de CG, por lo que han implementado programas de escrutinio (27). La mortalidad en América Latina es heterogénea; Costa Rica, Guatemala y Chile, tienen tasas de mortalidad altas, en México y Cuba tienen tasas promedio, pero en aumento, y en Argentina la tasa es baja (28).

Entre los factores identificados en su génesis, la dieta con alto contenido de sal, alimentos procesados, nitratos, con poco contenido de frutas y vegetales, ocasionan inflamación continua de la mucosa gástrica. *El H. pylori* es el principal causante de gastritis crónica y aumenta aproximadamente 6 veces el riesgo de CG. En un metaanálisis de 19 estudios de casos y controles, el OR para CG fue de 1.9 (95%IC; 1.3-2.8) (29). En 1994, la agencia internacional para la investigación del cáncer de la Organización Mundial de la Salud consideró al *H. pylori* como carcinógeno. Un metaanálisis demostró que su erradicación disminuye la incidencia de CG metacrónico en 2/3 de los pacientes después de la resección endoscópica de cáncer incipiente (30). Tsuda et al. revisaron los informes del Ministerio de Salud de Japón. De abril de 2010 a noviembre de 2016, hubo 1.5 millones de prescripciones anuales para erradicación de *H. pylori*, las muertes por CG disminuyeron cada año: 48,427 en 2013, 47,903 en 2014, 46,659 en 2015, y 45,509 en 2016 (p<.0001) (31).

El cáncer gástrico familiar es un factor de alto riesgo. Aunque la mayoría de los cánceres gástricos son esporádicos, aproximadamente 10% tiene agregación familiar y el patrón hereditario causa 3% de los cánceres del estómago. El cáncer gástrico hereditario difuso, la poliposis proximal de estómago y el cáncer gástrico intestinal familiar son considerados síndromes autosómicos dominantes. Aunque éste es un factor importante, las bases moleculares no son claras, además de que los miembros de las familias están expuestos a los mismos carcinógenos (*v. gr.,* nitrógeno, fumar tabaco, consumo de alcohol), tienen similares niveles de higiene y hábitos dietéticos (sal, especias) (32).

Otros factores identificados son: la incidencia es dos veces mayor en el género masculino, la gastrectomía parcial, el tabaquismo crónico, la enfermedad de Menetrier, y la gastritis atrófica. Los tumores del estómago proximal (cardias) se asocian con obesidad, los tumores de la unión con la enfermedad por reflujo y el EB (33).

¿Con qué? La endoscopía ha sustituido a la SEGD porque además de detectar el CG incipiente, ofrece la posibilidad de la resección submucosa. En Japón, Corea y China, la endoscopía tuvo mejor sensibilidad (rangos de 56 a 88.5%) y especificidad (81.3 a 92%) para identificar el cáncer incipiente; al compararla con la SEGD, los resultados favorecen a la endoscopía y sugieren que es más recomendable (26). La mortalidad ha disminuido en los individuos con escrutinio endoscópico (OR 0.695, 95%IC 0.489 a 0.986) y en comparación con los que no se efectuó (OR 0.865, 95%IC, 0.631 a 1.185) (27).

A diferencia de lo que sucede con el EB, hay poca información y estrategias de cribado para identificar a la población con riesgo de desarrollar alteraciones que predisponen al cáncer gástrico.

En la búsqueda de biomarcadores para identificar grupos de riesgo, se ha propuesto la determinación de pepsinógeno en suero, la sensibilidad para CG es de 77%, con especificidad es de 73%, muy baja para ser considerada útil como prueba de cribado de cáncer. En Japón, se considera el criterio de atrofia gástrica, el pespinógeno I ≤ 70 y la relación pepsinógeno I/II ≤3 (29). Otra estrategia propuesta es la determinación de anticuerpos anti *H. pylori* y la combinación de ambas pruebas, pero el seguimiento de los estudios existentes es de menos de 10 años y la incidencia de CG es diferente: 16.64, 18.24 y 38.9/1,000, y aunque estas pruebas pudieran usarse para detectar grupos de alto riesgo, no es posible excluir a individuos de bajo riesgo (26, 29).

Sólo los países con alta incidencia de CG tienen programas de escrutinio, pero en Europa, Estados Unidos de Norteamérica (EUA) o en otros países con baja incidencia como México, no existen estos programas. Un estudio de costo beneficio en EUA concluyó que, excepto para inmigrantes de países asiáticos con alto riesgo, la endoscopía no fue costo-efectiva con un costo de US$115,664/ajustado año-vida (34). Sin embargo, en las poblaciones asiáticas la endoscopía ha demostrado ser costo-efectiva (27).

Como en el estudio del EB, la mayor definición de la imagen endoscópica ha mejorado la eficacia para identificar lesiones premalignas como la MI, especialmente para los endoscopistas con experiencia y en poblaciones de alto riesgo y alta prevalencia.

La gastritis atrófica y la metaplasia intestinal son alteraciones asociadas al desarrollo de CG. Sin embargo, ninguna de éstas se manifiesta clínicamente y se diagnostican al efectuar una endoscopía con la corroboración mediante biopsias y éstas no se obtienen en todos los estudios.

La incidencia de CG varía de acuerdo con diferentes características. Shichijo et al. (35), en un estudio retrospectivo transversal, analizaron la asociación de gastritis de acuerdo con la clasificación

de Kioto y el CG en 3,392 pacientes (1,746 hombres y 1,646 mujeres con edad media de 67 años). Efectuaron 4,062 endoscopías, diagnosticaron 107 CG (3.2%) (85% del tipo intestinal y 22 difuso), 85 en etapa inicial y 26 avanzada. En 763 enfermos diagnosticaron gastritis (22%); 621 (18%) leves, 1038 (31%) moderada y 926 (27%) atrofia grave; 924 pacientes tenían metaplasia intestinal, 197 (5.8%) tenían pliegues gruesos, 22 (0.6%) nodularidad y 573 (17%) enrojecimiento difuso. La intensidad de la atrofia se asoció con el CG: 60 cánceres en pacientes con atrofia intensa y en 2 sin atrofia. Los factores de riesgo independientes para el CG fueron la MI, el enrojecimiento difuso, la edad; los más jóvenes y la atrofia grave se asociaron con cáncer de tipo difuso. Song et al. (36), en una base de datos de Corea, estudiaron 3,714 pacientes, dieron seguimiento durante 6.9 años a 2,144, en 1,138 aumentó la atrofia y en 69 se diagnosticaron neoplasias (35 adenoma y 34 carcinoma), la edad mayor de 55 años, el consumo de alcohol y la presencia de *H. pylori* se asociaron con el aumento de la atrofia. Los factores de riesgo para la neoplasia gástrica fueron la edad mayor de 55 años y consumo de alcohol 86.8% (IC 95%: 79.3-91.9) y 97.7% (IC 95%: 96.5-98.60), respectivamente.

Sobrino-Cossío et al. (37) efectuaron un estudio de cohorte retrospectivo en un hospital privado de la Ciudad de México, estudiaron 338 pacientes con dispepsia, primero con endoscopía de luz blanca y la comparan con NBI para identificar áreas de MI de donde tomaron 776 biopsias.

La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN para la detección de MI por medio de la NBI fueron 85% (IC 95%:76.69-91.44), 98% (IC 95%: 96.73-98.9), 86.8% (IC 95%: 79.3-91.9) y 97.7% (IC 95%: 96.5-98.60), respectivamente. La precisión de diagnóstico fue de 87.2%, con una tasa de prevalencia de 13%. Los autores concluyeron que el signo endoscópico de cresta azul clara mediante NBI tuvo valores predictivos altos para el diagnóstico de metaplasia intestinal.

¿Cuándo? A diferencia de países con baja incidencia de CG, en los cuales no hay guías establecidas para el cribado y vigilancia, en países asiáticos, como en Singapur, los programas anuales de escrutinio han demostrado ser costo-efectivo en población de riesgo moderado y alto. En Corea, el programa de endoscopía bienal aumentó la tasa de participación de 12.7% en 2002 a 43.9% en 2012. En Taiwán, el programa anual de endoscopía en población de alto riesgo, mayor de 50 años con niveles de pepsinógeno menor de 30 ng/ml mostró un incremento en el coeficiente costo-efectividad de US$29,741 por año de vida ganado (34).

La MI y la displasia gástrica son las principales condiciones precancerosas, por lo que Zullo et al. (38) proponen un programa de vigilancia anual para los pacientes que tengan al menos uno de los siguientes factores de riesgo: extensión de la MI de >20%, MI incompleta, familiares de primer grado con CG y tabaquismo. Si no presentan ninguno de estos factores, la endoscopía podrá realizarse cada 2 o 3 años. En Corea, la tasa de cáncer gástrico incipiente con endoscopía anual fue de 98.6% y bianual de 80.7%, las tasas de lesiones tratadas por endoscopía fueron de 56.9% y 33.3%, respectivamente. Por tanto, en estos grupos de alto riesgo se recomienda una endoscopía anual para identificar lesiones que puedan resecarse (29).

La guía europea recomienda una gastroscopía cada tres años a pacientes con gastritis atrófica extensa o MI. En Australia, se recomienda la vigilancia entre uno a tres años cuando hay MI (29). En nuestro país no hay recomendaciones para efectuar el cribado ni seguimiento de las alteraciones premalignas.

COLOFÓN

Una prueba de escrutinio o cribado sirve para identificar estadios iniciales de una enfermedad y retardar o prevenir el desarrollo de ésta en individuos asintomáticos o en estadio preclínico y con pocas probabilidades de tener esa enfermedad. Tales pruebas deben incluir análisis de riesgo-beneficio, certeza diagnóstica mediante la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo. Los estudios de costo beneficio determinarán la posibilidad de implementar la prueba en programas a gran escala (28), por tanto, para elegir el mejor método de escrutinio para EB y CG, es necesario conocer el impacto epidemiológico de estas enfermedades en la población que se va a investigar y si los métodos elegidos son los más redituables.

REFERENCIAS

1. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. Br J Surg 1950; 38:175-82.
2. Seaman WB, Wylie RH. Observations on the nature of the stricture in Barrett's esophagus (Allison and Johnstone's anomaly). Radiology 1966;87:30-2.
3. Bani-Hani KE, Bani-Hani BK. Columnar-lined esophagus: Time to drop the eponym of "Barrett": Historical review. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:707-715.
4. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's esophagus. Gut 2014;63:7-42.
5. Goda K, Singh R, Oda I et al. Current status of endoscopic diagnosis and treatment of superficial Barrett's adenocarcinoma in Asia-Pacific region. Digestive Endoscopy 2013;25 (Suppl. 2): 146-150.
6. Fock KM, Talley N, Goh KL et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-esophageal reflux disease: An update focusing on refractory reflux disease and Barrett's esophagus. Gut 2016;65:1402-1415.
7. Weusten B, Bisschops R, Coron E et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy 2017;49:191-198.
8. Falk GW. Barrett's Esophagus: Frequency and prediction of dysplasia and cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015;29:125-138.
9. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2016;111:30-50.
10. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011;140:1084-1091.
11. Sharma P, Dent J, Armstrong D et al. The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett's Esophagus: The Prague C & M Criteria. Gastroenterology 2006;131:1392-1399.
12. Vaezi MF, Kahrilas PJ. Barrett's Esophagus Surveillance: Time to Rethink if One Size Fits All? Gastroenterology 2013;145:503-505.
13. Fock KM, Talley N, Goh KL et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-esophageal reflux disease: An update focusing on refractory reflux disease and Barrett's esophagus. Gut 2016;65:1402-1415.
14. Trujillo-Benavides OE, Baltasar-Montufar P, Ángeles-Garay U et al. Asociación entre reflujo gastroesofágico sintomático y esófago de Barrett. Rev Gastroenterol Mex 2005;70:14-19.
15. Peña-Alfaro NG, Manrique MA, Chávez-García MA et al. Prevalencia de esófago de Barrett en pacientes no seleccionados sometidos a esofagogastroduodenoscopía y factores de riesgo asociados. Rev Gastroenterol Mex 2005;70:20-24.
16. Herrera-Elizondo JL, Monreal-Robles R, García-Compean D et al. Prevalencia de esófago de Barrett: estudio observacional en una clínica de gastroenterología. Rev Gastroentrol Mex 2017;82:296-300.
17. Valdovinos-Andraca F, Bernal-Méndez AR, Barreto-Zúñiga R et al. Esófago de Barrett: experiencia de 10 años en un centro de tercer nivel en México. Rev Gastroentrol Mex 2018;83:25-30.
18. Gaddam S, Singh M, Balasubramanian G et al. Persistence of nondysplastic Barrett's esophagus identifies patients at lower risk for esophageal adenocarcinoma: Results from a large multicenter cohort. Gastroenterology 2013;145:548-553.
19. Gordon LG, Mayne GC, PhD, Hirst NG et al. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance of nondysplastic Barrett's esophagus. Gastrointestinal Endoscopy 2014;79:242-256.e6.
20. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Gastroenterology 1993;105:40-50.
21. Muñoz-Largacha JA, Fernando HC, Litle VR. Optimizing the diagnosis and therapy of Barrett's esophagus J Thorac Dis 2017;9 (Suppl 2): S146-S153.
22. Huerta-Iga, F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex 2016;81:208-222.

23. Evans JA, Early DS, Fukami N, The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. Gastrointest Endosc 2012;76:1087-1094.
24. Sharma P, Bergman JJGHM, Goda K et al. Development and validation of a classification system to identify high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging. Gastroenterology 2016;150:591-98.
25. Thosani N, Dayyeh BKA, Sharma P et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE preservation and incorporation of valuable endoscopic innovations thresholds for adopting real-time imaging–assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2016;83:684-98.
26. Hamashima C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. World J Gastroenterol 2014;20:13767-13774.
27. Ro TH, Mathew MA, Misra S. Value of screening endoscopy in evaluation of esophageal, gastric and colon cancers. World J Gastroenterol 2015;21:9693-9706.
28. Ruız-Garcıa E, Guadarrama-Orozco J, Vidal-Millan S et al. Gastric cancer in Latin America. Scand J Gastroentero 2018;53:124-129.
29. Yoon H, Kim N. Diagnosis and Management of High Risk Group for Gastric Cancer. Gut Liver 2015;9:5-17.
30. Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: An open-label, randomized controlled trial. Lancet 2008;372:392397.
31. Tsuda M, Asaka M, Kato M et al. Effect on Helicobacter pylori eradication therapy against gastric cancer in Japan. Helicobacter 2017;22:e12415.
32. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. Korean J Intern Med 2016;31:1042-1053.
33. Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(Suppl 5):v38-v49.
34. Choi KS, Suh M. Screening for gastric cancer: The usefulness of endoscopy. Clin Endosc 2014;47:490-496.
35. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R et al. Association between gastric cancer and the Kyoto classification of gastritis. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:1581-1586.
36. Song JH, Kim SG, Jin EH, Risk factors for gas¬tric tumorigenesis in underlying gastric mucosal atrophy. Gut Liver 2017;11:612-619.
37. Sobrino-Cossío S, Abdo-Francis, Emura F et al. La eficacia de la imagen de banda estrecha para la detección de metaplasia intestinal en pacientes adultos con síntomas de dispepsia. Rev Gastroenterol Mex 2018 (en prensa).
38. Zullo A, Hassan C, Romiti A et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. World J Gastrointest Oncol 2012;4:30-36.

AUTOEVALUACIÓN

1. En un paciente caucásico mayor de 50 años, con esófago de Barrett C2-M3, sin displasia, ¿en cuánto tiempo se recomienda repetir la endoscopía con biopsias?
   a. A los seis meses
   b. A los 24 meses
   c. Entre 3 a 5 años
   d. No requiere vigilancia
   e. Las biopsias deben ser revisadas por un segundo patólogo experto para un diagnóstico definitivo

2. Ante un diagnóstico histopatológico de displasia de bajo grado, ¿qué se recomienda?
   a. Confirmar por un patólogo experto en gastroenterología
   b. No requiere confirmación, sólo la displasia de alto grado
   c. No requiere vigilancia
   d. Repetir las biopsias después de 3 meses de tratamiento con inhibidores de ácido
   e. Referir al paciente a un centro de tercer nivel para ablación con radiofrecuencia

3. ¿Cómo se recomienda realizar el escrutinio de lesiones premalignas gástricas en México?
   a. Se recomienda realizarla en pacientes mayores de 50 años asintomáticos
   b. Cuando hay al menos dos familiares directos con antecedente de cáncer gástrico
   c. Mediante la determinación de pepsinógeno sérico y anticuerpos anti *H. pylori*
   d. Cada dos años
   e. No hay recomendaciones para escrutinio

4. Los factores de mayor riesgo para el cáncer gástrico son:
   a. Mujeres mayores de 50 años
   b. nfección por virus Epstein Barr y raza caucásica
   c. Infección por *H. pylori* y algunos alimentos (*v. gr.:* mucha sal, ahumados)
   d. Reflujo gastroesofágico
   e. Pólipos de glándulas fúndicas

Tratamiento actual del esófago de Barret

Dr. Edgard Hugo González Olivo, Dr. Jaime de Jesús Aguilera Carrera

Hospital de Especialidades Médicas de la Salud
San Luis Potosí, San Luis Potosí

PUNTOS CLAVE

- El esófago de Barrett (EB) es una condición que predispone al desarrollo de adenocarcinoma de esófago (ACE) y el principal factor de riesgo asociado es la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- La vigilancia del EB tiene como objetivo la detección temprana de la displasia e intervenir con una intención curativa en sujetos seleccionados, con el objetivo principal de la terapia endoscópica, que es eliminar la metaplasia intestinal y erradicar la displasia.
- Existen diferentes técnicas de tratamiento endoscópico como la resección endoscópica de la mucosa (REM) o técnicas ablativas como ablación por radiofrecuencia (ARF), terapia fotodinámica (TFD), crioterapia y argón híbrido.
- La cirugía antirreflujo no ha demostrado ser superior a la terapia médica en la prevención y en la reducción de la incidencia de ACE en pacientes con EB y no se recomienda para la prevención de ACE en ellos.
- La vigilancia posterior al tratamiento de erradicación se basa en la patología inicial. La enfermedad recurrente se trata de manera similar a la terapia endoscópica inicial, y las tasas de éxito de una segunda erradicación completa de la MI después de la recurrencia de EB son altas.

INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (EB) es una condición que predispone a desarrollar adenocarcinoma de esófago (ACE), un cáncer con alta mortalidad que ha incrementado su incidencia en el mundo occidental en las últimas décadas (1). El principal factor de riesgo asociado es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (1, 2). La prevalencia de EB se estima en 1.5% en la población general y tan alta como 15% en aquellos con ERGE (1, 2). En México, la prevalencia de EB se ha estimado entre 0.2 y 0.9 por 1,000 personas por año (3). El riesgo de desarrollar ACE es de hasta 7% por año en aquellos con displasia de alto grado (DAG) (5, 6) y 0.7% por año en aquellos con displasia de bajo grado (DBG) (7). El EB como lesión premaligna ofrece la oportunidad de establecer un diagnóstico oportuno y lograr la prevención de ACE, por lo que es necesario optimizar el tamizaje, la vigilancia y el tratamiento de EB de alto riesgo, con el objetivo final de disminuir la mortalidad asociada con ACE (5).

El diagnóstico requiere de la identificación endoscópica y la confirmación histológica por biopsia (8). La sensibilidad de detección de EB de la endoscopía con luz blanca se estima entre 80 a 90%; estas cifras mejoran con el uso de cromoendoscopía, magnificación, imagen electrónica mejorada y endoscopía con focal (9, 10).

VIGILANCIA

La vigilancia del EB tiene como objetivo la detección temprana de la displasia e intervenir con una intención curativa (11). De acuerdo con el grado de displasia serán recomendados los intervalos de vigilancia. A los pacientes con EB sin displasia se les recomienda repetir la endoscopia en 3 a 5 años, a aquellos con displasia indeterminada se recomienda repetir la endoscopía de 3 a 6 meses después del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Los pacientes con DBG pueden someterse a terapia de erradicación, aunque la vigilancia endoscópica anual es una alternativa aceptable (5). Aquellos con

displasia de alto grado deben ser considerados para la terapia de erradicación endoscópica (5).

QUIMIOPREVENCIÓN

Actualmente, se recomienda que todos los pacientes con EB reciban una dosis diaria de un inhibidor de bomba de protones (IBP), independientemente de la presencia o no de síntomas de reflujo gastroesofágico, esto basado en la evidencia de que la progresión a la neoplasia es menor en comparación con la terapia sin IBP (12). Aunque el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se asocia con un riesgo reducido de progresión a ACE en pacientes con EB hasta en 30%, el riesgo de hemorragia asociado con los AINE puede superar estos beneficios y, por tanto, actualmente no se recomiendan como una estrategia de quimioprevención en EB (13).

TERAPIA ENDOSCÓPICA

Existen diferentes técnicas de tratamiento endoscópico como la resección endoscópica de la mucosa (REM) o técnicas ablativas como ablación por radiofrecuencia (ARF), terapia fotodinámica (TFD), crioterapia y argón híbrido. El objetivo principal de la terapia endoscópica es eliminar la MI y erradicar la displasia (14). El estándar de oro para el tratamiento del EB con displasia es la terapia endoscópica. En la actualidad, los pacientes con EB que son candidatos para recibir tratamiento son los que tengan DBG, DAG, ACE (confinado a la mucosa). Para elegir el tipo de tratamiento es importante entonces establecer el grado de displasia y caracterizar la lesión en caso de que exista una mucosa esofágica irregular y elevada, nódulos o úlceras, o bien, aquellas lesiones que no muestran ninguna alteración macroscópica, ya que estos dos grupos recibirán tratamiento endoscópico diferente (14). Las lesiones con alguna alteración macroscópica como una mucosa esofágica irregular, nodular o con úlcera tendrán que ser sometidos a resección endoscópica de la mucosa con la posibilidad de combinarla con alguna técnica de ablación, en comparación con aquellas sin ninguna alteración macroscópica que sólo recibirán terapia de ablación (15). En general, antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la salud general del paciente, incluidas las comorbilidades (16).

En la actualidad, no se recomienda la terapia de erradicación endoscópica para EB sin displasia, dado el bajo riesgo de progresión a ACE, el riesgo de eventos adversos y los costos del procedimiento (17). Existe evidencia de que el tratamiento de DBG con terapia de erradicación endoscópica da como resultado una tasa más baja de progresión a DAG o ACE durante un periodo de seguimiento de 3 años (18). Aunque actualmente existen diferencias de opinión entre las diferentes sociedades médicas con respecto al manejo del EB con DBG, el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) y la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomiendan considerar la terapia de erradicación endoscópica para DBG, mientras que la Sociedad Británica de Gastroenterología sugiere vigilancia endoscópica (5, 19). Actualmente, es aceptado que los pacientes con diagnóstico de DBG confirmada y previa evaluación de las condiciones generales de salud y sin comorbilidades limitantes, sean candidatos a recibir terapia endoscópica, aunque también se puede considerar la vigilancia endoscópica anual. Y si durante la vigilancia se encuentran alteraciones mucosas asociadas al desarrollo de ACE (mucosa esofágica irregular, nódulo o úlcera) estaría indicada, como procedimiento diagnóstico y terapéutico, la resección endoscópica de la mucosa (REM) (5). En DAG, la terapia de erradicación endoscópica parece estar asociada con un menor riesgo de adenocarcinoma, en comparación con la vigilancia endoscópica, por lo que la terapia endoscópica se encuentra indicada a menos de que existan comorbilidades limitantes. En ACE, sólo los casos tempranos (confinado a la mucosa -1a) pueden considerarse para tratamiento endoscópico. Esto con base en el bajo riesgo de metástasis a ganglios linfáticos (1-2%), porque cuando la invasión involucra la submucosa, el riesgo de afección linfática se incrementa considerablemente (10-20%) (20).

En la actualidad, las técnicas aprobadas como de primera línea de tratamiento endoscópico son la resección endoscópica de la mucosa (REM) y la ablación por radiofrecuencia (ARF), en combinación o por separado según estén indicadas. En el caso de la REM tiene la ventaja de ser un procedimiento tanto diagnóstico como terapéutico, ya que se obtiene una muestra de tejido, en la ablación por radiofrecuencia (ARF) sólo se manejan resultados terapéuticos. Todos los procedimientos endoscópicos tienen que ir seguidos por terapia de supresión de ácido que permita la cicatrización y la reepitelización de la mucosa con epitelio escamoso.

Resección endoscópica de la mucosa (REM). La REM implica la resección de una parte de la mucosa del esófago por medio de endoscopía. En la actualidad, se recomiendan dos técnicas; una se puede hacer mediante la técnica de ligadura con banda, que

se realiza con la aspiración de la zona deseada y la colocación de una banda que crea un seudopólipo, el cual se reseca. La otra técnica es la resección endoscópica con capuchón (cap) que se realiza elevando la zona deseada con una inyección submucosa colocando posteriormente el capuchón encima de la mucosa y así poder extraerlo con un asa. Ambas técnicas son útiles, pero la ligadura con banda resultó ser menos costosa, más efectiva y tener menos eventos adversos, por lo que es la más recomendada (21). Los eventos adversos de la resección endoscópica incluyen hemorragia (10%), perforación (3-7%) y riesgo de formación de estenosis (17-37%) dependiendo de la extensión de la resección (22).

Para la elección de la técnica endoscópica es importante recordar la importancia que tiene establecer el grado de displasia y caracterizar la lesión, aunque ya se mencionó la importancia de corroborar por histología el diagnóstico, la toma de biopsias en los casos de alteración macroscópica, además, la posibilidad de realizar REM posteriormente tiene que considerarse, ya que la toma de biopsias favorece la cicatrización del área donde se tomó la muestra, lo que después puede dificultar o impedir la realización de REM. Considerando esto y que la presencia de una mucosa esofágica irregular, elevada o nodular en EB se asocia con mayores tasas de malignidad, la resección inicial de estas áreas con resección endoscópica de la mucosa (REM) es necesaria sin la toma previa de biopsia para determinar la profundidad de la invasión, para estadificación y evaluar los bordes de la lesión ante la posibilidad de dejar tejido neoplásico residual, con la posible selección de terapia adicional (22). Si el área nodular resecada muestra DBG, DAG o ACE (T1a), sin afectación linfática o vascular, se recomienda la terapia ablativa endoscópica subsecuente para la erradicación completa de la MI. Aunque la REM progresiva, radical y completa de todo el segmento de EB demuestra altas tasas de erradicación y remisión durante un periodo de seguimiento de 2 años, las tasas de estenosis son más altas que la REM focal seguida de la ablación por radiofrecuencia (ARF). Por lo que la terapia combinada de REM, seguida de ablación por radiofrecuencia (ARF), es el enfoque recomendado para la mayoría de los pacientes, y puede erradicar la DAG en 86% a 92% de los casos y la MI en 62% a 87% de los casos (23).

La terapia endoscópica temprana, en comparación con la esofagectomía para el tratamiento de DAG y ACE en pacientes con EB, es altamente eficaz y segura, además de que permite la preservación del esófago, con excelentes tasas de sobrevida a largo plazo (24). Los ACE intramucosos T1a pueden ser manejados de manera efectiva con terapias endoscópicas o quirúrgicas, aunque esta última se prefiere cuando existe invasión a la submucosa (estadio T1b). En casos de ACE con invasión incipiente de la mucosa, el tratamiento endoscópico puede considerarse curativo si no existen factores de riesgo asociados (21).

Técnicas de ablación endoscópica. Estas técnicas generalmente encaminadas para el EB que no es nodular ni irregular, cuenta con varias opciones ablativas disponibles, como la ablación por radiofrecuencia (ARF), terapia fotodinámica (TFD), crioterapia y terapia con argón.

Ablación por radiofrecuencia (ARF). La ARF es el tratamiento ablativo de elección basado en la eficacia, la seguridad y la disponibilidad (25). Esta técnica aplica energía térmica por radiofrecuencia directamente a la superficie de la mucosa. La energía de radiofrecuencia se puede administrar de forma circunferencial a través de dispositivos basados en globos o mediante dispositivos focales conectados al extremo del endoscopio. La energía térmica aplicada produce una quemadura controlada de la mucosa, logrando la ablación de la MI y displasia, la cual es sustituida por epitelio escamoso (25). La ARF es altamente efectiva para erradicar la displasia en pacientes con EB, con 81% ($p<0.001$) en DAG y 91% ($p<0.001$) en DBG logrando la erradicación completa de la displasia en un seguimiento a 12 meses en un ensayo multicéntrico, controlado aleatorizado en Estados Unidos (26). En otro estudio realizado en el Reino Unido con un registro de 335 pacientes con EB, de los cuales 72% tenía DAG, la ablación con radiofrecuencia llevó a la resolución de 86% en un seguimiento de 12 meses (27). Se requiere en promedio de dos sesiones de ARF para lograr una erradicación completa, la cual se mantiene durante los primeros cinco años de seguimiento hasta en 90% de los casos (28).

El evento adverso más común de ARF es la estenosis, con una estimación combinada de 5.6%. Otros eventos adversos raros incluyen hemorragia, perforación y dolor torácico (29). La ARF tiene una menor tasa de incidencia de estenosis en comparación con la resección endoscópica radical. A pesar de los buenos resultados de la ARF, su papel en el EB sin displasia ha sido cuestionado y en la actualidad no está recomendado.

Crioterapia. En la crioterapia se administra nitrógeno líquido o dióxido de carbono al tejido a través de un catéter rociador por medio del endoscopio, llevándolo a una temperatura aproximada de -176°C;

esto congela el tejido, fractura las membranas celulares y desnaturaliza las proteínas. La crioterapia puede lograr la erradicación completa de DAG en una alta proporción de pacientes con EB (30). En un estudio que aplicó crioterapia a 32 pacientes con EB y DAG consiguió erradicación completa de la DAG en 100% y de la MI en 84% con una recurrencia de displasia en 18% de los pacientes con DAG, no se observaron efectos adversos serios, sólo estenosis en 9% de los casos (31). La crioterapia es comparable a otras modalidades de tratamiento endoscópico en EB y en ACE temprano y logra eliminar el cáncer de la mucosa hasta en 75% de los pacientes (32). Otro estudio prospectivo más reciente mostró que la crioterapia con CO2 presurizado, cuando se combina con REM para el tratamiento de EB con neoplasia nodular, proporcionó la erradicación completa de la displasia en sólo 44% de los pacientes (33).

Argón híbrido. El argón plasma fue una de las primeras técnicas ablativas utilizadas para erradicar EB, sin embargo, esta técnica se asoció con riesgos importantes como perforación, estenosis y riesgo elevado de Barrett enterrado, por esto se desarrolló la técnica de Argón híbrido, con el objetivo de disminuir dichas complicaciones (34). La técnica de Argón híbrido se realiza inyectando la submucosa con la intención de elevar la mucosa esofágica y poder realizar la ablación a través de un catéter por el cual se pasa gas argón ionizado. Pech et al. (34), en un estudio prospectivo, multicéntrico, mostró que 80 del total de 164 pacientes habían completado la terapia; entre ellos, 92.5% (74/80) demostró una remisión histopatológica completa del esófago de Barrett. Las complicaciones incluyeron fiebre posterior al procedimiento (9/80, 11.25%), hemorragia (2/80, 2.50%) y perforación (1/80; 1.25%). El Argón híbrido también tiene un riesgo de formación de estenosis, pero parece ser menor que con el Argón plasma convencional. Aunque estos datos son preliminares, sugieren que el Argón híbrido tiene perfiles de eficacia y seguridad similares a la ablación por radiofrecuencia (34). Otro estudio sobre la técnica de argón híbrido reporta tasas de erradicación completa de 96% (35). La erradicación se logra en una media de 2.5 sesiones, y la tasa de complicaciones es de 0.5 a 10%, la principal complicación es el desarrollo de estenosis esofágica. Cabe destacar que existió poco tiempo de seguimiento (5 meses), pero se ha reportado una reepitelización normal en 79.3% de los casos, sin observarse EB enterrado (35). El uso más frecuente de la ablación con argón es tratar la enfermedad residual después de la ablación, ya que esto puede promover la remisión sostenida con mayor duración después de la erradicación completa de MI (36). En estos casos con EB residual posterior a REM por neoplasia temprana, se ha logrado erradicación completa en una media de 3.5 sesiones (37).

Aunque estos reportes son prometedores, la evidencia actual no permite recomendar la terapia de ablación con crioterapia o argón híbrido en EB sin displasia; éstas deben utilizarse sólo en casos con displasia o cáncer temprano; sin embargo, debido al número reducido de pacientes tratados y el tiempo de seguimiento corto, estas técnicas aún no pueden recomendarse como parte del tratamiento estándar (38).

Terapia fotodinámica (TFD). La TFD implica el uso de químicos fotosensibles, como el ácido 5-aminolevulínico, para sensibilizar los tejidos y destruirlos con luz láser endoscópica, que genera radicales libres que conducen al daño celular. Aunque la terapia fotodinámica rara vez se usa debido al costo y los efectos secundarios, existe evidencia para la eficacia de la TFD en la prevención del cáncer en EB con DAG (39). En un estudio multicéntrico, la TFD resultó en la erradicación de la DAG en 77% de los casos, con mantenimiento de la remisión en 85% de los casos durante un periodo de seguimiento de 5 años (39). Overholt et al. (40), en otro estudio retrospectivo, en 103 pacientes con EB con displasia, con un seguimiento de 50 meses, reportó que el éxito fue de 92% para displasia de bajo grado, 77.5% para DAG y 44.4% para ACE intramucoso (40). A pesar de esta eficacia, el uso de TFD está limitado por las altas tasas de complicaciones como estenosis, con informes tan altos como 36%, fotosensibilidad de la piel 33%, EB enterrado 48%, dolor posterior al procedimiento en 85% y más costos de procedimiento en comparación con ARF (41).

TERAPIA QUIRÚRGICA

La cirugía antirreflejo no ha demostrado ser superior a la terapia médica en la prevención de la incidencia de ACE en pacientes con EB y no se recomienda para la prevención de ACE en EB. Existe alguna evidencia de que después de la ablación, el epitelio neoescamoso es potencialmente más propenso a la lesión por reflujo (42), lo que posiblemente incremente el riesgo de recurrencia de EB. En general, las indicaciones para la consideración de la funduplicatura después de la ARF siguen siendo similares a las de la población general con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La utilidad de la cirugía, específicamente la esofagectomía, es más evidente en pacientes con EB

con neoplasia avanzada. En pacientes con adenocarcinoma esofágico (ACE)T1a, la esofagectomía puede estar indicada en casos con tumores mal diferenciados, invasión linfovascular o casos en los que la ablación es técnicamente difícil o fallida (43). Tradicionalmente, la esofagectomía se ha visto como el estándar de atención para todos los pacientes con ACE T1b.

La vigilancia posterior al tratamiento de erradicación se basa en la patología inicial. Para los pacientes tratados por DBG, se recomienda realizar vigilancia cada 6 meses durante el primer año después de la erradicación completa de la MI y después cada año. Para los pacientes tratados con DAG, la vigilancia se realiza cada 3 meses en el primer año después de la erradicación completa de la MI, cada 6 meses en el segundo año después de la erradicación completa de la MI, y después cada año. La enfermedad recurrente se trata de manera similar a la terapia endoscópica inicial, y las tasas de éxito de una segunda erradicación completa de la MI después de la recurrencia de EB son altas (44).

CONCLUSIONES

El esófago de Barrett como lesión premaligna nos ofrece la oportunidad de establecer una detección temprana e intervenir con un tratamiento oportuno que logre evitar ACE. El aumento en la incidencia del ACE, su alta mortalidad y el costo que implica, justifica las prácticas de detección, vigilancia y tratamiento de EB, con el objetivo final de prevenir la neoplasia avanzada. Este aumento en la incidencia de ACE en todo el mundo hace evidente que algo no se está haciendo bien en las prácticas actuales de detección y vigilancia, por lo que es necesario mejorar las herramientas de tamizaje para identificar a aquellos en riesgo. Las nuevas tecnologías en imagen mejorarán nuestra capacidad para detectar lesiones de la mucosa. En relación con el tratamiento, hay suficiente evidencia que muestra que la resección endoscópica de la mucosa y la ablación endoscópica, principalmente por radiofrecuencia, es eficaz y tiene un buen perfil de seguridad para tratar EB con DBG, DAG y ACE intramucoso. Habrá que esperar más estudios que nos brinden conclusiones de las nuevas terapias ablativas.

REFERENCIAS

1. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF et al. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. Gastroenterology1993;104:510-3.
2. Ronkainen, J, Aro, P, Storskrubb, T et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endoscopic study. Gastroenterology. 2005;129:1825-1831.
3. Peña-Alfaro NG, Manrique MA, Chávez-García MA et al. Prevalencia de esófago de Barrett en pacientes no seleccionados sometidos a esofagogastroduodenoscopía y factores de riesgo asociados. Rev Gastroenterol Mex 2005;70:20-4.
4. Bernal-Mendez AR, Téllez-Avila FI, Briseño FD et al. Clinical and endoscopic differences between patients with Barrett's esophagus without dysplasia and dysplasia/esophageal adenocarcinoma in Latin American population. Gastroenterology 2015;148:S348-S349.
5. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2016;111:30-50.
6. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: A meta-analysis. Gastrointest Endosc 2008;67:394-398.
7. Singh S, Manickam P, Amin AV, et al Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: A systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2014;79:897-909.
8. Garud SS, Keilin S, Cai Q et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus for the endoscopist. Ther Adv Gastroenterol 2010;3:227-38.
9. Evans JA, Early DS, Fukami N et al. ASGE Standards of Practice Committee The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. Gastrointest Endosc 2012;76:6.
10. Lee CT, Chang YC et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. Endoscopy 2010;42(8):613-9.

11. Gupta N, Gaddam S, Wani SB et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2012;76:531-538.
12. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:382-388.
13. Liao LM, Vaughan, TL, Corley DA et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction in a pooled analysis. Gastroenterology. 2012;142:442–452.e5.
14. Van JA, Waxman I. Endotherapy for Barrett's esophagus. Clinical and systematic reviews. Am J Gastroenterol 2012;107:827-33.
15. Van Vilsteren FG, Phoa KN, Alvarez-Herrero L et al. Circumferential balloon-based radiofrequency ablation of Barrett's esophagus with dysplasia can be simplified, yet efficacy maintained, by omitting the cleaning phase. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:491-6.
16. Hur C, Choi SE, Rubenstein JH et al. The cost effectiveness of radiofrequency ablation for Barrett esophagus. Gastroenterology 2012;143:567-575.
17. Bulsiewicz WJ, Kim HP, Dellon ES et al. Safety and efficacy of endoscopic mucosal therapy with radiofrequency ablation for patients with neoplastic Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:636-642.
18. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: Overdiagnosed and underestimated. Am J GastroenterolL 2010;105:1523-1530.
19. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011;140:1084-1091.
20. Prasad GA, Wang KK, Buttar NS et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. Gastroenterololgy 2007;132:1226-1233.
21. Pouw RE, van Vilsteren FG, Peters FP et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia.Gastrointest Endosc. 2011;74:35-43.
22. Wani S, Abrams J, Edmundowicz SA et al. Endoscopic mucosal resection results in change of histologic diagnosis in Barrett's esophagus patients with visible and flat neoplasia: A multicenter cohort study. Dig Dis Sci 2013;58:1703-1709.
23. Haidry RJ, Dunn JM, Butt MA et al. Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: outcomes of the UK National Halo RFA Registry. Gastroenterology 2013;145:87-95.
24. Greene C, Worrell S, Attwood S et al. Emerging concepts for the endoscopic management of superficial esophageal adenocarcinoma. J Gastrointest Surg 2016;20:851-60.
25. Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK et al. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. Endoscopy 2010;42:781-9.
26. Shaheen, NJ, Sharma P, Overholt BF et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. N Engl J Med 2009;360:2277–2288.
27. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1245-50.
28. Shaheen NJ, Overholt BE, Sampliner RE et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. Gastroenterol 2011;141:460-8.
29. Qumseya BJ, Wani S, Desai M et al. Adverse events after radiofrequency ablation in patients with Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1086-1095.e6.
30. Ghorbani S, Tsai FC, Greenwald BD et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's dysplasia: Results of the National Cryospray Registry. Dis Esophagus 2016;29:241-247.
31. Gosain S, Mercer K, Twaddell WS et al. Liquid nitrogen spray cryotherapy in Barrett's esophagus with high grade displasia: Long-term results. Gastrointes Endosc 2013;78:260-5.
32. Greenwald BD, Dumot JA. Cryotherapy for Barrett's esophagus and esophageal cancer. Curr Opin Gastroenterol 2011;27:363-7.

33. Verbeek RE, Vleggaar FP, Ten Kate FJ et al. Cryospray ablation using pressurized CO2 for ablation of Barrett's esophagus with early neoplasia: Early termination of a prospective series. Endosc Int Open 2015;3:E107–E112.
34. Pech O. Endoscopic treatment of early Barrett's neoplasia: Expanding indications, new challenges. Adv Exp Med Biol. 2016;908:99-109.
35. Manner H, May A, Kouti I et al. Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus. Surg Endosc 2016;30:1364-70.
36. Manner H, Rabenstein T, Pech O et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). Endoscopy 2014;46:6-12.
37. Kashi SV, Kuvaev R, Nadezhin AS et al. The New Hybrid Argon Plasma Coagulation (Hybrid APC) for Endoscopic Ablation of Barrett's Esophagus (BE): The results of the pilot trial. Gastrointest Endosc2016; 83 5S: AB495.
38. Peláez-Luna M, Hernández-Guerrero AI, Valdovinos-Andraca F et al. Guías de diagnóstico, vigilancia y manejo del esófago de Barrett. Endoscopia 2017;29:97-112.
39. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: International, partially blinded, randomized phase III trial. Gastrointest Endosc. 2005;62:488-498.
40. Overholt BF, Wang KK, Burdik JS et al. Five-years efficacy and safty of photodynamic therapy whit Photofrin in Barrett´s high-grade dysplasia. Gastrointest Endosc. 2007;66:460-8.
41. Heuberger D, Manner H, Ell C et al. How is early Barrett´s cancer currently diagnosed and treated in western Europe? Results of a survey at 52 university hospitals in eight western European countries. Gastroenterololgy 2012;50:670-6.
42. Orlando, RC. How good is the neosquamous epithelium? Dig Dis. 2014;32:164-17.
43. Peyre CG and Watson TJ. Surgical management of Barrett's esophagus. Gastroenterol Clin N Am. 2015;44:459-471.
44. Gupta M, Iyer PG, Lutzke L et al. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: Results from a US Multicenter Consortium. Gastroenterology 2013;145:79-86.e1.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el tratamiento endoscópico del esófago de Barrett sin displasia?
   a. Resección endoscópica de la mucosa
   b. Sólo la ablación por radiofrecuencia sirve
   c. No se debe realizar tratamiento endoscópico
   d. Resección endoscópica de la mucosa y ablación por radiofrecuencia
   e. Disección endoscópica de la submucosa

2. ¿Cuál es la conducta actual de tratamiento endoscópico de esófago de Barrett con displasia de bajo grado?
   a. odos los pacientes deben recibir tratamiento endoscópico
   b. Sólo la resección endoscópica de la mucosa está indicada
   c. La ablación con cualquier método es lo correcto
   d. Se puede dar tratamiento endoscópico o mantener vigilancia anual
   e. No está indicada la terapia endoscópica

3. ¿Cuáles son los tratamientos endoscópicos para esófago de Barrett con displasia y neoplasia incipiente?
   a. Resección endoscópica de la mucosa y crioterapia
   b. Resección endoscópica de la mucosa y ablación por radiofrecuencia
   c. Sólo resección endoscópica de la mucosa
   d. Crioterapia asociada a Argón híbrido
   e. No se realiza tratamiento endoscópico

4. ¿Cuál es la complicación más frecuente de la ablación por radiofrecuencia?
   a. Estenosis
   b. Hemorragia
   c. Ulceración
   d. Perforación
   e. Dolor de tórax anterior

Resección y disección endoscópica. Indicaciones, técnicas y complicaciones

Dr. Miguel Ángel Tanimoto Licona

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

PUNTOS CLAVE

- La resección endoscópica de la mucosa (REM) comprende diversas técnicas con el común denominador de elevar las lesiones para hacerlas susceptibles de corte con diversos dispositivos como asas de polipectomía o navajas endoscópicas.
- Esta técnica permite la resección en bloque sin importar el tamaño o forma del espécimen. Sin embargo, implica dificultades técnicas, tiempo prolongado del procedimiento y alta frecuencia de complicaciones como hemorragia o perforación.
- Existen indicaciones específicas para la disección endoscópica que tienen relación con el órgano afectado, el tipo y la profundidad de la lesión.
- Los pasos principales en la disección endoscópica de la submucosa son: *a)* marcar la lesión; *b)* elevar la lesión; y *c)* disecar la submucosa para desprender la lesión. Para ello se requiere contar con materiales necesarios para el procedimiento, así como un entrenamiento tutorial.

INTRODUCCIÓN

La resección endoscópica de la mucosa (REM) comprende diversas técnicas con el común denominador de elevar las lesiones para hacerlas susceptibles de corte con diversos dispositivos como asas de polipectomía o navajas endoscópicas. El propósito de la REM es preservar íntegra la función gastrointestinal y obtener especímenes más grandes para un diagnóstico histopatológico preciso después de resecar una lesión limitada a la mucosa del esófago, el estómago o el intestino (1-2). Existen dos tipos principales de REM: 1. Elevar y cortar; 2. Aspirar y cortar. Ha llevado 38 años la evolución de estas técnicas hasta la actualidad. En 1980, Takekoshi desarrolló un método denominado polipectomía endoscópica con doble asa por un endoscopio de doble canal, y en 1984, Tada desarrolló una variante de esta técnica al inyectar solución salina para elevar la lesión y hacerla susceptible de corte con un asa de polipectomía. En 1992, Inoue usó un anillo plástico, como el de ligadura de várices, para aspirar la lesión y después cortarla con un asa de polipectomía. En 1993, Masuda usó la misma técnica, pero con la variante de disparar una liga que atrapaba la lesión antes de cortarla con asa. Otra variante es la técnica de Torii (1995), con anillos anchos y oblicuos para resecar por aspiración. En 1993, Hirao combinó la solución salina con epinefrina en dilución 1:10,000 con el proposito de evitar la hemorragia (2). Las técnicas mencionadas han tenido gran difusión en occidente y se usan en la actualidad debido a su relativa sencillez y seguridad. Sin embargo, la recurrencia local por resección en partes varía de 2.3% a 35.3% en las series japonesas. Por este motivo se han elaborado criterios para su uso. En 2000, Ono desarrolló la primera cuchilla con punta redonda de cerámica que permitió, por primera vez, la resección de lesiones sin importar su tamaño o forma y se denominó disección endoscópica de la submucosa (DES) (2). En Japón, la DES se ha convertido en el tratamiento de elección para el cáncer gastrointestinal incipiente cuando aún no existen metástasis a ganglios linfáticos porque puede asegurar un buen pronóstico al paciente, comparable con la cirugía, y con una excelente calidad de vida (3). Debido a que el pronóstico depende del estadio del cáncer gástrico al momento del diagnóstico, en su etapa incipiente es posible una curación completa si se reseca por completo (4).

MÉTODOS

La DES, en teoría, permite la resección en bloque sin importar el tamaño o forma del espécimen. Sin embargo, existen varios inconvenientes: las dificultades técnicas, el tiempo del procedimiento y la alta frecuencia de complicaciones tales como hemorragia o perforación.

Factores tales como la peristálsis, angulaciones y lo estrecho y delgado de las paredes del tracto gastrointestinal, dificultan una posición óptima del endoscopio y hacen más frecuentes las complicaciones tales como perforación y hemorragia en el esófago, el intestino delgado y el colon cuando se comparan con la disección endoscópica en el estómago. Este hecho hace que los modelos animales sean un recurso invaluable para el entrenamiento *in vivo* inicial (5).

El entrenamiento tutorial de esta técnica sólo puede iniciarse después de haber adquirido un conocimiento y manejo adecuados de los dispositivos, técnicas y tecnologías para identificar y tratar el cáncer incipiente en el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon, primero como ayudante del experto y después siendo asistido por el experto (5).

Debido a la coordinación necesaria entre el endoscopista y sus asistentes para realizar con éxito esta técnica, es indispensable una capacitación adecuada de cada miembro del equipo que participará tanto en el procedimiento como en el manejo y estudio histopatológico de la pieza resecada (2).

DIFICULTADES TÉCNICAS

La pared, la forma, el diámetro y la localización de las partes del aparato digestivo involucradas en estas técnicas, así como su relación con los órganos vecinos, es el primer punto a considerar.

El esófago del adulto tiene una longitud de 25 a 30 cm, un diámetro de 1.5 a 2 cm y un espesor de 4-6 mm, carece de serosa y posee cinco capas: mucosa, muscular de la mucosa, submucosa, muscular circular interna y longitudinal externa. Se extiende por detrás de la tráquea y el miocardio, el cayado de la aorta y el bronquio izquierdo lo cruzan en sentido anterior en el tercio superior a nivel de T4/T5, atraviesa el diafragma y termina en el cardias del estómago, a nivel de la cara izquierda de T11. Por sus relaciones con órganos vitales, el control debe ser absoluto sobre el uso de corriente de alta frecuencia, así como de la profundidad de los cortes.

El estómago es una porción dilatada del tubo digestivo que, en el adulto, cuando está vacío, tiene un volumen aproximado de 45 ml, pero que puede expandirse hasta contener 3 litros. Mide 20 cm, tiene un diámetro de 8 a 11 cm, un espesor de 5-6 mm y posee seis capas: mucosa, muscular de la mucosa, submucosa, muscular circular interna, muscular longitudinal externa y serosa. Por su amplitud, es el órgano que permite, con más seguridad, el desarrollo de estas técnicas y, por tanto, es aquí donde el endoscopista después de una preparación adecuada debe iniciar sus primeras resecciones endoscópicas.

El intestino delgado en el adulto mide 3-5 m de longitud promedio, tiene un diámetro de 2.5-3 cm y el espesor de la pared es de 1-3 mm. Por lo delgado de su pared y el espesor variable en sus diferentes segmentos, sólo algunos expertos desarrollan estas técnicas en el duodeno, el yeyuno o el íleon.

El colon tiene una longitud promedio de 166 cm en hombres (80-313 cm) y 155 cm en mujeres (80-214 cm). En sus diferentes segmentos tiene un diámetro promedio variable: en el ciego 8.7 cm (8-10.5 cm), en el ascendente 6.6 cm (6-7 cm), en el transverso 5.8 cm (5-6.5 cm), en el descendente/sigmoide 6.3 cm (6-6.8 cm) y en el recto 5.7 cm (4.5-7.5 cm). Posee seis capas: mucosa, muscular de la mucosa, submucosa, muscular circular interna, muscular longitudinal externa y serosa. La pared tiene un espesor de 2 mm y hasta 5 mm si la pared está colapsada. Debe establecerse bien el riesgo/beneficio de estas técnicas en el colon ya que existe un riesgo mayor para perforación porque tiene una pared delgada y un lumen angosto y tortuoso, además de las dificultades técnicas con el colonoscopio y las maniobras necesarias por su longitud, en particular para las lesiones en colon derecho.

INDICACIONES PARA DISECCIÓN ENDOSCÓPICA EN EL ESÓFAGO

El riesgo de metástasis a ganglios linfáticos por el cáncer escamoso con invasión a m1 y m2 es menor de 2%, mientras que para el que invade m3 o sm1 aumenta a 8-19%, y cuando infiltra sm2 o sm3 el riesgo de metástasis es mayor a 40%. Para el adenocarcinoma confinado a la mucosa, el riesgo de invasión a ganglios linfáticos puede ser de hasta 3 por ciento.

No existen diferencias en el riesgo de metástasis a ganglios linfáticos entre el adenocarcinoma y el cáncer escamoso después de invasión a la submucosa.

Las indicaciones absolutas de disección endoscópica del cáncer escamoso son: *a)* lesiones superficiales (m1 o m2); *b)* limitadas (<3 cm y/o que invaden <3/4 de la circunferencia), y *c)* cuando existen 1-4 lesiones que cumplen con los criterios anteriores. Figura 3.

Las indicaciones relativas son: *a)* lesiones hasta m3 o sm1; *b)* extensas (>3cm y/o que invaden >3/4 de la circunferencia), y *c)* cuando son lesiones múltiples (>5 lesiones) (2).

INDICACIONES PARA DISECCIÓN ENDOSCÓPICA EN EL ESTÓMAGO

- Adenocarcinoma bien diferenciado.
- Tumor de 20 mm o menos para lesiones elevadas.
- Tumor de 10 mm o menos para lesiones deprimidas.
- Lesiones no asociadas a úlcera.
- Invasión limitada a la mucosa.

Figura 3. Lesión tipo 0-IIb en el esófago con magnificación y láser azul "BLI" en la que se observa pérdida del patrón superficial y alteración del patrón microcapilar

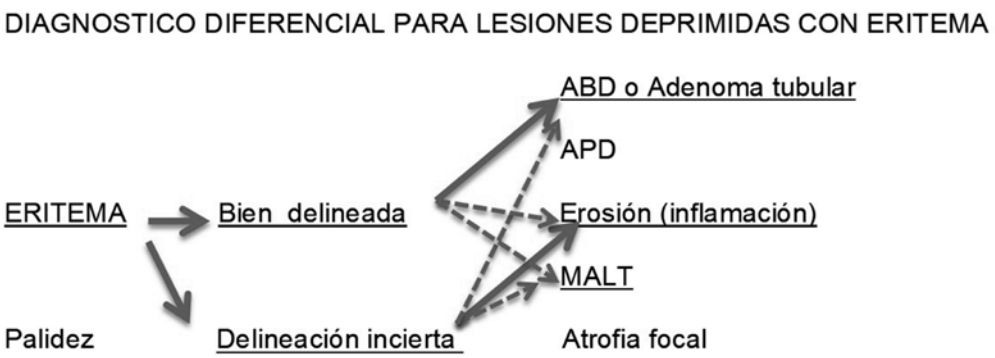
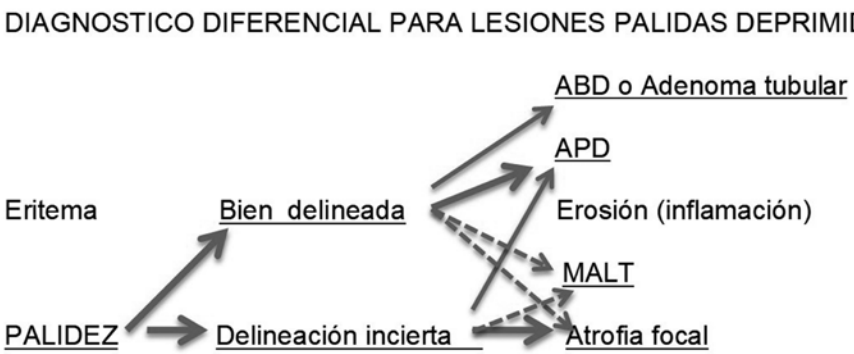


Figura 4. Lesión tipo 0-Is en el estómago. Se trata de un adenocarcinoma papilar gástrico que es un cáncer poco común



INDICACIONES EXTENDIDAS PARA DISECCIÓN ENDOSCÓPICA EN EL ESTÓMAGO

- Cáncer gástrico incipiente sin riesgo de metástasis a ganglios linfáticos.
- Adenocarcinoma bien diferenciado.
- Sin invasión venosa o linfática.
- Lesión intramucosa sin ulceración independientemente de su tamaño.
- Lesión ulcerada menor de 30 mm.
- Lesión submucosa con invasión <500 um (Sm1) y menor a 30 mm.
- Margen vertical y horizontal libre de tumor (2).

INDICACIONES PARA DISECCIÓN ENDOSCÓPICA EN EL COLON Y RECTO

La disección endoscópica puede realizarse en las lesiones del colon que requieren un diagnóstico histopatológico preciso a través de resección en bloque. Hay opiniones divididas sobre el valor de corte para considerar candidatos a disección endoscópica del colon y recto por su profundidad de invasión (500um para unos y 1000um para otros autores). No obstante, los mejores indicadores del riesgo de metástasis son cuando la lesión y/o sus márgenes presentan invasión vascular o linfática.

La disección endoscópica está indicada en: *a)* lesiones con diámetro >20 mm y patrón de los cuellos glandulares tipo III L, III S, IV o V1 de bajo grado, de la clasificación de Kudo; *b)* tumores no granulares de expansión lateral, en particular aquellos del tipo plano superficialmente deprimido.

Son indicaciones relativas para disección endoscópica en el colon: *a)* tumores deprimidos >10 mm; *b)* tumores con invasión a la submucosa, y *c)* tumores con fibrosis secundaria a biopsia u otras causas (2).

No son candidatos a disección endoscópica y se consideran con infiltración submucosa extensa con un alto riesgo de metástasis a ganglios linfáticos los tumores con patrón de los cuellos glandulares tipo V1, Vn de Kudo y cuando hay ausencia de elevación de la mucosa (2).

MATERIALES PARA LA DISECCIÓN ENDOSCÓPICA

Los tres pasos principales en la disección endoscópica de la submucosa son: *i)* marcar la lesión; *ii)* elevar la lesión, y *iii)* disecar la submucosa para desprender la lesión. La lista de materiales necesarios para este procedimiento es:

- Medias elásticas para evitar el riesgo de embolismo.
- Administración de una solución 30 minutos antes de la endoscopía preparada con 100mL de agua que contenga 20,000U de Pronase, 1g de bicarbonato de sodio y 10mL de dimetipolisiloxano para mejorar la visualización de la mucosa del esófago, el estómago o el intestino.
- Sedación por anestesiologo para mejorar la tolerancia del paciente al procedimiento.
- Una boquilla fija con sobretubo para evitar la broncoaspiración y facilitar la entrada/salida de todos los instrumentos necesarios.
- Soluciones para elevar la mucosa (solución salina 0.09%, glicerol, ácido hialurónico).
- Fórceps (coagrasper, Olympus) para la hemostasia y hemoclips.
- Tecnologías de imagen endoscópica mejorada (alta resolución, magnificación y cromoendoscopía digital).
- Irrigador de agua a presión y sistema de insuflación con CO2 (6).

NAVAJAS PARA DISECCIÓN ENDOSCÓPICA

Desde que se desarrolló esta técnica, casi todos los pioneros en este campo han desarrollado su propia navaja. Como resultado, hoy en día existen numerosas navajas para diseción endoscópica, cada una diseñada para evitar complicaciones y para permitir una mayor difusión del procedimiento a nivel mundial. Basicamente, existen en Japón 3 estilos de navajas (no aisladas, aisladas y tipo fórceps o parecidas a una tijera) (6).

Navajas no aisladas. Las navajas no aisladas pueden ser lineales como el Flush-knife (Fujifilm Medical Co., Japan) o anguladas como el Hook-knife (Olympus Optical, Tokyo, Japan). La forma de las puntas varia de un dispositivo a otro. La ventaja de los dispositivos no aislados como el Splash-knife (Pentax Medical, Japan) es que un solo instrumento puede realizar todos los pasos de la disección endoscópica (inyectar, marcar, cortar y coagular). La principal desventaja es que se requiere de gran habilidad para manejarse, porque un movimiento rápido puede provocar complicaciones como hemorragía o perforación (6).

Splash M-knife (Pentax Medical, Japan) es un accesorio multi-funcional que permite realizar toda la disección endoscópica con el mismo dispositivo. Esta navaja permite marcar, irrigar/inyectar, realizar hemostasis y por su longitud, fija con un pequeño cilindro en la punta, se engancha a la mucosa para cortar.

Hook knife KD-620LR (Olympus Optical, Tokyo, Japan) es una navaja con punta angulada de 1mm que engancha para cortar la mucosa y que es particularmente útil en las lesiones esofágicas. Cuando se usa en conjunto con el anillo transparente D-201-11804 (Olympus Optical, Tokyo, Japan), permite jalar hacia el anillo el tejido como medida adicional de seguridad. También tiene la posibilidad de rotar para que el operador decida la dirección y el ángulo de corte.

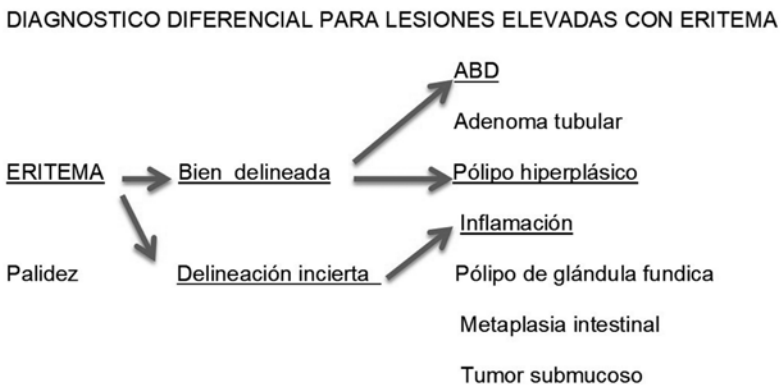
El TT-knife KD-640L (Olympus Optical, Tokyo, Japan) es una navaja sin el aislamiento del IT-knife2 que tiene un pequeño triángulo en la punta, permite marcar y jalar el tejido para disecar. En conjunto con los modos de corte de la unidad electroquirúrgica ERBE-VIO300D (ERBE Elektromedizin, Tubingen, Germany), es la navaja más usada para el POEM (miotomia endoscópica).

La navaja BT Flush-knife DK26128JB/DK2618JN (Fujifilm Medical Co., Japan), a diferencia del Flush-knife, tiene una bola metálica en la punta que le permite engancharse al epitelio para cortar la mucosa. Además, tiene la posibilidad de marcar, inyectar para elevar la lesión e irrigar con el Waterjet, que es útil para lavar la sangre y aplicar coagulación en el sitio exacto de la hemorragia.

Navajas aisladas. Las navajas aisladas tienen un material aislante en la punta con el propósito de evitar la perforación, con la desventaja de que no se pueden usar para marcar o para realizar la incisión inicial de la mucosa. El primer dispositivo en el mundo diseñado especialmente para la disección endoscópica fue la navaja de punta aislada (IT-knife) creada por el Dr. Hiroyuki Ono (1999) en Japón (6).

IT-knife2 KD-611L (Olympus Optical, Tokyo, Japan) tiene tres patas en forma de una "Y" invertida que permiten enganchar la mucosa para cortarla. Las patas están cubiertas por una media esfera de cerámica que facilita el abordaje perpendicular de una lesión y evita la perforación. Figura 1.

Figura 1. Disección endoscópica de la submucosa usando IT-knife2 de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado en la pared posterior del antro gástrico



Swanblade DC-D2618 (Pentax Medical, Japan) es una navaja montada en forma de "U" acostada abrazando a un cateter plástico sobre un corte de 45 grados lo que le da la apariencia de la cabeza de un ganzo. La forma en la que esta pequeña navaja abraza la punta del cateter hace posible empujar antes de cortar, evitando de esta manera una perforación. Además, la punta es rotable, lo cual le permite deslizarse cortando de izquierda a derecha, haciendola particularmente útil para tunelizar la submucosa.

NAVAJAS TIPO FÓRCEPS (PARECIDAS A UNA TIJERA)

Este tipo de dispositivos fueron desarrollados para atrapar y luego cortar en lugar de únicamente cortar. La primera ventaja de estos fórceps es su seguridad, ya que el operador puede ver la parte de la lesión que atrapó antes de disecar. Con una visualización clara de lesión puede detenerse el corte cuando la dirección es incorrecta o antes de que suceda una complicación. Su principal desventaja es que se alarga el tiempo del procedimiento porque el trabajo lo realizan tanto el operador del endoscopio que dirige el fórceps hacia la base de la lesión como, por otro lado, el operador del fórceps que lo cierra para atrapar la parte a cortar cuando le indica el endoscopista (6).

SB knife (Sumitomo Bakelite Co., Ltd, Japan) es un fórceps que tiene una punta curvada rotatoria para mantener un plano adecuado de la diseccción y evitar dañar la capa muscular. El tejido atrapado es

disecado al jalarlo por cauterización. Existen 2 tipos: un fórceps corto para esófago e intestino y el tipo estándar para estómago.

UNIDADES ELECTROQUIRÚRGICAS (UEQ)

Para realizar una resección o disección endoscópica de la mucosa de manera efectiva y segura, la sintonía de parámetros debe ser la adecuada para los diferentes dispositivos y también para cada situación (corte "pedal amarillo" o coagulación "pedal azul"). Por tanto, es indispensable un conocimiento adecuado de los principios y funciones de una unidad electroquirúrgica.

Existen tres tipos de corriente que son: *a)* corte, *b)* combinada, y *c)* coagulación. Para cada tipo de corriente la unidad de poder es el Watt, y la energía producida se mide en Joules (Joules= Poder en Watts x Tiempo; p.ej. 30W x 2 seg= 60J) (7).

Las UEQ realizan el corte o coagulación con corriente de alta frecuencia en un rango de 300KHz a 5MHz por medio de la producción de calor en el fluido intracelular por vibración iónica de los tejidos sin estimulación neuromuscular. A mayor densidad de corriente es más alto el calor generado en Joules. Por tanto, para realizar un corte en un tejido se requiere de una explosión de vapor (chispa) que se observa cuando ponemos en contacto el cuchillo con el tejido. Durante un corte la resistencia eléctrica varía de manera continua debido a factores como: la forma del cuchillo, el área de contacto de éste, la velocidad del movimiento y la conductividad del tejido. Las UEQ especiales para disección endoscópica trabajan bajo el principio de voltaje controlado, es decir, la distancia de la descarga (profundidad de coagulación) es proporcional al voltaje. Esto se consigue por el monitoreo del voltaje entre el electrodo activo y el tejido en tiempo real con un sensor interno de alta velocidad que mantiene un voltaje continuo correcto de acuerdo con cada situación (corte "pedal amarillo" o coagulación "pedal azul") (8).

DIFERENCIAS ENTRE CORRIENTE DE CORTE Y CORRIENTE DE COAGULACIÓN

La corriente de corte produce una explosión de vapor (chispa) mediante una elevación rápida de la temperatura de los fluidos intracelulares a través de la aplicación continua de energía en Joules (pulso "no-modulado": onda sinusoidal continua).

La corriente de coagulación produce deshidratación por medio de una elevación lenta de la temperatura en los fluidos intra y extracelulares con energía intermitente en Joules (pulso "modulado": onda intermitente) (8).

Las UEQ trabajan de manera diferente por arriba y por debajo de 200Vp (Vp= pico de voltaje). Es posible cortar el epitelio con corriente de coagulación cuando hay una densidad de corriente elevada y un área de contacto estrecha, debido a que, para producir una explosión de vapor (chispa), se requiere un voltaje mayor de 200Vp conocido como "FORCED COAG"; este modo se usa durante la disección submucosa. Por otra parte, también es posible coagular con un voltaje menor a 200Vp por deshidratación y a este modo se le conoce como "SOFT COAG"; este modo desempeña un papel importante en la hemostasis durante la disección endoscópica (8).

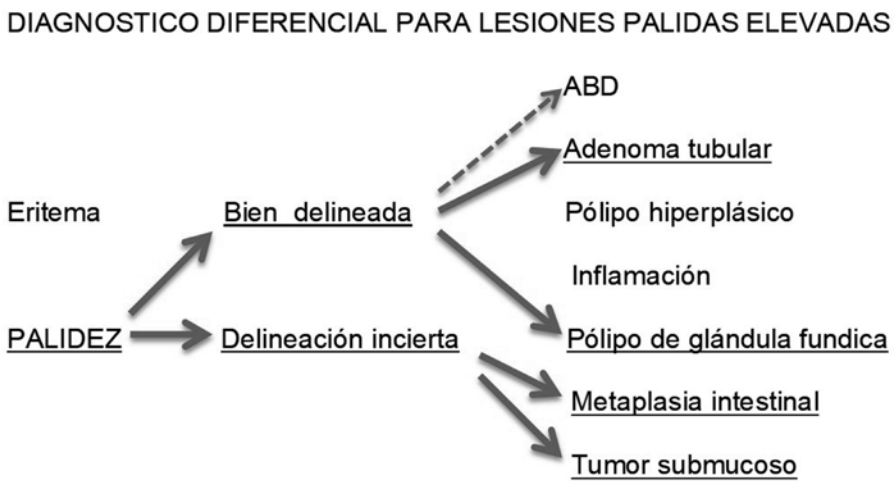
ABORDAJE DE LAS LESIONES PARA LA DISECCIÓN ENDOSCÓPICA

El endoscopista debe planear con detalle su estrategia de acuerdo con el sitio donde se encuentre la lesión para usar la gravedad a su favor y evitar que los fluidos, líquidos o sangre se acumulen sumergiendo a la lesión. También es posible variar la posición del paciente en decubito (dorsal, ventral y lateral izquierdo o derecho). Existen 3 tipos de abordaje para una lesión: *i)* frontal (por ejemplo, para lesiones en el antro y pilóricas), *ii)* en retroflexión (por ejemplo, para lesiones en el fundus o cardias), y *iii)* mixto (para lesiones complejas).

Abordaje frontal. Se marca la lesión en los 4 puntos cardinales y se aplica índigo carmín para visualizar bien todos sus márgenes. Después, se continúan las marcas a 2 mm del margen hasta completar un circulo de marcas para lesiones del esófago o estómago (figura 2). Debido a que en el colon las lesiones tienen un borde muy aparente, rara vez o nunca se marca el margen. Figura 2.

Se inyecta solución salina en el márgen oral de la lesión y se hace una incisión en este sitio. Si la lesión es muy pequeña, se puede ampliar la incisión oral para agilizar el procedimiento. Después de la incisión frontal ampliada se realiza una pequeña incisión distal en el márgen anal para conservar la tensión superficial del epitelio y con el anillo transparente denominado "ST-hood" (DH-28GR, DH-29CR, DH-30CR, DH-15GR Fujifilm Medical Co., Tokyo, Japan) colocado en la punta del endoscopio se facilita una visualización adecuada de la apertura oral por la que se realiza un tunel submucoso en dirección de la apertura anal. Si la lesión es grande se puede colocar un clip atado a hilo dental en el flap oral para elevar por tracción la lesión, como si

Figura 2. Disección endoscópica de la submucosa después de la incisión circunferencial de un adenocarcinoma en la pared posterior del antro gástrico



fuera la mano izquierda del endoscopista durante la disección de la submucosa (9). Se continúa la disección endoscópica inyectando solución salina en particular en lesiones grandes según sea necesario, para elevar la lesión y con el propósito de verificar que no exista fibrosis intensa como la denominada signo de "retracción muscular" en algun sitio por debajo de la lesión y que obligaría a abortar el procedimiento de disección endoscópica por irresecabilidad. Este tipo de retracciones se observa en lesiones de colon con expansión lateral y granulares mixtas (10).

Abordaje en retroflexión. En este tipo de abordaje primero se hace una incisión en el borde distal (anal) en retroflexión. La incisión anal debe ser amplia en lesiones pequeñas. Después, se continúa desde el borde oral tunelizando en dirección al borde anal hasta crear un flap. En este caso, los bordes proximales laterales de la mucosa sin cortar permiten mantener una tracción de la superficie para facilitar la tunelización en retroflexión. Los bordes se mantienen sin cortar hasta finalizar el tunel submucoso. Dependiendo de la localización de la lesión, conforme progresa la disección, la fuerza de gravedad puede ayudar a disecar la lesión. Es muy importante asegurarse de que la punta de la navaja esté perpendicular a la muscularis propia tanto como sea posible para facilitar el procedimiento y evitar complicaciones.

Abordaje mixto. Algunas lesiones grandes o complejas como aquellas en dirección hacia el cardias y alejadas de la curvatura menor, por lo general requieren en unos segmentos abordaje frontal y para otros en retroflexión.

FUTURO DE LA DISECCIÓN ENDOSCÓPICA

El Dr. Yoshinori Morita, de la Universidad de Kobe, desarrolló una navaja láser que usa CO_2 y que por gran afinidad por el agua, corta y coagula sin ningún riesgo de hemorragia o perforación al evaporar el agua inyectada en la submucosa sin alterar la integridad de la capa muscular. De esta manera, permite a un endoscopista sin un entrenamiento especializado, realizar en segundos una disección endoscópica. Este tipo de láser es similar a los que se han usado en años recientes en urología y otorrinolaringología. Se encuentra en la fase III de pruebas y este año se iniciarán los primeros casos en seres humanos. El advenimiento de este láser en el corto plazo cambiará sin lugar a duda el curso de la historia de la disección endoscópica de la submucosa incluyendo todas sus variantes como el POEM (miotomía endoscópica).

CONCLUSIONES

La resección endoscópica de la mucosa y la disección endoscópica de la submucosa son técnicas que han evolucionado a través del tiempo y que en la actualidad tienen indicaciones precisas, además de gozar de gran aceptación a nivel mundial. Sin embargo, en particular la disección endoscópica de la submucosa requiere de un alto grado de habilidad técnica y un entrenamiento especializado para el diagnóstico, manejo y conocimiento adecuado de las tecnologías, además de la capacidad para resolver de manera efectiva las complicaciones. Estas técnicas representan una modalidad

terapéutica promisoria por su mínima invasión que aún se encuentran subutilizadas en México debido a múltiples obstáculos. Las posibles soluciones a este problema surgen lentamente, pero el compromiso de los médicos y de las sociedades de gastroenterología y endoscopía en nuestro país han iniciado acciones para superar estos contratiempos.

REFERENCIAS

1. Tanimoto MA. Early cancer: New diagnostic and endoscopic resection techniques. Rev Gastroenterol Mex 2012; 77 (Suppl 1):56-8.
2. Tanimoto MA. Submucosal endoscopic dissection. Rev Gastroenterol Mex. 2010;75:177-85.
3. Yao K, Nagahama T, Matsui T et al. Detection and characterization of early gastric cancer for curative endoscopic submucosal dissection. Dig Endosc. 2013; 25 (suppl. 1): 44-54.
4. Yada T, Yokoi C, Uemura N. The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. Diagn Ther Endosc. 2013;2013:241320.
5. Tanimoto MA, Torres-Villalobos G, Fujita R. Endoscopic submucosal dissection in dogs in a World Gastroenterology Organisation training center. World J Gastroenterol. 2010;16:1759-64.
6. Tanimoto M, Fujita R, Morita Y. Atlas of endoscopic detection, characterization and treatment of early stage esophageal, gastric and intestinal cancer. 1st ed. Mexico: Editorial Alfil; 2013.
7. Chino A, Karasawa T, Uragami N et al. A comparison of depth of tissue injury caused by different modes of electrosurgical current in a pig colon model. Gastrointest Endosc 2004;59:374-9.
8. Morita Y. Electrocautery for ESD. Gastrointest Endosc Clin N Am 2014;24:183-189.
9. Tsao SK, Toyonaga T, Morita Y et al. Modified fishing-line traction system in endoscopic submucosal dissection of large esophageal tumors. Endoscopy 2011;43 (suppl 2) UCTN: E119.
10. Toyonaga T, Tanaka S, Man-I M et al. Clinical significance of the muscle-retracting sign during colorectal endoscopic submucosal dissection. Endosc Int Open 2015;03:E246-251.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los dos métodos principales para realizar una resección endoscópica de la mucosa?
   a. Aspiración y disección
   b. Con asa y con navaja
   c. Con anillo transparente y con anillo transparente y asa
   d. Mucosectomía y disección submucosa

2. ¿Cuáles son los 3 pasos para realizar una disección endoscópica de la submucosa?
   a. Inyección, Aspiración y Corte
   b. Marcaje, Inyección y Corte
   c. Aspiración, Atrapamiento y Corte
   d. Inyección, Atrapamiento y Corte

3. ¿Cuáles son los 3 tipos principales de navajas para la disección submucosa?
   a. Aisladas, no aisladas y tipo fórceps o tijera
   b. De gancho, de punta aislada y de tijera
   c. De punta de cerámica, de gancho y de tijera
   d. No aisladas, de punta de cerámica y de tijera

Cáncer gástrico incipiente

Dr. Miguel Ángel Tanimoto Licona

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

PUNTOS CLAVE

- En México, el cáncer gástrico es la tercera causa de muerte para hombres y mujeres secundaria a patología oncológica, y al momento del diagnóstico menos de 5% de los pacientes está en etapas iniciales.
- Existen algunos métodos no invasivos (*v. gr.*, determinación de pepsinógeno e infección por *Helicobacter pylori*) que podrían mejorar las tasas de selección, optimizando la estratificación de riesgos en quienes se beneficiarán con técnicas invasivas para la detección de cáncer incipiente.
- Para su estudio, la clasificacion japonesa y la de París dividen a las lesiones superficiales en tres tipos: 0-I elevadas, 0-II planas y 0-III deprimidas.
- Se han propuesto protocolos para el diagnóstico endoscópico de lesiones incipientes, que implican una adecuada preparación y la observación de imágenes del estómago por cuadrantes específicos usando endoscopía con luz blanca convencional que puede refinarse aún más con el uso combinado de tecnologías de imagen endoscópica mejorada.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que la tasa de mortalidad para el cáncer gástrico ha disminuido en todo el mundo, este tipo de patología continúa siendo una de las causas más comunes de muerte. Existen diferencias regionales al comparar la incidencia y prevalencia del cáncer gástrico que son altas en países asiáticos (Japón y Corea) en comparación con occidente (1). Sin embargo, el sureste de México, Honduras y Chile también son regiones geográficas con alta incidencia de cáncer gástrico. Por lo anterior, el objetivo de este capítulo es demostrar algunos de los principios básicos para el diagnóstico endoscópico del cáncer gástrico incipiente. Su diagnóstico preciso es posible con un conocimiento adecuado de las características de este cáncer usando endoscopía con luz blanca convencional. Dicho diagnóstico puede refinarse aún más con el uso combinado de tecnologías de imagen endoscópica mejorada (IEE, por las siglas en inglés de *Image Enhanced Endoscopy*) como la alta resolución, magnificación y la cromoendoscopía digital (BLI o *Blue Laser Image*–láser azul de Fujinon, LCI o *Link Color Image*–imagen asociada a color de Fujinon, FICE o *Flexible spectral Imaging Color Enhancement*–imagen mejorada de color espectral flexible de Fujinon, NBI o *Narrow Band Image*–imagen de banda angosta de Olympus, ISCAN – imagen con contraste digital de color de Pentax) (1).

EPIDEMIOLOGÍA

En México, el cáncer gástrico es la tercera causa de muerte para hombres y mujeres secundaria a patología oncológica, y al momento del diagnóstico menos de 5% de los pacientes está en etapas iniciales. No hay un programa nacional de detección oportuna o prevención de esta patología (2, 3). En los hombres, junto con el de próstata y pulmón, tiene las tasas de mortalidad más altas. En las mujeres, junto con el cáncer de mama y el cérvico-uterino también tiene las tasas crudas más altas (3).

En nuestro país la información epidemiológica para cáncer es incompleta y, por tanto, es esencial el desarrollo de registros poblacionales para cáncer. Se estima que la prevalencia de casos de cáncer será superior a un millón para la siguiente década. Por lo anterior, sólo el conocimiento de las proyecciones futuras para el cáncer en México les permitirá a los

sistemas de salud de nuestro país estar preparados para el reto que esta patología representa (3).

FACTORES DE RIESGO

En la actualidad, existen algunos métodos no invasivos que podrían mejorar las tasas de selección al optimizar la estratificación de riesgos en quien se beneficiaría de técnicas más invasivas.

Para estratificar los riesgos en la población sana, diversos estudios de cohorte han analizado la determinación de pepsinógeno y la seropositividad para *Helicobacter pylori (H. pylori)* como marcadores de gastritis crónica atrófica e infección por esta bacteria que asociados a diversos mecanismos epigenéticos (como la metilación aberrante del ADN) (4) son factores de riesgo mayores para el desarrollo de cáncer gástrico (5). En un metaanálisis reciente basado en 9 cohortes prospectivas del este de Asia, Terasawa y cols. encontraron que los adultos con la prueba de pepsinógeno positiva (pepsinógeno I < 70ng/mL y pepsinógeno I/II < 3.0) tenían 4 veces más riesgo de presentar cáncer que aquellos con la prueba negativa. De la misma manera, el riesgo de cáncer para los *H. pylori* seropositivos era 3 veces mayor que para los seronegativos. Sin embargo, en occidente, la relación del pepsinógeno I/II sólo proporciona una idea aproximada de la gravedad de la atrofia, pero no ha demostrado ser un marcador de transformación neoplásica. Por tal motivo, al incluir la seropositividad para *H. pylori* permite una mejor estratificación del riesgo entre la gran población con dispepsia. Con base en lo anterior, Terasawa y cols. analizaron los estudios que evaluaron la habilidad para la predicción del riesgo basada en 4 grupos (véase tabla 1).

Tabla 1. Predicción del riesgo de cáncer gástrico incipiente basada en 4 grupos de riesgo

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
Pepsinógeno	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
H. pylori	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo

Las principales limitaciones de este metaanálisis fueron: *a)* un número pequeño de estudios que sólo incluyó al este de Asia, y *b)* periodos de seguimiento inconsistentes con métodos heterogéneos. A pesar de lo anterior, el modelo de predicción basado en 4 grupos de riesgo parece tener potencial para estratificar a los adultos de edad media aparentemente sanos. Por lo anterior, los autores plantearon la necesidad de desarrollar un mayor número de estudios comparativos en otras regiones para entender como estas dos pruebas y el modelo de riesgo afectan de manera importante a la práctica clínica en las poblaciones estudiadas (4).

MORFOLOGÍA DE LAS LESIONES INCIPIENTES

Para su estudio, la clasificación japonesa (6) y la de París (7) dividen las lesiones superficiales en tres tipos: 0-I elevadas, 0-II planas y 0-III deprimidas. A la vez, éstas se subdividen de la siguiente manera:

- 0-I elevadas (0-Is sésiles, 0-Isp subpediculadas, 0-Ip pediculadas).
- 0-II planas (0-IIa planas superficialmente elevadas, 0-IIb planas, 0-IIc planas superficialmente deprimidas) (6, 7).
- 0-III deprimidas.

DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO

El Dr. Yao y cols. desarrollaron un protocolo sistemático de escrutinio para el diagnóstico de lesiones incipientes del estómago. Dicho protocolo pretende al menos 22 imágenes del estómago dividido en cuadrantes de la siguiente manera: con visión endoscópica frontal (tercio superior del cuerpo gástrico, tercio medio del cuerpo gástrico y antro gástrico) y con visión endoscópica en retroflexión (incisura, curvatura menor y fundus-cardias) (8). Cada uno de estos segmentos del estómago es el escenario sobre el cual debe trabajar el endoscopista para identificar al cáncer gástrico incipiente. También es importante mencionar que el diagnóstico tiene dos partes: primero la "detección" y segundo la "caracterización".

PREPARACIÓN PREVIA AL ESCRUTINIO ENDOSCÓPICO

Para asegurar que todos los segmentos del estómago puedan ser observados es indispensable que el paciente ingiera una mezcla líquida 30 minutos antes de la endoscopía preparada con 100mL de agua que contenga 20,000U de Pronase, 1g de bicarbonato de sodio y 10mL de dimetipolisiloxano (8). Sin embargo, si no es posible el uso de Pronase, se puede preparar otra mezcla con las siguientes proporciones: en 100mL de agua (400mg de acetilcisteína y 20mg de simeticona) (8). Entonces, para preparar un litro de agua se usan los siguientes ingredientes: 7 pastillas efervescentes de acetilcisteína (600mg x 7= 4.2g) y simeticona (100mg/mL x 80 gotas = 400mg). Se le da al paciente 100mL y el resto (900mL) se usa con el irrigador endoscópico para limpiar la mucosa durante el procedimiento.

El paciente debe ingerir esta solución en decúbito dorsal con la cabecera levantada, y posteriormente, debe girar a decúbito lateral izquierdo y derecho para que puedan lavarse todas las superficies del estómago.

DIAGNÓSTICO CON LUZ BLANCA CONVENCIONAL

En el estómago existen 3 tipos de glándulas (cardiales, fúndicas y pilóricas). Las glándulas cardiales se encuentran en un área muy angosta por debajo de la unión escamocolumnar. Las glándulas fúndicas y pilóricas se encuentran distribuidas en el cuerpo y el antro gástrico. Después de la infección por *H.pylori* la mucosa es reemplazada por pequeñas elevaciones blancas debido al rico contenido de moco en la metaplasia intestinal secundaria. En las áreas con glándulas fúndicas se observan pliegues gástricos durante la endoscopía, que con la progresión de la atrofia en la mucosa desaparecen porque se adelgaza el epitelio, la superficie se observa entonces pálida y es posible ver los vasos submucosos.

Para su estudio, el adenocarcinoma puede clasificarse en bien diferenciado (ABD) y pobremente diferenciado (APD). El ABD tiene estructuras glandulares y presenta eritema por la abundancia vascular del parénquima. La morfología de estas lesiones varía de acuerdo con la clasificación de París y la japonesa, desde 0-I (elevadas) a 0-III (deprimidas). En ocasiones, se encuentra en zonas de metaplasia intestinal y la superficie se observa blanquecina combinada con eritema. La mucosa circundante es reemplazada por completo en el ABD y se sustituyen las glándulas del epitelio. Este hecho permite determinar bien los márgenes laterales de la lesión porque en el ABD se producen glándulas neoplásicas que infiltran de manera lateral y que al ser expuestas hacia la superficie permiten definir bien su extensión.

Por lo contrario, el APD no contiene estructuras glandulares y las células neoplásicas se encuentran dispersas, extendiéndose lateralmente a nivel del cuello glandular dentro del parénquima, lo que da como resultado márgenes poco claros. El color pálido se debe a una menor abundancia vascular porque la neoplasia infiltra el parénquima sin generar nuevos vasos. Sin embargo, es posible observar eritema cuando el APD produce erosiones isquémicas. En ocasiones, al infiltrar áreas con glándulas fúndicas, el APD se presenta como lesiones deprimidas que encierran áreas de mucosa no neoplásica como islotes superficialmente elevados. Debido a que el parénquima de las glándulas fúndicas es más delgado que en la metaplasia intestinal, se dificulta su expansión lateral formando masas dentro de la mucosa sana con glándulas fúndicas que permiten evidenciar los márgenes, en particular en lesiones tipo 0-IIc. Por otra parte, cuando el APD se encuentra en zonas extensas de gastritis atrófica, los márgenes son muy poco evidentes en lesiones del tipo 0-IIb (planas) debido a que se encuentran en la parte media de la mucosa infiltrando de manera lateral el parénquima y cubiertos por glándulas no neoplásicas. También es importante identificar la infección por *H. pylori* debido a que es un factor de riesgo para el cáncer gástrico. La presencia de dicha infección es muy probable si al insertar el endoscopio hacia el estómago, en la curvatura menor no se observan pliegues gástricos con palidez de la mucosa y vasos submucosos visibles, además de una capa de moco abundante (9).

CARACTERIZACIÓN CON LUZ BLANCA CONVENCIONAL

Es importante considerar que durante la inserción y a la salida del endoscopio se modifica la forma y el volumen de la superficie mucosa debido a la insuflación y la deflación, porque el color, la forma, la delineación, los bordes y el estado de la superficie en conjunto, indican el sitio y el tipo de la lesión.

El principal diagnóstico diferencial para las lesiones elevadas, que son las más fáciles de detectar, son los adenomas tubulares y el ABD. También es

importante descartar la metaplasia intestinal y los pólipos hiperplásicos o fúndicos (9).

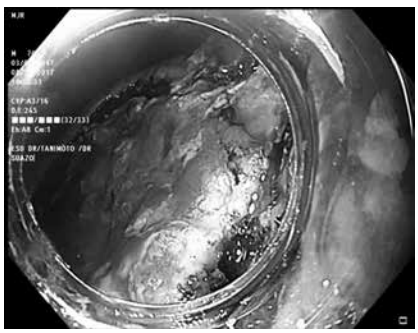
Color. Los puntos importantes para el diagnóstico diferencial son el patrón de la superficie, su delineación y la mucosa circundante. El diagnóstico diferencial para las lesiones eritematosas elevadas es: ABD, infección por *H. pylori* o inflamación. Y para las lesiones pálidas son: adenomas, pólipos fúndicos, metaplasia intestinal o tumores submucosos.

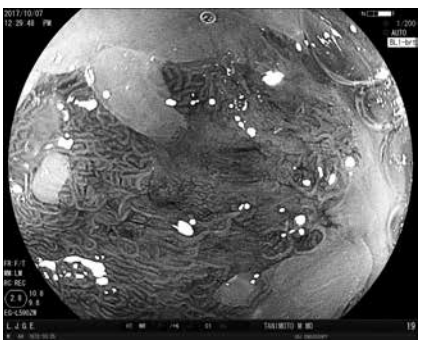
Forma. Es importante evaluar la forma de una lesión porque una lesión elevada, de forma simétrica y pálida con márgenes inciertos corresponde a metaplasia intestinal. Al contrario, una lesión plana o elevada de forma asimétrica con márgenes irregulares y agudos corresponde a un adenocarcinoma bien diferenciado.

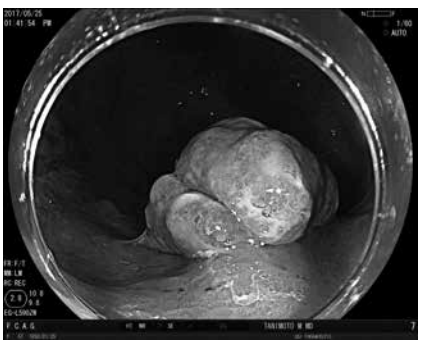
Delineación y bordes. En general, las lesiones bien delineadas con bordes elevados son adenocarcinomas o adenomas tubulares, y las elevaciones graduales con delineación incierta son cambios inflamatorios como en la gastritis y neoplasias no epiteliales como el linfoma y los tumores submucosos.

Estado de la superficie. El estado de la superficie permite caracterizar la lesión y se debe evaluar si es plano, liso o nodular. También si el tamaño de la lesión y forma de la superficie son uniformes o variables y si existe depresión central. La cromotinción con índigo carmín permite una definición clara de la superficie.

Los algoritmos propuestos para el diagnóstico diferencial de las lesiones elevadas con eritema, pálidas elevadas, deprimidas con eritema y pálidas deprimidas se muestran en las figuras 1 a 4.







DIAGNÓSTICO DE LA PROFUNDIDAD DE LA INVASIÓN

El diagnóstico preciso de la profundidad de la invasión es muy importante para tomar una decisión terapéutica. En el adenocarcinoma T1a (con invasión hasta la lámina propia) el riesgo de metástasis linfáticas es poco frecuente. Sin embargo, la incidencia de metástasis linfáticas de un cáncer T1b (con invasión a la submucosa) es de 15%, aproximadamente (9).

Cáncer con patrón tipo 1a. Los adenocarcinomas intramucosos tipo T1a (con invasión hasta la lámina propia) pueden ser elevados, planos o deprimidos. Sin embargo, por lo general, son planos tipo 0-IIa (planos superficialmente elevados) y con superficie regular.

Cáncer elevado. En lesiones del tipo 0-I (elevadas), cuando el cáncer invade hacia la submucosa,

el tumor forma una elevación debido a la destrucción de la muscularis mucosa y la superficie se torna irregular. Cuando el cáncer es todavía intramucoso en lesiones tipo 0-IIc (planas superficialmente deprimidas), se observa una elevación regular bien demarcada. Al contrario, si el cáncer invade la submucosa, esta elevación tiene una superficie irregular.

Cáncer deprimido. Se llama así debido a que el cáncer gástrico surge en la mucosa e infiltra hacia la submucosa. Cuando se observa una depresión profunda en una lesión tipo 0-IIc, debe sospecharse invasión submucosa.

Sin patrón en la superficie o patrón aberrante. Cuando la superficie de la mucosa es destruida por el cáncer ya no se observa ningún patrón, o bien, se observa aberrante. Si el cáncer infiltra la submucosa sin destruir la muscularis mucosa y la lesión está cubierta por un cáncer intramucoso se conservan los patrones de la superficie. Sin embargo, en las lesiones tipo 0-IIc el engrosamiento de la superficie ayuda a determinar la presencia de invasión submucosa.

Interrupción y fusión de pliegues gástricos. Los pliegues gástricos están formados de mucosa y muscularis mucosa que se elevan hacia la luz del estómago. Cuando existe invasión de la submucosa el tumor eleva la muscularis mucosa entre 2 pliegues y los fusiona.

CONCLUSIONES

Es necesario familiarizarse con los principios básicos para la detección y caracterización del cáncer gástrico incipiente, primero con endoscopía convencional y después con tecnologías de imagen endoscópica mejorada tales como la alta resolución, la magnificación, el láser azul y la imagen de banda estrecha.

A 38 años de haberse iniciado en Japón los primeros esfuerzos para el diagnóstico y tratamiento endoscópico del cáncer gástrico, finalmente este conocimiento a empezado a dar frutos en países de occidente. En el futuro cercano se debe desarrollar un sistema de entrenamiento universal para los endoscopistas con el objetivo de estandarizar los procedimientos. Hoy en día, México no tiene un programa nacional para la detección oportuna o prevención de esta patología. Sólo con un entrenamiento adecuado y un programa de prevención y detección seremos capaces de reducir las muertes por cáncer gástrico que en México representan la tercera causa de muerte para hombres y mujeres secundaria a patología oncológica, y que al momento del diagnóstico menos de 5% de los pacientes se encuentra en etapas iniciales.

REFERENCIAS

1. Yada T, Yokoi C, Uemura N. The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. Diagn Ther Endosc. 2013;2013:241320.
2. Zurita-Cruz J, Manuel-Apolinar L, Arellano-Flores M et al. Gastric Cancer Mortality in Mexico 2005-2015: Epidemiological Profile. Archivos de Medicina 2017;13:1-5. doi:10.3823/1373.
3. Mohar-Betancourt A, Reynoso-Noveron N, Armas-Texta D et al. Cancer Trends in Mexico: Essential Data for the Creation and Follow-Up of Public Policies. J Glob Oncol 2017;3:740-748.
4. Enomoto S, Maekita T, Ohata H et al. Novel risk markers for gastric cancer screening: Present status and future prospects. World J Gastrointest Endosc 2010:2:381-387.
5. Terasawa T, Nishida H, Kato K et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e109783.
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. Gastric Cancer 2011;14:101-112.
7. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy 2005;37:570-578.
8. Yao K, Nagahama T, Matsui T et al. Detection and characterization of early gastric cancer for curative endoscopic submucosal dissection. Dig Endosc 2013;25(suppl. 1):44-54.
9. Oyama T. Endoscopic diagnosis of superficial gastric cancer for ESD. 1st ed. Japan: Springer; 2016.

AUTOEVALUCIÓN

1. ¿Cuáles son los pasos del diagnóstico endoscópico del cáncer incipiente?
   a. Tinción y caracterización
   b. Detección y tinción
   c. Detección y caracterización
   d. Cromoendoscopía y magnificación

2. ¿Cuáles son los 3 tipos de lesiones incipientes y sus subtipos de acuerdo con la clasificación de París?
   a. Elevadas, planas y deprimidas
   b. 0-I, 0-II y 0-III
   c. I, II y III
   d. Elevadas 0-I (0-Is, 0-Isp, 0-Ip); Planas 0-II (0-IIa, 0-IIb, 0-IIc); Deprimidas 0-III

3. ¿Cómo se prepara la solución para limpiar la mucosa antes y durante el procedimiento endoscópico?
   a. Para asegurar que todos los segmentos del estómago puedan ser observados es indispensable que el paciente ingiera una mezcla líquida 30 minutos antes de la endoscopía preparada con agua inyectable
   b. Para asegurar que todos los segmentos del estómago puedan ser observados es indispensable que el paciente ingiera una mezcla líquida 30 minutos antes de la endoscopía preparada con bicarbonato
   c. Para asegurar que todos los segmentos del estómago puedan ser observados es indispensable que el paciente ingiera una mezcla líquida 30 minutos antes de la endoscopía preparada con Simeticona
   d. Para asegurar que todos los segmentos del estómago puedan ser observados es indispensable que el paciente ingiera una mezcla líquida 30 minutos antes de la endoscopía preparada con 100mL de agua que contenga 20,000U de Pronase, 1g de bicarbonato de sodio y 10mL de dimetipolisiloxano

4. ¿Cuáles son los 5 aspectos que se analizan para la caracterización de las lesiones con luz blanca convencional?
   a. Color, forma, delineación, bordes y estado de la superficie
   b. Regular, irregular, aberrante, simétrica, asimétrica
   c. Elevada, plana, deprimido, granular, no granular
   d. Eritema, palidez, microcapilares, simetría, asimetría

Calidad en endoscopía: el nuevo reto

Dra. Alejandra Noble Lugo

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

PUNTOS CLAVE

- La calidad en la atención médica debe ser centrada en el paciente, lo que permite obtener los mayores beneficios al menor riesgo y costo posibles.
- Los indicadores de calidad permiten medir el desempeño de un individuo o servicio comparándolo con un estándar o meta.
- La calidad en endoscopía se basa en que los procedimientos endoscópicos sean realizados por personal capacitado, para indicaciones adecuadas, en el momento oportuno y con los recursos necesarios.
- El grado de competencia del endoscopista debe medirse contra estándares y metas de desempeño.
- La endoscopía pediátrica requiere indicadores de calidad específicos para abordar las necesidades propias de estos pacientes.

GENERALIDADES DE CALIDAD EN LA ATENCIÓN MÉDICA

La esencia de la calidad en la atención médica radica en buscar lo mejor para el paciente (1). La calidad en la atención médica busca promover las mejores prácticas a través de la definición de aquellos aspectos que impactan en mayor grado la experiencia del paciente y su seguridad (2).

La calidad no debe entenderse como sinónimo de excelencia, sino como un proyecto para lograr la mejora continua. Debido a que el ser humano es falible, por razones profesionales, éticas y económicas, se requiere una continua monitorización objetiva de las actividades del personal de salud involucrado en la atención médica, con el fin de que el paciente obtenga los mayores beneficios al menor riesgo y costo posibles. Para ello, se requiere un enfoque en el sistema y sus procesos para lograr la mejora continua a través del compromiso de todo el personal involucrado, trabajo en equipo, análisis de los problemas o fallas que se detecten y dar soluciones a éstos. Para que la atención médica sea considerada de calidad debe estar centrada en el paciente y basada en la mejor evidencia médica disponible, así como contar los siguientes atributos o componentes a los cuales se les conoce como dimensiones de la calidad (1):

- Calidad técnica (se basa en que el personal haga las cosas bien): atención eficaz, segura, confiable, profesional, efectiva.
- Calidad humana o interpersonal (se basa en que el personal conozca y respete las necesidades del paciente): atención médica cortés, confidencial, honesta, respetuosa, legítima, empática, personalizada, comprensible.
- Calidad operativa o del entorno (se basa en que la infraestructura y organización del sistema de salud provean los medios para brindar la mejor atención al paciente): atención médica integral, oportuna, accesible, continua, eficiente, equitativa.

CALIDAD EN ENDOSCOPÍA

Debido a que los procedimientos endoscópicos son utilizados como una pieza central en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades gastrointestinales, anualmente se realizan millones de estos procedimientos. Por ello, una endoscopía de alta calidad es fundamental para lograr un impacto positivo en la salud de los pacientes (3). La calidad en endoscopía se basa en que los procedimientos endoscópicos sean realizados por personal capacitado, para indicaciones adecuadas, en el momento oportuno, así como

utilizando el equipo y los accesorios apropiados. De esta manera, un procedimiento endoscópico de calidad es aquel en el que el paciente recibe el procedimiento indicado a través del cual se realizan diagnósticos correctos relevantes o éstos se excluyen, se brinda el tratamiento endoscópico apropiado y se toman las medidas necesarias para minimizar los riesgos (4).

Para evaluar la calidad dentro de un área de la práctica clínica, como es un procedimiento endoscópico, es indispensable contar con elementos medibles del desempeño, los cuales son conocidos como indicadores de calidad (3). Los indicadores de calidad son una construcción teórica (expresión cuantitativa de un concepto abstracto) que se expresa como un valor numérico; son parámetros que comparan el desempeño de un individuo o grupo de individuos con valores considerados como desempeño ideal o meta; permiten detectar desviaciones con la finalidad de realizar las correcciones necesarias y mejorar (1, 4). Los indicadores frecuentemente se reportan como un cociente o como la proporción o porcentaje de intervenciones que logran cumplir ya sea con un estándar mínimo apropiado o con una meta ideal predeterminada; se recomienda verlos como una oportunidad de mejora a través de entrenamiento adicional y no utilizarlos de manera punitiva (3, 4). Mientras que los indicadores de calidad se mantienen más o menos constantes, los estándares de desempeño y los valores meta son dinámicos y se modifican a lo largo del tiempo (3).

Los indicadores de calidad buscan identificar pasos o elementos clave y se pueden categorizar según su enfoque en: estructurales (evalúan la infraestructura física, recursos y aspectos organizacionales), de procesos (miden el desempeño de la actividad asistencial durante la atención médica como tal, enfocado en los procedimientos y destreza de las acciones realizadas) y de resultados (evalúan los cambios en el estado de salud atribuibles a la atención brindada, así como la satisfacción del paciente) (1, 3-5). Según la etapa o momento del procedimiento endoscópico a los que se refieran, los indicadores también pueden ser pre-procedimiento, del propio procedimiento o post procedimiento (3, 4).

INDICADORES DE CALIDAD COMUNES PARA TODOS LOS PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

Diversas asociaciones médicas como la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) y la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), entre otras, han publicado propuestas de indicadores que permitan evaluar la calidad de un procedimiento endoscópico. La recomendación de utilizar determinados indicadores de calidad se decide con base en que sean objetivos, claros, reproducibles, realistas y que tengan sustento en evidencia científica (3). Existen algunos indicadores de calidad que por sus características son comunes a todos los procedimientos endoscópicos, ya que abordan situaciones compartidas. En la tabla 1 se presentan algunos de los indicadores que han sido propuestos para monitorizar el desempeño en las diversas fases de cualquier procedimiento endoscópico (4, 5, 6). Tabla 1.

Existen indicadores de calidad que se han considerado como prioritarios para todos los procedimientos endoscópicos por el impacto clínico que tienen:

1. Frecuencia con la que el procedimiento endoscópico se realiza por una indicación válida. Existen guías clínicas que establecen el uso apropiado de los procedimientos endoscópicos y las indicaciones adecuadas para realizarlos. Por ello, en el caso de que un paciente sea sometido al procedimiento por una indicación distinta a las establecidas, se debe documentar la justificación para realizar el procedimiento endoscópico, así como demostrar que el beneficio potencial del paciente sobrepasa el riesgo de realizar el procedimiento. Contar con una indicación adecuada permite obtener diagnósticos clínicos relevantes con mayor frecuencia (4).
2. Frecuencia con la que el procedimiento es realizado por un especialista con entrenamiento completo y certificado para realizar dicho procedimiento endoscópico en particular. La competencia de un individuo para realizar un procedimiento no depende solamente del número de veces que lo haya realizado, sino que debe medirse contra estándares de desempeño que demuestren su competencia. Durante el proceso educativo no solamente debe evaluarse la competencia técnica como tal, sino también evaluar específicamente el reconocimiento de lesiones y los conocimientos respecto al manejo de las lesiones detectadas (7). Por otra parte, un especialista puede ser competente para realizar un procedimiento determinado, pero ello no implica necesariamente que sea competente para realizar otro. Por último, para poder considerar a un endoscopista como competente para un procedimiento,

Tabla 1. Indicadores de calidad para todo procedimiento endoscópico

INDICADORES DE CALIDAD COMUNES PARA PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS	
Preprocedimiento	• Se documenta que la indicación del procedimiento es apropiada • Se obtiene y documenta el consentimiento informado • Se realiza y documenta historia clínica y examen físico dirigido • Se dan instrucciones específicas respecto al ayuno • Se evalúa y documenta el riesgo de presentar eventos adversos (antes de iniciar la sedación) • Se administran antibióticos profilácticos cuando así está indicado • Se documenta el plan de sedación • Se establece y documenta el manejo antitrombótico apropiado cuando así se requiere • Se realiza "tiempo fuera" o "pausa del equipo"
Procedimiento	• Se realiza el procedimiento por parte de un individuo certificado con entrenamiento completo para realizarlo • Se monitoriza al paciente durante la sedación (documentado) • Se registran las dosis y vías de administración de todos los medicamentos utilizados durante el procedimiento • Se documenta el uso de medicamentos utilizados para revertir la sedación • Se documenta cualquier incidente relacionado con la sedación que lleve a interrupción o terminación prematura del procedimiento • Se registran los eventos adversos tempranos que ocurran
Postprocedimiento	• Se documenta el egreso del paciente de la unidad de endoscopía en concordancia con los criterios de egreso preestablecidos • Se dan instrucciones al paciente (información relevante de su estudio, seguimiento, datos de alarma) • Se especifica y documenta seguimiento del material histopatológico recolectado • Se realiza el reporte endoscópico completo • Se utiliza precisa de Terminología estándar • Se documentan fotográficamente los puntos anatómicos clave y hallazgos anormales • Se documentan todos los eventos adversos que ocurren incluso los postprocedimiento o tardíos • Se obtiene información respecto a la satisfacción del paciente • Se mantiene comunicación con el médico de referencia informándole los hallazgos más relevantes

Adaptado de las referencias 4, 5 y 6

debe demostrar también capacidad y dominio para llevar a cabo diversas maniobras terapéuticas específicas para ese procedimiento (4).

3. Frecuencia con la que se administran antibióticos profilácticos para indicaciones apropiadas. El empleo de antibióticos profilácticos solamente debe efectuarse en contextos bien establecidos en las guías clínicas. Los procedimientos endoscópicos ya no se consideran en la actualidad un factor de riesgo significativo para endocarditis. Hoy en día, se recomiendan antibióticos profilácticos para colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en donde se anticipa drenaje incompleto de la vía biliar, CPRE en colecciones pancreáticas líquidas estériles comunicadas con el conducto pancreático, CPRE en pacientes con estenosis biliares postransplante, punción con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (USE-FNA) de lesiones quísticas, procedimientos endoscópicos en pacientes cirróticos con hemorragia gastrointestinal y en todos los pacientes a quienes se colocará gastrostomía endoscópica (PEG). También puede considerarse el uso de antibióticos profilácticos en CPRE en aquellos pacientes con riesgo incrementado de infección por inmunosupresión (4).
4. Frecuencia con la que se establece y se documenta el manejo antitrombótico previo al procedimiento que se llevará a cabo (4). Previo a realizar un procedimiento endoscópico es indispensable conocer si el paciente se encuentra bajo tratamiento antitrombótico, así como la indicación por la cual le fue prescrito el tratamiento para poder determinar la conducta a seguir. El paciente y el personal de salud involucrado

en el procedimiento deben conocer con detalle el riesgo de hemorragia gastrointestinal asociado con el procedimiento endoscópico, así como el riesgo de trombosis que tiene el propio paciente por condiciones o enfermedades preexistentes. La decisión de suspender los medicamentos antitrombóticos, continuar o modificar el tratamiento antitrombótico, usar terapia puente o consultar a otro especialista (cardiólogo, hematólogo, cirujano vascular, neurólogo) está supeditada al balance entre el riesgo hemorrágico y el riesgo trombótico en un paciente en particular.

Para cada uno de los indicadores antes descritos, alcanzar la meta de desempeño recomendada se considera fuertemente asociada a un resultado clínico satisfactorio en los pacientes.

Otros indicadores considerados como relevantes son los siguientes: la proporción de pacientes que reciben adecuada información previa al procedimiento endoscópico respecto al ayuno, la proporción de reportes endoscópicos que utilizan terminología estandarizada y porcentaje de estudios con adecuada elaboración del reporte endoscópico y fotodocumentación, así como la competencia del endoscopista para realizar un estudio (6). Con respecto al uso de terminología estandarizada en los reportes endoscópicos, la *World Endoscopy Organization* (WEO) y *World Congress of Gastroenterology* han publicado recomendaciones de la terminología que debe utilizarse para efectos de estandarización de la información (4, 8, 9). También se recomienda emplear clasificaciones endoscópicas estandarizadas para la descripción de algunas lesiones: clasificación de Los Ángeles para los grados de esofagitis erosiva, criterios de Praga para descripción del esófago de Barrett, clasificación de París para lesiones neoplásicas superficiales, clasificación de Forrest para úlceras pépticas hemorrágicas, clasificación de Kudo para descripción del patrón superficial de pólipos del colon y clasificación de Bismuth para colangiocarcinoma, entre otras (6, 8).

Un reporte endoscópico de calidad debe incluir los siguientes elementos: fecha del procedimiento, identificación del paciente, nombre del endoscopista, asistentes o médicos en formación que participaron en el procedimiento, confirmación del consentimiento informado, indicación del estudio, tipo de endoscopio utilizado, procedimiento planeado y procedimiento realizado, medicación utilizada (puede ser en un informe independiente del anestesiólogo), extensión anatómica de la inspección, limitaciones para la inspección, material obtenido (biopsias, aspirado), hallazgos, impresión diagnóstica, estado del paciente al egreso, recomendaciones de seguimiento, presencia de eventos adversos (si los hubo) y resultados de las maniobras terapéuticas en caso de haberlas realizado. La fotodocumentación apropiada debe incluir fotografías o video que muestren con claridad los principales sitios o referencias anatómicas normales, así como los hallazgos de lesiones y anormalidades que sean detectados durante el estudio. Tanto la elaboración de un reporte endoscópico completo como la adecuada fotodocumentación son elementos valiosos para poder realizar comparaciones a lo largo del tiempo y para facilitar la consulta por parte de otros especialistas (4, 6).

INDICADORES DE CALIDAD EN ENDOSCOPÍA ALTA O ESÓFAGO-GASTRODUODENOSCOPÍA (EGD)

Adicionalmente a los indicadores de calidad referidos como comunes para todos los procedimientos, existen algunos indicadores específicos para EGD (tabla 2), dentro de los cuales ASGE y ESGE refieren como prioritarios los siguientes:

1. Duración del procedimiento endoscópico. La duración de la EGD completa debe ser no menor de 7 minutos y, siempre que sea posible, debe visualizarse la papila mayor para comprobar que se realizó el estudio de manera completa. En el caso de esófago de Barrett se recomienda inspección cuidadosa de al menos un minuto por cada centímetro de longitud del esófago de Barrett con la finalidad de detectar lesiones displásicas o cáncer (6).
2. Frecuencia con la que se indica un inhibidor de bomba de protones (IBP) en sospecha de hemorragia por úlcera péptica. La administración de IBP a dosis altas debe iniciar a la llegada de un paciente con hemorragia de tubo digestivo proximal incluso previo a realizar la EGD. Esta conducta ha demostrado reducir la proporción de estigmas de hemorragia de alto riesgo (RM 0.67) y la necesidad de hemostasia endoscópica (RM 0.68), aunque no ha mostrado reducción significativa en la mortalidad de estos pacientes (10).
3. Frecuencia con la que se realiza tratamiento endoscópico de úlceras con hemorragia activa o vaso visible. Realizar hemostasia endoscópica es una de las razones fundamentales para

Tabla 2. Indicadores de calidad para EGD

INDICADORES DE CALIDAD RECOMENDADOS EN EGD
• Se dan antibióticos profilácticos previo a la colocación de PEG • Se administran antibióticos profilácticos a pacientes cirróticos con hemorragia gastrointestinal proximal • Se indica un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en sospecha de hemorragia por úlcera péptica • Se inician fármacos vasoactivos ante la sospecha de hemorragia variceal
• Se realiza examen completo (esófago, estómago y duodeno) y se documenta • Se documenta la duración de la EGD diagnóstica • Se reporta adecuada visualización de la mucosa • Se toman biopsias de úlceras gástricas no sangrantes para descartar malignidad • Se mide adecuadamente el esófago de Barrett (EB) y se toman biopsias con protocolo apropiado (Seattle) • Se describe y documenta la lesión causante de hemorragia gastrointestinal • Se describen los estigmas de hemorragia de las úlceras pépticas • Se realiza tratamiento endoscópico de úlceras con hemorragia activa o vaso visible • Se documenta éxito de hemostasia primaria en lesiones hemorrágicas • Se utiliza un segundo método hemostático adicional a la inyección con adrenalina para hemorragia activa o vaso visible • Se emplea la ligadura variceal como tratamiento endoscópico de primera línea en hemorragia por várices esofágicas • Se documenta el tiempo de inspección en EB • Se documenta la duración de la EGD en estudios de seguimiento por metaplasia intestinal en estómago • Se aplica protocolo de (Guías MAPS) para tomar biopsias de metaplasia intestinal gástrica • Se documenta fotográficamente la presencia de parche de metaplasia gástrica en esófago • Se toman biopsias de dos segmentos diferentes de esófago ante la sospecha clínica de esofagitis eosinofílica • Se toman al menos 4 biopsias duodenales cuando se sospecha enfermedad celiaca
• Se recomienda IBP postdilatación endoscópica en estenosis esofágica péptica • Se indica IBP en pacientes diagnosticados con úlcera péptica • Se planea investigar infección por Helicobacter pylori en pacientes con úlcera gástrica o duodenal • Se realiza EGD de control en pacientes con úlcera péptica que presenta hemorragia recurrente posterior al tratamiento endoscópico • Se documentan las complicaciones por procedimientos terapéuticos

Adaptado de las referencias 6, 7 y 10

realizar EGD en este contexto. Esta medida ha demostrado reducir el riesgo de hemorragia persistente, recurrente y la necesidad de cirugía (10).

4. Frecuencia con la que se documenta plan para investigar infección por *Helicobacter pylori* en los pacientes con úlcera gástrica o duodenal. Debido a que la erradicación de *H. pylori* reduce de manera dramática la recurrencia de úlcera péptica, la búsqueda de la bacteria en este contexto es indispensable (10).
5. Frecuencia con la que se administran antibióticos profilácticos a los pacientes cirróticos con hemorragia gastrointestinal proximal. La administración profiláctica de antibióticos en los pacientes cirróticos con hemorragia de tubo digestivo proximal previa a la realización de EGD demostró en una revisión sistemática de Cochrane la reducción del riesgo de mortalidad (RR= 0.79), de infecciones bacterianas (RR= 0.36) y de hemorragia recurrente (RR= 0.53). Los antibióticos más recomendados para este fin son la ceftriaxona o fluoroquinolonas (10).
6. Frecuencia con la que se utiliza el protocolo de Seattle para la toma de biopsias en vigilancia de esófago de Barrett. Durante el estudio de vigilancia en pacientes con esófago de Barrett se recomienda tomar biopsias dirigidas a las lesiones visibles, así como biopsias de los 4 cuadrantes cada 2 centímetros a lo largo de toda la longitud de la lesión (6).

7. Porcentaje de complicaciones posteriores a EGD terapéutica. Se debe consignar la tasa de perforaciones y de hemorragia por polipectomía y por resección endoscópica de la mucosa, así como la tasa de perforación secundaria a la dilatación de estenosis esofágica (6).

INDICADORES DE CALIDAD EN COLONOSCOPÍA

Existen diversos indicadores específicos para colonoscopía (tabla 3), dentro de los cuales destacan como prioritarios los siguientes:

1. Frecuencia con la que el intervalo de colonoscopía sigue las recomendaciones de escrutinio de cáncer de colon cada 10 años en pacientes con riesgo promedio y colonoscopía normal con adecuada preparación. Los sujetos de riesgo promedio de cáncer colorrectal (CCR) son aquellos individuos con edad ≥50 años, sin factores de riesgo para CCR o con un familiar en primer grado con CCR diagnosticado a una edad >60 años. Para optimizar la efectividad y costo-efectividad del escrutinio, así como para minimizar los riesgos, el intervalo apropiado de seguimiento es cada 10 años asumiendo una adecuada preparación del colon, intubación cecal y examen minucioso. El reducir el intervalo de escrutinio no es costo-efectivo y somete a los pacientes a riesgos innecesarios derivados de un procedimiento invasivo. Un problema detectado es que frecuentemente no se respeta el intervalo recomendado, lo cual lleva a sobreutilización de la colonoscopía en pacientes de bajo riesgo o a una subutilización en pacientes con riesgo incrementado, por lo que ello se considera una colonoscopía con indicación inadecuada (11).

Tabla 3. Indicadores de calidad para Colonoscopía

	INDICADORES DE CALIDAD RECOMENDADOS EN COLONOSCOPÍA
Preprocedimiento	• Se sigue intervalo de colonoscopía apegado a recomendaciones de escrutinio de cáncer de colon cada 10 años en pacientes con riesgo promedio y colonoscopía normal con adecuada preparación • Se planea seguimiento posterior a polipectomía o cáncer basado en las recomendaciones de las guías cínicas • Se realiza vigilancia en colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) y enfermedad de Crohn con la periodicidad adecuada
Procedimiento	• Se documenta la calidad de la preparación • Se logra una preparación adecuada que permite utilizar los intervalos de escrutinio y seguimiento recomendados • Se logra intubación del ciego y se documenta fotográficamente • Se detectan adenomas en pacientes asintomáticos con riesgo promedio (tasa de detección de adenomas) • Se mide el tiempo de retiro del colonoscopio • Se obtienen biopsias de colon en pacientes enviados por diarrea crónica • Se realiza la toma de biopsias recomendada en vigilancia de CUCI y enfermedad de Crohn • Se intenta la polipectomía edoscópica de pólipos pediculados y sésiles >2cm antes de referirlos a manejo quirúrgico • Se realiza técnica de polipectomía adecuada • Se recuperan pólipos resecados para estudio histopatológico • Se tatúan sitios de polipectomía de difícil acceso o visualización • Se describe adecuadamente la morfología del pólipo
Postprocedimiento	• Se documenta la incidencia de perforación por tipo de procedimiento (todas las indicaciones, escrutinio de cáncer de colon, vigilancia postpolipectomía) • Se documenta incidencia de perforación en hemorragia postpolipectomía • Se logra hemostasia en hemorragia postpolipectomía sin necesidad de manejo quirúrgico • Se recomienda al paciente programación de colonoscopía de seguimiento en periodo adecuado posterior a la revisión del resultado histopatológico correspondiente

Adaptado de las referencias 11 y 12

2. Tasa de detección de adenomas en pacientes asintomáticos con riesgo promedio (TDA). La inspección cuidadosa de la mucosa para detección de lesiones neoplásicas es una meta primaria de la colonoscopía (11). La detección y excisión de adenomas son un elemento clave de la prevención de CCR al tratarse de lesiones precursoras de éste (12). La mayoría de los cánceres de intervalo es atribuible a lesiones no observadas, polipectomía incompleta o en menos ocasiones a factores particulares de la neoplasia, como su tasa de crecimiento. Se define como el porcentaje de colonoscopías de escrutinio para CCR en la que se encuentra uno o más adenomas. Se ha observado una amplia variabilidad en la tasa de detección de adenomas, por lo que se considera que un indicador adecuado es una TDA ≥25%. Este indicador ha sido considerado el parámetro de calidad más relevante en colonoscopía, ya que la TDA se asocia inversamente con el riesgo de CCR de intervalo (11, 12).
3. Tasa de detección de pólipos. Se refiere al número de pólipos detectados durante una colonoscopía de escrutinio en pacientes ≥50 años con riesgo promedio de CCR. Ha sido utilizada como complemento a la TDA, ya que tiene la ventaja de no requerir la comprobación histopatológica y refleja mejor la exploración minuciosa del colon en su totalidad (11, 12).
4. Frecuencia con la que se documenta fotográficamente la intubación del ciego. La intubación del ciego es considerada un marcador de que se efectuó una exploración colonoscópica completa. Idealmente, la documentación fotográfica debe mostrar el orificio apendicular y la válvula ileocecal (11, 12).
5. Tasa de adecuada preparación del colon. Aunque está implícita en algunos de los indicadores antes mencionados, la documentación de la calidad de la preparación es un elemento básico de una colonoscopía de buena calidad. Se considera que la preparación es adecuada cuando permite la detección de pólipos >5mm. Existen diversas escalas (Boston, Ottawa) para evaluar la preparación, pero la escala de Boston es la más estandarizada (11, 12). Una preparación subóptima resulta en costos y molestias adicionales para el paciente, ya que requiere programar una nueva colonoscopía de manera prematura, o bien, realizar algún estudio complementario (12). En los casos de escrutinio o vigilancia para cáncer de colon, una preparación inadecuada es indicación de repetir la colonoscopía en el transcurso del siguiente año (11).

Otro indicador de calidad en endoscopía que se relaciona de manera directa con los antes mencionados es la técnica adecuada y el tiempo de retiro del colonoscopio, ya que un mayor tiempo de extracción (de al menos 6 minutos) permite una visualización más cuidadosa de la mucosa y lleva a mayor probabilidad de detectar lesiones relevantes (12). Algunos otros indicadores relevantes en la colonoscopía relacionados con el adecuado diagnóstico, manejo y seguimiento de pólipos, son la tasa de recuperación de pólipos resecados, la frecuencia de tatuaje del sitio de resección en lesiones planas o poco visibles para facilitar el seguimiento, la frecuencia de descripción adecuada de la morfología del pólipo y la frecuencia con la que se siguen los lineamientos apropiados respecto a la vigilancia postpolipectomía en apego a las recomendaciones de las guías clínicas (12).

INDICADORES DE CALIDAD EN COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)

En la tabla 4 se presentan diversos indicadores de calidad que han sido propuestos para CPRE. Los indicadores prioritarios se destacan a continuación:

1. Frecuencia con la cual se logra y se documenta la canulación profunda del conducto requerido en los pacientes con papila intacta y sin alteraciones quirúrgicas. La capacidad de poder llevar a cabo la canulación profunda es la base de una CPRE exitosa, ya que permite la opacificación del conducto deseado y la introducción de accesorios para realizar maniobras diagnósticas y terapéuticas. Los endoscopistas bien capacitados tienen tasas de éxito ≥95%, mientras que para los programas de entrenamiento en CPRE la meta es ≥80% (13).
2. Frecuencia con la que se logra y se documenta la extracción de litos <1cm del colédoco o del conducto hepático común en pacientes con anatomía biliar normal. La resolución de coledocolitiasis es un aspecto fundamental de la CPRE, pero puede verse afectada por el tamaño del lito, su localización, la presencia de estenosis o cambios postquirúrgicos. La mayoría de los litos puede extraerse en pacientes con anatomía biliar normal empleando balón o canastilla tras realizar esfinterotomía. Los litos >2cm pueden requerir técnicas especiales

como litotricia mecánica, con láser o electrohidráulica (13).

3. Frecuencia con la que documenta la colocación exitosa de prótesis por obstrucción de la vía biliar por debajo de la bifurcación cuando la anatomía biliar es normal. La colocación de prótesis es importante en casos de malignidad, coledocolitiasis no resuelta y estenosis benignas. Se considera obligatoria en los casos en los que se ha opacificado la vía biliar si no es posible resolver de forma definitiva el drenaje (13).
4. Tasa de pancreatitis post CPRE. La tasa de pancreatitis posterior a CPRE depende de la experiencia del endoscopista, así como de factores de riesgo específicos del paciente o del procedimiento que se lleva a cabo durante la CPRE (13).

Otros indicadores como la tasa de hemorragia postCPRE, la tasa de perforación postCPRE, colangitis asociada al procedimiento, eventos adversos cardiopulmonares y mortalidad postCPRE deben ser evaluados siempre que sea posible.

CALIDAD EN ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La definición de indicadores de calidad en endoscopía pediátrica ha sido menos consistente comparado con lo que ocurre en los adultos (13). Debido a la naturaleza única de la endoscopía en niños, muchos de los indicadores de seguridad y calidad en la población adulta no siempre son extrapolables ni aplicables para las necesidades específicas de los

Tabla 4. Indicadores de calidad recomendados en CPRE

	INDICADORES DE LA CALIDAD RECOMENDADOS EN CPRE
Preprocedimiento	• Frecuencia con la que el se administran antibióticos profilácticos en las situaciones clínicas en las que está indicado • Frecuencia con la que la CPRE es efectuada por un endoscopista certificado con pleno entrenamiento para este procedimiento • Frecuencia con la que se lleva un registro anual del número de CPRE realizdas por la endoscopista
Procedimiento	• Se documenta la canulación profunda del conducto requerido • Se logra y se documenta la canulación profunda del conducto requerido en pacientes con papila intacta y sin alteraciones quirúrgicas en específico • Se mide y documenta el tiempo de fluoroscopia y la dosis de radiación • Se logra y se documenta la extracción de litos <1cm del colédoco o conducto hepático común en pacientes con anatomía biliar normal • Se logra y se documenta la colocación de prótesis por obstrucción de la vía biliar por debajo de la bifurcación cuando la anatomía biliar es normal
Postprocedimiento	• Se realiza reporte endoscópico completo especificando la técnica, accesorios utilizados, plan y resultados obtenidos • Se documentan eventos adversos agudos que se presentan • Se documenta tasa de pancreatitis post CPRE • Se documenta tasa de perforación y su tipo • Se documenta tasa de hemorragia postesfinterotomía o postesfinteroplastía • Se contacta a los pacientes 14 días después de la CPRE para registrar eventos adversos tardíos

Adaptado de la referencia 13

pacientes pediátricos y sus familias (14). Esta situación hace evidente la importancia de generar y validar indicadores propios para este grupo etario (14).

El comité de endoscopía de la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) recientemente publicó un reporte refiriendo algunos de los aspectos básicos a tomar en cuenta para la creación de indicadores de calidad en endoscopía pediátrica. En población pediátrica, la educación al paciente y su familia antes de llevar a cabo el procedimiento, así como la obtención del consentimiento informado, son un elemento importante a tomar en cuenta y tienen algunas diferencias significa-

tivas con respecto al proceso en adultos (14). Es conveniente que el proceso de educación previa al se lleve a cabo antes del día del procedimiento siempre que sea posible, con la finalidad de dar tiempo suficiente para que el paciente y sus familiares puedan comprender con detalle el procedimiento, sus riesgos, beneficios y alternativas a éste. Lo anterior ha sido efectivo para mejorar la comprensión, disminuir la ansiedad e incrementar la satisfacción de los pacientes (14). Otro punto a considerar en pediatría es el hecho de que aun cuando la mayoría de los procedimientos son electivos, el poder programar una cita con un periodo de espera corto aumenta de manera importante el grado de satisfacción de los usuarios (14).

En los procedimientos endoscópicos pediátricos la realización del tiempo fuera es especialmente importante y debe realizarse en todos los casos. Se debe aprovechar este momento como una última oportunidad para que cualquiera de los miembros del equipo (endoscopista, enfermeras, anestesiólogo) aclaren cualquier duda o expresen sus inquietudes respecto a situaciones que pudieran afectar o comprometer el procedimiento (14).

Con respecto a la colonoscopía pediátrica, se recomienda un indicador de calidad relacionado con una adecuada preparación del colon. No existe consenso respecto a cuál sistema de valoración de la limpieza del colon debe ser utilizado, pero se destaca que siempre debe documentarse la calidad de la preparación de manera estandarizada (14). Debido a que un número importante de las colonoscopias en pacientes pediátricos se lleva a cabo para escrutinio en enfermedad inflamatoria intestinal, resulta básico consignar la intubación y toma de biopsias del íleon terminal. Siempre se debe documentar el alcance de la colonoscopia y las biopsias obtenidas (14).

Otro elemento recomendado es considerar la utilidad que pudiera tener el contar con una reunión breve del equipo de atención médica al terminar el procedimiento. En esta reunión breve los participantes pueden recapitular aspectos relevantes relacionados con él (identificar el tipo de biopsias obtenidas, la declaración de eventos adversos o incidentes) para asegurarse de que se incluye dicha información relevante en el informe final del estudio (14).

En el caso de la endoscopía pediátrica, debemos hacer un esfuerzo por realizar un seguimiento postprocedimiento adecuado. Debe realizarse un esfuerzo para detectar eventos adversos tardíos. Este punto es importante ya que, en pediatría, con frecuencia, algunos de ellos ocurren en los 3-5 días posteriores al procedimiento endoscópico (14). Otro punto especialmente relevante es que la correlación entre el aspecto endoscópico macroscópico y los hallazgos histopatológicos pueden tener discrepancias. Por ello, el pediatra endoscopista debe realizar los esfuerzos necesarios para poder recabar la información del estudio histopatológico e informar el resultado de manera oportuna al paciente y sus familiares, así como al médico de referencia (14).

Un elemento importante para lograr la mejora continua consiste en conocer el grado de satisfacción del paciente y sus familiares en relación con el procedimiento realizado. Esto se puede lograr a través de encuestas de satisfacción (14).

NUEVAS TENDENCIAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD EN ENDOSCOPÍA

A pesar de muchos avances registrados en la mejora de la calidad en endoscopía, se han hecho aparentes algunas limitaciones en este proceso y por ello la evaluación de la calidad en endoscopía continúa siendo un reto. Es importante que evolucione a lo largo del tiempo de un enfoque prioritario en indicadores de los procesos a indicadores que se asocien con resultados clínicos significativos. En un sentido más amplio, la evaluación de la calidad debe tomar en cuenta las expectativas y valores de los pacientes. El enfoque de la calidad en endoscopía debe ser integral e incluir 4 perspectivas: la perspectiva individual del paciente (expectativas, valores, actitudes y experiencias del paciente), una perspectiva cultural (incluye las creencias, valores y normas sociales), la perspectiva del cuidado individual (con enfoque en cómo se trata al paciente), y por último, la perspectiva de la sociedad (que establece las condiciones para la atención proporcionada tomando en cuenta el sistema de salud y su infraestructura, los recursos materiales, económicos y humanos disponibles) (15). Estas distintas esferas tienen influencia unas sobre otras e impactan de manera conjunta al proceso de calidad. Resulta evidente que las perspectivas colectivas (culturales y sociales) impactan las perspectivas individuales (paciente y cuidado individual), ya que determinan lo que consideramos importante y la manera en la cual llevamos a cabo la toma de decisiones.

En esta evaluación integral de la calidad en endoscopía es importante conocer las expectativas y valores del paciente que pueden llevarlo a sobreestimar o subestimar los riesgos y beneficios de un procedimiento, por lo que el endoscopista debe asegurarse de que entiende con claridad los riesgos

y beneficios reales para poder tomar una decisión informada. Desde la perspectiva del cuidado individual, podemos considerar que un procedimiento es de alta calidad si cumplió con su objetivo. Por ello, la presencia de complicaciones derivadas de los procedimientos o la sobreutilización de éstos puede indicar una pobre calidad. Aunque todo procedimiento endoscópico está sujeto a presentar complicaciones, los daños derivados de una intervención deben recibir tanta atención como los beneficios, en especial en el caso de los programas de escrutinio y vigilancia donde personas sanas o asintomáticas son sometidas al procedimiento. De la misma manera, la endoscopía de calidad se basa en realizar los procedimientos endoscópicos por las indicaciones correctas en los pacientes correctos. La sobreutilización de los procedimientos incrementa los riesgos y costos, lleva a la utilización inadecuada de los recursos disponibles e incluso puede llevar a sobretratamiento (15).

Ante el crecimiento quizá desmedido del número de indicadores de calidad propuestos, la complejidad de la evaluación de la calidad en endoscopía se ha incrementado y presenta retos en su medición e interpretación. Por ello se debe buscar simplificar este proceso mediante la selección cuidadosa de indicadores prioritarios y cuya relevancia clínica esté basada en la mejor evidencia científica disponible. Una posible solución para simplificar el proceso de evaluación sería el diseñar escalas compuestas de calidad que agrupen varios indicadores en una sola escala y refleje la calidad global de la práctica endoscópica, lo cual será un reto que deberá ser abordado en los años por venir (15).

REFERENCIAS

1. Coronado-Zarco R, Cruz-Medina E, Macías-Hernández SI et al. El contexto actual de la calidad en salud y sus indicadores. Rev Mex Med Fis Rehab 2013;25:26-33.
2. Cohen J, Pike IM. Defining and measuring quality in endoscopy. Gastrointest Endosc 2015;81:1-2.
3. Rutter MD, Senore C, Bisschops R et al. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy Quality Improvement Initiative: Developing performance measures. United European Gastroenterol J 2016;4:30-41.
4. Rizk MK, Sawhney MS, Cohen J et al. Quality indicators common to all GI endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2015;3-16.
5. López-Picazo J, Alberca-de-las-Parras F, Sánchez-del-Río A et al. Quality indicators in digestive endoscopy: Introduction to structure, process, and outcome indicators. Rev Esp Enf Dig 2017;109:435-450.
6. Bisschops R, Areia M, Coron E et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 2016;48:843-864.
7. Beg S, Ragunath K, Wyman A et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: A position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). Gut 2017;66:1886-1899.
8. Aabakken L, Rembacken B, LeMoine O et al. Minimal standard terminology for gastrointestinal endoscopy- MST 3.0. Endoscopy 2009;41:727-728.
9. Aabakken L, Barkun A, Cotton PB et al. Standarized endoscopy reporting. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:234-40.
10. Park WG, Shaheen NJ, Cohen J et al. Quality indicators for EGD. Gastrointest Endosc 2015;17-30.
11. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen IM et al. Quality indicators for colonoscopy. Gastrointest Endosc 2015;31-53.
12. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 2017;49:378-397.
13. Adler DG, Lieb JG, Cohen J et al. Quality indicators for ERCP. Gastrointest Endosc 2015;54-66.
14. Kramer RE, Walsh CM, Lerner DG, et al. Quality Improvement in Pediatric Endoscopy: A Clinical Report from the NASPGHAN Endoscopy Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65:125-131.
15. Pohl H. Evaluating quality in endoscopy. Endoscopy 2017;49:581-587.

AUTOEVALUACIÓN

1. El objetivo principal de la calidad en la atención médica consiste en:
   a. Dar al paciente la mejor atención posible (atención centrada en el paciente)
   b. Producir ahorro económico al sistema de salud
   c. Detectar a los individuos que no cumplen con los indicadores de calidad e impedirles que atiendan pacientes
   d. Incrementar la productividad
   e. Evitar demandas

2. Es un indicador de calidad que se considera prioritario en todos los procedimientos endoscópicos:
   a. Frecuencia con la que se evitan retrasos en el horario de programación
   b. Frecuencia con la que se logra un diagnóstico definitivo sin necesidad de estudio histopatológico
   c. Frecuencia con la que el procedimiento es realizado para una indicación apropiada según las recomendaciones publicadas al respecto
   d. Porcentaje de procedimientos en los que el paciente es egresado antes de 20 minutos
   e. Frecuencia con la que se realizan intervenciones terapéuticas durante un procedimiento endoscópico

3. El siguiente es un indicador de calidad de colonoscopía que ha demostrado reducir el riesgo de cáncer de intervalo:
   a. Porcentaje de colonoscopías que se realizan con más frecuencia de lo recomendado > 20%
   b. Tasa de detección de adenomas ≥ 25%
   c. Porcentaje de colonoscopías en las que se logra estudio completo a pesar de mala preparación > 50%
   d. Frecuencia con la que se concluye una colonoscopía en tiempo menor de 7 minutos >80%
   e. Porcentaje de pacientes a quienes se indica Guayaco anual posterior a la detección de cáncer colorrectal > 95%

4. El siguiente indicador se considera inadecuado para ser utilizado en colonoscopía pediátrica:
   a. Frecuencia de intubación y toma de biopsias del íleon
   b. Frecuencia de educación y consentimiento informado previo a la endoscopía
   c. Frecuencia con la que se realiza “tiempo fuera”
   d. Porcentaje de colonoscopías de escrutinio en las que se detectan adenomas
   e. Frecuencia con la que se documenta una adecuada preparación

Criterios de Roma IV: ¿qué cambió y qué aportan?

Dr. José Luis Rodríguez Chávez, Dra. Nallely Deshire Castañeda Huerta, Dra. Yolanda Zamorano Orozco

Gastroenterología, Neurogastroenterología y Endoscopía Gastrointestinal
Hospital Puerta de Hierro, Guadalajara, Jalisco

PUNTOS CLAVE

- Los trastornos funcionales gastrointestinales representan más de 40% de las visitas a consulta, y actualmente son definidos por el consenso de Roma IV.
- El mecanismo fisiopatológico común en todos ellos es una alteración del eje cerebro-intestino, del procesamiento neural periférico y de la percepción central de los síntomas.
- Roma IV describe un nuevo fenotipo en el abordaje de la pirosis: la sobreposición de hipersensibilidad esofágica y pirosis funcional con ERGE verdadero.
- El consenso de Roma IV elimina el término "discomfort" y se establece una relación entre el dolor y la evacuación en el Síndrome de Intestino Irritable (SII).
- El SII con predominio de estreñimiento es incluido en los criterios diagnósticos de los trastornos defecatorios funcionales, con beneficio directo de las terapias de biorretroalimentación.

INTRODUCCIÓN

Los criterios diagnósticos para los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) se establecieron a finales de los años ochenta, cuando un grupo de expertos internacionales fue convocado para desarrollar grupos de trabajo en el Congreso Internacional de Gastroenterología, en Roma, en 1988 (1). Las primeras guías clínicas sobre el Síndrome de Intestino Irritable (SII) se publicaron en 1989 (1) y un año más tarde, en 1990, aparecieron los criterios para todos los demás TFGI. Éstos se dividieron en 5 segmentos anatómicos que incluían esófago, gastroduodenal, intestinal, vía biliar y anorrectal, creando criterios para un total de 21 TFGI que después fueron publicados en el libro titulado *Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Phatophysiology, and Treatment,* en 1994 (2), y que ahora llamamos de manera retrospectiva Roma I. En 1996, la fundación Roma fue incorporada a Estados Unidos y con ayuda de los grupos de trabajo y comités, se actualizaron los criterios, creando los libros Roma II y Roma III en los años 2000 y 2006, respectivamente (3, 4). Diez años después, el consenso de Roma IV fue presentado en mayo de 2016 en la DDW de la Asociación Americana de Gastroenterología (5).

Los TFGI son los desórdenes más comúnmente vistos en la práctica clínica de gastroenterología, donde se estima que representan más de 40% de las visitas médicas (6). Tradicionalmente, han sido definidos como trastornos sintomáticos sin una base estructural, infecciosa o metabólica conocida. El consenso de Roma IV divide los TFGI en subcategorías basado en el segmento gastrointestinal en donde se origina el síntoma, y posteriormente dentro de cada segmento, más categorías diagnósticas son definidas con base en el tipo de síntoma y su asociación con eventos fisiológicos.

TRASTORNOS ESOFÁGICOS

Los trastornos funcionales (TF) esofágicos generalmente se presentan en el marco de un paciente con síntomas típicos o atípicos esofágicos (pirosis, dolor torácico, disfagia), sin evidencia de lesiones estructurales o inflamatorias por endoscopía con toma de biopsia, exposición esofágica normal al ácido y con ausencia de trastornos motores mayores (acalasia, obstrucción al flujo de salida de la UEG, contractilidad ausente, espasmo esofágico distal, esófago en Jackhammer) (7). La evidencia fisiopatológica más fuerte es a nivel del eje cerebro-intestino, en donde existe una alteración en el procesamiento neural en-

tre el desencadenante periférico y la percepción central de los síntomas esofágicos, siendo los factores psicológicos y cognitivos un determinante para su aparición (8). Para el diagnóstico se requiere un periodo de 3 meses con los síntomas y que hayan iniciado por lo menos 6 meses antes.

Los cambios en Roma IV

- Roma III utiliza el término *trastorno motor esofágico basado en histopatología,* y desaparece en Roma IV ya que estos trastornos están basados en patrones manométricos y no histológicos.
- Roma IV hace énfasis en descartar obstrucción mecánica como la causa de los síntomas, en donde herramientas diagnósticas como la endoscopía y manometría de alta resolución desempeñan un papel muy importante.
- Roma IV restringe la definición de ERGE y ahora acepta que la hipersensibilidad al reflujo fisiológico puede sobreponerse con ERGE verdadero y pone especial importancia en la prueba terapéutica con IBP, en donde una respuesta positiva podría descartar la presencia de TF con una baja especificidad y VP limitado, ya que la hipersensibilidad al reflujo fisiológico puede responder a los inhibidores del ácido, y se debe tener en cuenta que la carga de reflujo puede variar día a día entre los pacientes (9). El rol del reflujo débilmente ácido (pH 4-7) en la generación de síntomas y daño esofágico permanece en controversia.

PIROSIS FUNCIONAL

Se caracteriza por síntomas de dolor o "quemazón" retroesternal que son refractarios al tratamiento óptimo con IBP, en ausencia de trastornos motores, estructurales o inflamatorios, con exposición fisiológica al ácido en el esófago mediante monitorización ambulatoria del pH y correlación de síntomas negativa (PAS <95%). Este trastorno se encuentra en aproximadamente 50% de los no-respondedores a IBP y en 25% de los respondedores. Esta variación podría ser explicada por la diferente carga de reflujo día a día observada en los estudios de monitorización ambulatoria prolongada del pH (9). El diagnóstico se basa en síntomas clínicos y en la evaluación detallada que descarte la presencia de ERGE, EEo o trastorno motor mayor. Los criterios diagnósticos de acuerdo con Roma IV son los siguientes: (1) dolor o sensación de quemazón retroesternal, (2) síntomas que no mejoran a pesar de terapia antisecretora óptima, (3) ausencia de RGE (pHmetría normal y PAS negativa) o EEo, (4) ausencia de trastornos motores mayores (acalasia, obstrucción al flujo de salida de la UEG, espasmo esofágico difuso, jackhammer, contractilidad ausente), (5) los síntomas deben estar presentes al menos dos veces por semana en los últimos 3 meses y que hayan iniciado 6 meses previos al diagnóstico.

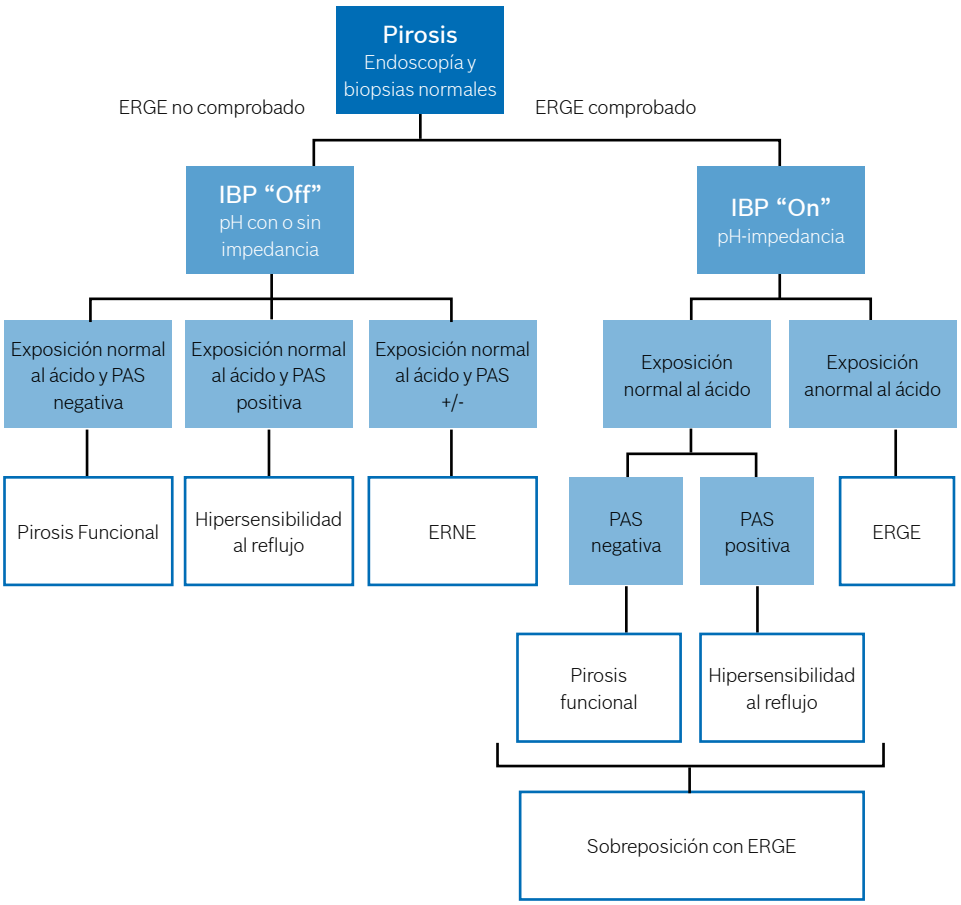
La endoscopía se realiza típicamente en pacientes que no responden a la prueba con IBP para descartar evidencia macroscópica de reflujo, erosiones esofágicas, Barrett de segmento largo y toma de biopsias para descartar EEo o infecciosa. El siguiente paso es determinar si existe reflujo patológico mediante la monitorización ambulatoria del pH, sin embargo, los datos son insuficientes para recomendar la técnica óptima. Los pacientes con reflujo no comprobado (sin evidencia previa de reflujo patológico por endoscopía o pHmetría) pueden tener mejor rendimiento diagnóstico si se estudian en "off" (10). En este contexto, la pHmetría-impedancia puede incrementar el rendimiento para definir la correlación de los síntomas con el reflujo y la monitorización extendida del pH (sistema Bravo) identifica la variación día a día en la carga de reflujo. Los pacientes son clasificados entonces como reflujo no erosivo o ERNE si la exposición al ácido es anormal; hipersensibilidad al reflujo si la exposición es normal con asociación de síntomas positiva (PAS >95%) al reflujo ácido o débilmente ácido, y pirosis funcional si ninguna de estas condiciones está presente (figura 1).

Los pacientes con reflujo comprobado (con endoscopía o pHmetría anormales) integran un grupo con diferentes escenarios: reflujo verdadero refractario (exposición anormal al ácido en la pH-impedancia en "On"); sobreposición entre pirosis funcional y ERGE (exposición normal al ácido con PAS negativa en la pH-impedancia en "On") o sobreposición entre hipersensibilidad al reflujo y ERGE (exposición normal al ácido con PAS positiva en la pH-impedancia en "On"). Estos nuevos fenotipos descritos en Roma IV pueden implicar diferentes abordajes terapéuticos del ERGE verdadero refractario.

Los cambios de Roma IV

- El cambio más importante es la refractariedad a los IBP como el criterio diagnóstico más importante, el nuevo fenotipo en la pH-impedancia (sobreposición con ERGE) y la exclusión de EEo antes de considerar el diagnóstico.
- Se consideran síntomas refractarios cuando el paciente no responde de manera completa a doble dosis de IBP por un periodo de 12 semanas.
- Se define la frecuencia de los síntomas de al menos 2 veces por semana, ya que al igual que en ERGE, esta frecuencia impacta en la calidad de vida.
- No incluyen parámetros histológicos en la definición.

Figura 1



HIPERSENSIBILIDAD AL REFLUJO

Se caracteriza por síntomas esofágicos (pirosis o dolor torácico), en ausencia de trastornos motores, estructurales o inflamatorios, con exposición fisiológica al ácido en el esófago mediante monitorización ambulatoria del pH y correlación de síntomas positiva (PAS >95%). Algunos pacientes que cumplen estos criterios pueden responder a la terapia antirreflujo, sin embargo, la patogenia de este trastorno es más compatible con una base funcional. Además, la hipersensibilidad al reflujo se puede sobreponer con ERGE verdadero cuando existe una exposición fisiológica al ácido en un estudio de monitorización del pH en "On" con correlación positiva entre los síntomas y el reflujo fisiológico. Las tasas de prevalencia se desconocen, pero en estudios de población con ERNE se estima que 37%-60% de estos pacientes tiene exposición fisiológica al ácido mediante monitorización ambulatoria del pH en "Off", y que menos de 10% muestra sensibilidad al ácido (11). En un estudio de 329 pacientes con ERNE sometidos a pHmetría con impedancia, se observó que 40% correspondía a ERNE verdadero, 36% era hipersensible al reflujo fisiológico y 24% se reportaba con pirosis funcional (12). Al igual que en pirosis funcional, el diagnóstico de hipersensibilidad al reflujo se basa en síntomas y la evaluación debe iniciarse con una prueba terapéutica de IBP y cualquier grado de refractariedad representa el punto inicial para sospechar en este trastorno funcional. Debe realizarse un estudio endoscópico para descartar esofagitis, esófago de Barrett y EEo. Los criterios diagnósticos de acuerdo con Roma IV son los siguientes: (1) síntomas retroesternales que pueden ser pirosis o dolor torácico; (2) endoscopía normal y ausencia de evidencia de Eeo; (3) ausencia de trastornos motores mayores (acalasia, obstrucción al flujo de salida de la UEG, espasmo esofágico difuso, jackhammer, contractilidad ausente); (4) evidencia de que los síntomas son desencadenados por eventos de reflujo a pesar de pHmetría o pH-impedancia normales (la respuesta a la terapia antisecretora no excluye el diagnóstico);

(5) los síntomas deben estar presentes al menos dos veces por semana en los últimos 3 meses y haber iniciado 6 meses previos al diagnóstico.

Los cambios de Roma IV

- Anteriormente, el esófago sensible al ácido estaba incluido en el grupo de pirosis funcional en Roma II y dentro del espectro de enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) en Roma III; ahora Roma IV lo define como un diagnóstico independiente debido a que el mecanismo para la generación del síntoma es el aumento en la sensibilidad y se comporta clínicamente similar a la pirosis funcional en términos de respuesta al inhibidor de bomba de protones.
- Se considera ahora que los pacientes con hipersensibilidad al reflujo pueden tener respuesta al IBP, pero de manera subóptima, similar a la respuesta esperada en reflujo no ácido y débilmente ácido. Se incluye además el nuevo fenotipo de sobreposición con ERGE en el estudio de pH-impedancia.
- Al igual que en la pirosis funcional, se define que la frecuencia de los síntomas es de al menos 2 veces por semana, se deben descartar los trastornos motores mayores mediante manometría esofágica y no se incluyen parámetros histológicos en la definición (13).

TRASTORNOS GASTRODUODENALES

Por lo menos 20% de la población tiene síntomas crónicos que pueden atribuirse a trastornos en la función gastroduodenal sin evidencia de causa orgánica.

DISPEPSIA FUNCIONAL (DF)

De acuerdo con Roma IV, para establecer el diagnóstico de DF se requiere uno o más de los siguientes síntomas: (1) plenitud postprandial, (2) saciedad temprana, (3) dolor o ardor epigástrico, (4) sin evidencia de enfermedad estructural (endoscopía). Para el diagnóstico se requiere un periodo de 3 meses con los síntomas y haber iniciado por lo menos 6 meses antes (14).

Los cambios de Roma IV

- La DF se divide en síndrome de distress postprandial (SDP) (asociado a ingesta de alimentos) y síndrome de dolor epigástrico (puede o no estar asociado a ingesta de alimentos).
- Se retira el requisito de dolor para establecer el diagnóstico.
- Los cambios tienen la finalidad de mejorar la especificidad de las definiciones, por lo que se agregan puntos que apoyan el diagnóstico de DF: distensión abdominal, eructos excesivos y náuseas. En caso de vómito, se debe considerar otra condición. La pirosis no es un síntoma de dispepsia, pero puede coexistir con ésta. Los síntomas que mejoran al evacuar no se asocian de manera general a la dispepsia. En el caso de DF dolorosa los criterios no deben cumplir los criterios de dolor biliar.
- Roma IV agrega el "Síndrome de hiperémesis por cannabinoides", en el cual los vómitos ceden al suspender los cannabis.

TRASTORNOS INTESTINALES

Los trastornos intestinales funcionales constituyen un espectro de síntomas gastrointestinales crónicos que pueden ser de origen medio o bajo y que se pueden caracterizar por: dolor abdominal, distensión abdominal, alteraciones en el hábito intestinal que incluyen estreñimiento, diarrea o una combinación de estos últimos. Los trastornos funcionales intestinales pueden clasificarse en 5 categorías: síndrome de intestino irritable (SII), estreñimiento funcional (EF), diarrea funcional (DF), distensión abdominal funcional y trastornos intestinales funcionales inespecíficos.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Es el trastorno funcional digestivo más prevalente y se define por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a la evacuación o con cambios en el hábito intestinal y que se acompaña de distensión o hinchazón "bloating" abdominal. Los síntomas deben estar presentes en los últimos 3 meses y haber iniciado 6 meses previos al diagnóstico. La prevalencia mundial es de 11.2% basada en un metaanálisis de 80 estudios que involucró 260,960 sujetos (15). Es más frecuente en mujeres que en hombres, en menores de 50 años y la incidencia se estima en 1.35%-1.5% basada en 2 estudios longitudinales a 10 y 12 años (16, 17).

En la evaluación clínica el diagnóstico inicia con una historia clínica cuidadosa; el dolor abdominal debe estar presente y puede localizarse en cualquier parte del abdomen, aunque es más común en el abdomen bajo. Una historia de alteraciones en el hábito defecatorio debe ser identificada (estreñimiento, diarrea o ambas) junto con la asociación al dolor abdominal. La hinchazón o "bloating" está presente en

la mayoría de los pacientes y también pueden reportar distensión abdominal, sin embargo, no se requiere ninguna de las dos para hacer el diagnóstico de síndrome de intestino irritable.

El SII se clasifica en tres subtipos principales: SII-E con predominio de estreñimiento, SII-D con predominio de diarrea y SII-M con hábito intestinal mixto. Los pacientes cuyos hábitos intestinales no pueden categorizarse como SII con precisión en uno de los tres grupos indicados previamente se deben categorizar como SII no clasificable SII-NC. El subtipo se debe basar en el reporte de hábitos intestinales diarios del paciente y sin efectos de medicamentos (laxantes o antidiarreicos). La escala de Bristol debe ser utilizada para registrar la forma y consistencia de las evacuaciones (figura 2) (18). Los criterios diagnósticos de Roma IV para el SII se definen como: dolor abdominal recurrente al menos un día por semana en los últimos 3 meses, asociado con 2 o más de los siguientes criterios: (1) relacionado con la evacuación, (2) asociado con cambio en la frecuencia de la evacuación, (3) asociado con cambio en la forma (apariencia) de las evacuaciones. Los criterios deben estar presentes en los últimos 3 meses y haber iniciado 6 meses previos al diagnóstico.

Figura 2

Los pacientes con SII con frecuencia informan que los síntomas son inducidos o exacerbados por las comidas, aunque estos síntomas no son lo suficientemente específicos como para ser incluidos en los criterios diagnósticos de SII. Una variedad de otros síntomas GI (dispepsia) y no GI (migraña, fibromialgia, cistitis intersticial, dispareunia) con frecuencia están presentes en los pacientes con SII (19). La ausencia de datos de alarma (historia familiar de cáncer colorrectal, hemorragia rectal en ausencia de hemorroides o fisuras, pérdida de peso involuntaria o anemia) reduce la posibilidad de enfermedad orgánica en sujetos con síntomas de SII-D (20). Los pacientes deben ser interrogados sobre su dieta, y se debe realizar una breve revisión psicosocial.

Los estudios de laboratorio deben ser limitados, si no se realizaron previamente. La presencia de anemia o leucocitosis en la BH requiere más abordaje. Un metaanálisis demostró que la determinación de PCR o calprotectina fecal es útil para descartar enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con SII-D y no son útiles en SII-E (21). Las serologías para enfermedad celiaca (EC) están indicadas en pacientes con SII-D y SII-M en quienes falla la terapia empírica. La endoscopía gastrointestinal con biopsias duodenales está indicada si las serologías para EC son positivas o si la sospecha clínica es alta; el análisis de heces puede ser útil si la diarrea es el síntoma principal con sospecha de infección, sobre todo en países en vías de desarrollo. La colonoscopía está indicada sólo si existen datos de alarma, diarrea que persiste a pesar de la terapia empírica o como escrutinio de cáncer colorrectal en pacientes mayores de 50 años. Pudiera necesitarse biopsias de diferentes segmentos para excluir colitis microscópica (22).

Los cambios en Roma IV

- Desaparece el término “discomfort”, ya que no todos los idiomas tienen una traducción para

esta palabra y tiene diferentes significados, además, es un término ambiguo para los pacientes.
- La definición actual implica un cambio en la frecuencia del dolor abdominal, indicando que los pacientes deben tener síntomas de dolor abdominal al menos 1 día por semana durante los últimos 3 meses. Esto en contraste con los criterios de Roma III, los cuales consideran la presencia de dolor y discomfort al menos 3 días por mes (23).
- Roma IV agrega una nueva categoría denominada "trastornos de dolor mediados centralmente", que incluye al síndrome intestinal por narcóticos u opioides (antes dolor abdominal funcional en Roma III).
- Se agrega el "estreñimiento inducido por opioides" en los TF intestinales.

TRASTORNOS ANORRECTALES

Los trastornos anorrectales funcionales están definidos por síntomas específicos aunados a pruebas fisiológicas anorrectales alteradas, considerando que puede existir dificultad para diferenciar entre "orgánico" y "funcional" en un paciente determinado. Roma IV considera los siguientes trastornos anorrectales funcionales: incontinencia fecal, dolor anorrectal funcional (síndrome del elevador del ano, dolor anorrectal no especificado, proctalgia fugax) y trastornos defecatorios funcionales (defecación disinérgica y propulsión defecatoria inadecuada).

INCONTINENCIA FECAL (IF)

Definida como el paso recurrente e incontrolado de materia fecal en los últimos 3 meses, en un paciente mayor a los 4 años de edad. La incontinencia de flatos no se incluye en el diagnóstico. Tiene una prevalencia de 7%-15% en la población general, 18%-33% en hospitalizados y 50%-70% en casas de asistencia, siendo más frecuente en el género femenino (24). La etiología es multifactorial, siendo las causas más frecuentes el trauma quirúrgico y obstétrico, neuropatía (pudendos o diabética), prolapso rectal, impactación fecal, enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos del SNC y psiquiátricos (demencia, EVC, tumores) (25). Los criterios diagnósticos de acuerdo con Roma IV son: paso recurrente e incontrolado de materia fecal en un individuo mayor a los 4 años de edad. Deben presentar 2-4 episodios al mes en los últimos 3 meses y haber iniciado 6 meses previos al diagnóstico. Fisiopatológicamente, la anormalidad más frecuente es la debilidad en reposo del esfínter anal, relacionado con alteraciones estructurales, neuropatía o miopatía. En el abordaje clínico es importante evaluar la gravedad, la sensación consciente del deseo defecatorio, condiciones que la predisponen, incluyendo el tipo (sólido, líquido y/o gas), la cantidad y la frecuencia. Puede ser útil un diario de síntomas basado en la escala de Bristol, así como identificar las causas o exacerbantes como laxantes, el tabaquismo o la obesidad. Distinguir la urgencia defecatoria de la IF pasiva (salida inconsciente) provee claves en el diagnóstico. Las pruebas diagnósticas incluyen el tacto rectal para identificar cicatrices por cirugías previas, escapes fecales o dermatitis, así como la búsqueda del reflejo anocutáneo que en su ausencia sugeriría involucro neurológico; endoscopía en busca de alteraciones mucosas; evaluación manométrica de la presión en reposo y contracción voluntaria del canal anal, contracción del puborrectal, sensibilidad rectal y maniobras defecatorias. El US endoanal identifica el grosor y alteraciones estructurales del esfínter anal interno y el US endoanal 3D mide la longitud y el volumen del esfínter externo. La IRM es más útil que el US para identificar atrofia del esfínter anal externo (26). La electromiografía del canal anal con aguja es el estudio de elección para identificar daño neurológico.

Los cambios en Roma IV

- Desaparece el término de incontinencia fecal funcional por su significado confuso que no facilitaba el manejo y rara vez era utilizado en la práctica clínica y estudios de investigación.
- Se reconoce la mayor sensibilidad de las nuevas herramientas diagnósticas, sin embargo, debido a que la mayoría revela alteraciones estructurales y/o funcionales en pacientes con IF, se necesitan más estudios para identificar la verdadera relación entre los síntomas del paciente y los hallazgos en estos estudios.

TRASTORNOS DEFECATORIOS FUNCIONALES (TDF)

El estreñimiento crónico se clasifica en: tránsito de colon lento y en disfunción del tracto de salida. Algunos pacientes pueden cumplir criterios para ambos. Los TDF están caracterizados por contracción paradójica o relajación inadecuada de los músculos de piso pélvico durante el intento defecatorio y/o inadecuadas fuerzas propulsivas durante el intento defecatorio. El diagnóstico está basado en síntomas como pujo excesivo, sensación de evacuación incompleta o maniobras digitales para facilitar la evacuación, así como en pruebas de fisiología anorrectal. La prevalencia es desconocida, sin embargo, en cen-

tros de referencia se reporta de 20% a 81% y es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres (27). De acuerdo con Roma IV, los criterios diagnósticos son los siguientes: (1) el paciente debe cumplir criterios para estreñimiento funcional o SII-E, (2) durante repetidos intentos defecatorios, se debe demostrar alteración en 2 de las 3 siguientes pruebas: prueba de expulsión del balón, patrón alterado por manometría o EMG anal y evacuación alterada por imagen (defecografía), (3) se divide en 2 categorías: "propulsión defecatoria inadecuada" caracterizada por fuerzas propulsivas inadecuadas (presión intrarrectal durante el pujo <45mmHg) con o sin contracción inapropiada del esfínter anal o músculos pélvicos, y "defecación disinérgica" caracterizada por contracción inapropiada de músculos pélvicos por EMG o manometría con adecuadas fuerzas propulsivas durante los intentos defecatorios, (4) deben estar presentes en los últimos 3 meses y que hayan iniciado 6 meses previos al diagnóstico.

En la evaluación clínica se deben investigar síntomas como pujo excesivo o prolongado, sensación de evacuación incompleta o maniobras digitales para facilitar la evacuación, así como realizar un tacto rectal minucioso, el cual tiene una sensibilidad de 75% y especificidad de 87% para detección de disinergia (28). Los estudios de fisiología están indicados si el paciente no responde a los tratamientos conservadores para estreñimiento como laxantes, incremento de la fibra y líquido en la dieta o suspensión de medicamentos. Las pruebas incluyen manometría anorrectal, prueba de expulsión del balón y, si es necesario, defecografía. No existe un estándar de oro para el diagnóstico de estos trastornos. La prueba de expulsión se realiza con un balón inflado con 50ml de agua, posición fisiológica en un cómodo bajo privacidad, con tiempo máximo para la expulsión de 1-2 min; un estudio normal no siempre excluye el diagnóstico (6). La manometría anorrectal ha sido considerada esencial para el diagnóstico de los trastornos defecatorios; uno de los cambios más importantes en Roma IV es que dejan de clasificarse por tipos (tipo I a IV) (29) y ahora son divididos sólo en 2: "propulsión defecatoria inadecuada" y "defecación disinérgica". La defecografía con bario o por RM está indicada sólo cuando la manometría no es concluyente o para pacientes que no pueden expulsar el balón, pero con hallazgos normales en la manometría. Aún quedan dudas sobre la utilidad real de estas pruebas, sin embargo, los hallazgos anormales en 2 de las 3, son requeridas para confirmar el diagnóstico de trastornos defecatorios funcionales.

Los cambios en Roma IV

- Roma IV incluye ahora en los criterios diagnóstico a los pacientes con SII-E, los cuales se pueden beneficiar de terapias de biorretroalimentación.
- Los TDF se dividen ahora en "propulsión defecatoria inadecuada" y "defecación disinérgica", sin embargo, los criterios para definir la fuerza de propulsión o la contracción inapropiada de músculos anales y del piso pélvico no son específicos y varían entre las diferentes técnicas.

CONCLUSIONES

El consenso de Roma IV representa un progreso importante, ya que se basa cada vez más en la evidencia y en la realidad clínica del paciente. Un avance importante es la definición de la prevalencia para cada TF basada en estudios epidemiológicos poblacionales, así como en el desarrollo de conceptos y herramientas diagnósticas que influyen en las definiciones actuales y proveen estándares de abordaje clínico para futuras investigaciones.

REFERENCIAS

1. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. Gastroenterology 2016;150:1262-1279.
2. Drossman DA, Richter J, Talley N et al. The functional gastrointestinal disorders: Diagnosis, pathophysiology and treatment, 1st ed. McLean, VA: Degnon Associates; 1994.
3. Drossman DA, Corazziari E, Talley N et al. ROME II: The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment: A multinational consensus. 2nd ed. McLean, VA: Degnon Associates; 2000.
4. Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M et al. Rome III: The functional gastrointestinal disorders, 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates Inc; 2006.
5. Drossman D, Chang L, Chey W et al. Rome IV: The Functional gastrointestinal disorders. Raleigh, NC: Rome foundation; 2016.

6. Talley N. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. Neurogastroenterol Motil 2008;20:121-129.
7. Kahrilas P, Bredenoord A, Fox M et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil 2015;27:160-174.
8. Galmiche J, Clouse R, Balint A et al. Functional esophageal disorders. Gastroenterology 2006; 130:1459-1465.
9. Penagini R, Sweis R, Mauro A et al. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: Usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease. J Neurogastroenterol Motil 2015;21:265-272.
10. Patel A, Sayuk G, Gyawali C. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:884-891.
11. Kushnir V, Sayuk G, Gyawali C. The effect of antisecretory therapy and study duration on ambulatory esophageal pH monitoring. Dig Dis Sci 2011;56:1412-1419.
12. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. J Gastroenterol 2012;47:159-168.
13. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. J Gastroenterol 2013;48:473-482.
14. Vincenzo S, Francis K, William L et al. Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology 2016:150: 1380-1392.
15. Lovell R, Ford A. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:712-721.
16. Ford A, Forman D, Bailey A et al. Irritable bowel syndrome: A 10-year natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. Am J Gastroenterol 2008;103:1229-1239.
17. Halder L, Locke G, Schleck C et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: A 12-year longitudinal population-based study. Gastroenterology 2007;133:799-807.
18. Lewis S, Heaton K. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997;32:920-924.
19. Austin P, Henderson S, Power I et al. An international Delphi study to assess the need for multiaxial criteria in diagnosis and management of functional gastrointestinal disorders. J Psychosom Res 2013;75: 128-134.
20. Patel P, Bercik P, Morgan D et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: Cross-sectional survey. Scand J Gastroenterol 2015;50: 816-823.
21. Waugh N, Cummins E, Royle P et al. Fecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and noninflammatory bowel diseases: Systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013;17:1-211.
22. Limsui D, Pardi D, Camilleri M et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. Inflamm Bowel Dis 2007;13:175-181.
23. Whitehead W, Palsson O. Report on Rome Normative GI Symptom Survey. 2014.
24. Bliss D, Harms S, Garrard J et al. Prevalence of incontinence by race and ethnicity of older people admitted to nursing homes. J Am Med Dir Assoc 2013;14:451.
25. Whitehead W, Borrud L, Goode P et al. Pelvic Floors Disorders Network. Fecal incontinence in US adults: epidemiology and risk factors. Gastroenterology 2009;137:512-517.
26. Prichard D, Harvey D, Fletcher J et al. Relationship among anal sphincter injury, patulous anal canal, and anal pressures in patients with anorectal disorders. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1793-1800.
27. Nullens S, Nelsen T, Camilleri M et al. Regional colon transit in patients with dyssynergic defaecation or slow transit in patients with constipation. Gut 2012;61:1132-1139.
28. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A et al. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:955-960.
29. Rao SS, Mudipalli R, Stessman M et al. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (Anismus). Neurogastroenterol Motil 2004;16:589-596.

Tabla 1. Trastornos funcionales gastrointestinales de acuerdo a Roma IV

A. Trastornos esofágicos	**A1. Dolor torácico funcional** **A2. Pirosis funcional** **A3. Hipersensibilidad al reflujo** **A4. Globus** **A5. Disfagia funcional**
B. Trastornos gastroduodenales	**B1. Dispepsia funcional** B1a. Síndrome de distress postprandial (SDP) B1b. Síndrome de dolor epigástrico **B2. Trastornos de eructo** B2a. Eructo excesivo supragástrico B2b. Eructo excesivo gástrico **B3. Trastornos de nausea y vómito** B3a. Síndrome de nausea y vómitos crónicos (SNVC) B3b. Síndrome de vomito cíclico (SVC) B3c. Síndrome de hiperémesis por cannabinoides **B4. Síndrome de rumiación**
C. Trastornos intestinales	**C1. Síndrome de Intestino Irritable (SII)** SII con predominio de estreñimiento (SII-E) SII con predominio de diarrea (SII-D) SII con patrón mixto (SII-M) SII no clasificado (SII-U) **C2. Estreñimiento funcional** **C3. Diarrea funcional** **C4. Distensión abdominal funcional** **C5. Dolor intestinal funcional no especificado** **C6. Estreñimiento inducido por opioides**
D. Trastornos de dolor gastrointestinal mediados centralmente	**D1. Síndrome de dolor abdominal mediado centralmente** **D2. Síndrome intestinal por narcóticos/hiperalgesia por opioides**
E. Trastornos de vesícula biliar y esfínter de oddi	**E1. Dolor biliar** E1a. Trastorno funcional de la vesícula biliar E1b. Trastorno funcional de esfínter de oddi **E2. Trastorno funcional del esfínter de oddi pancreático**
F. Trastornos anorrectales	**F1. Incontinencia fecal** **F2. Dolor anorrectal funcional** F2a. Síndrome del elevador del ano F2b. Dolor anorrectal funcional inespecífico F2c. Proctalgia fugax **F3. Trastornos funcionales defecatorios** F3a. Propulsión defecatoria inadecuada F3b. Defecación disinérgica

AUTOEVALUACIÓN

1. Hombre de 33 años, sin antecedentes personales patológicos y no patológicos de importancia, que inició el año previo con malestares gastrointestinales manifestados por saciedad temprana, eructos excesivos y náuseas sin llegar al vómito. Los síntomas se presentan de manera intermitente y han incrementado en frecuencia en los últimos 3 meses. Negó la presencia de dolor. El diagnóstico de acuerdo con Roma IV es:
a. Eructo excesivo supragástrico
b. Dispepsia funcional

c. Distensión abdominal funcional
d. Síndrome de dolor abdominal mediado centralmente
e. Síndrome de náusea crónica

2. La presencia de pirosis de más de 6 meses de evolución, que no mejora con la ingesta óptima de IBP, con pH-metría-impedancia normal y probabilidad de asociación de síntomas negativa (<95%), sin trastorno mayor de la peristalsis, se le conoce de acuerdo con Roma IV como...
   a. Hipersensibilidad al reflujo
   b. Pirosis funcional
   c. Esófago hipersensible
   d. Dolor torácico funcional
   e. Enfermedad por reflujo gastroesofágico

3. Mujer de 30 años de edad, sin antecedentes de importancia, que acude por episodios de pirosis y dolor torácico de un año de evolución, que desde hace 4 meses se presentan 5 veces por semana. La endoscopía mostró esofagitis erosiva grado A de Los Ángeles sin hernia hiatal. Ha tomado IBP en los últimos dos meses cada 12 h con escasa mejoría. La manometría esofágica reveló motilidad esofágica inefectiva y una pHmetría con impedancia en "On" demostró exposición fisiológica al ácido y al reflujo débilmente ácido, con probabilidad de asociación con el síntoma (PAS) positiva (>95%). De acuerdo con Roma IV, nos encontramos ante un cuadro de:
   a. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
   b. Hipersensibilidad al reflujo
   c. Sobreposición de ERGE con pirosis funcional
   d. Sobreposición de ERGE con hipersensibilidad al reflujo
   e. Dolor torácico funcional

4. Mujer de 25 años de edad, la cual presenta estreñimiento desde hace 5 años, refiere 2 evacuaciones por semana, con pujo excesivo y sensación de evacuación incompleta, con dolor anorrectal importante. Tratada en múltiples ocasiones con fibra y laxantes sin repuesta. Se realizó manometría anorrectal en donde se observó una presión intrarrectal durante el pujo de 42 mmHg y contracción inapropiada y paradójica del músculo puborrectal, con prueba de expulsión del balón negativa. El diagnóstico de acuerdo con Roma IV es:
   a. Estreñimiento funcional
   b. Defecación disinérgica
   c. Propulsión defecatoria inadecuada
   d. Proctalgia fugax
   e. Síndrome del elevador del ano

Terapias psicológicas en los trastornos funcionales digestivos: Lo que el gastroenterólogo debe saber

Dr. José Ramón Arellano Cano[1], MTF. María Eugenia Olivo Loyo[2]

[1]Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
[2]Práctica Privada
San Luis Potosí, San Luis Potosí

PUNTOS CLAVE

- La psicoterapia es un tratamiento no farmacológico que trabaja con los pensamientos y emociones del paciente, proporcionado por un profesional de la salud mental que sigue fundamentos científicos de método y técnica.
- Las modalidades de psicoterapia que han demostrado mayor eficacia en los trastornos digestivos funcionales son la terapia cognitivo-conductual y la hipnosis.
- Los procesos psicológicos que principalmente intervienen en las enfermedades gastrointestinales de origen funcional son la somatización, la catastrofización y la alexitimia.
- El objetivo del tratamiento coadyuvante de la psicoterapia en los trastornos digestivos funcionales no radica en la disminución de las molestias físicas, se enfoca mejor en la adaptación y el empoderamiento del paciente ante la enfermedad y el incremento en su calidad de vida.
- El clínico puede utilizar asertivamente el efecto placebo de una relación médico-paciente de empatía, confianza y comprensión.

GENERALIDADES DE PSICOTERAPIA

El surgimiento del lenguaje en la humanidad tuvo como uno de sus principales impactos el permitir a los seres humanos comunicar pensamientos y emociones, lo que abrió la puerta a hablar acerca de malestares tanto físicos como emocionales. En un inicio, a quienes se recurría por consejo y tratamiento era a los chamanes, magos y los sacerdotes o sacerdotisas (1). Es decir, el ser humano busca encontrar un equilibrio y cuando se siente rebasado por los problemas, recurre a personas que tienen el valor ético y moral de proporcionarle ayuda.

Los griegos Aristóteles y Platón ya hablaban acerca de la importancia de la palabra como cura y el bello discurso buscaba un estado de armonía en todos los lugares del alma.

Actualmente, encontrar una sola definición de psicoterapia es complicado debido a la gran variedad de corrientes desde la que este tratamiento se aplica, y cada una de estas corrientes o enfoques cuenta con su propia teoría y técnicas específicas.

En una definición general, la psicoterapia es un tratamiento no farmacológico cuyo objetivo es promover, por un lado, la modificación de conductas, pensamientos y sentimientos, y por otro lado, apoyar para que el paciente encuentre soluciones a sus problemas y así continuar con una vida más saludable, feliz y productiva.

Claramente, esta definición no implica la gravedad o intensidad del trastorno, el grado de insatisfacción o inadaptabilidad del paciente (o cliente, como se le denomina en algunos enfoques), la duración del tratamiento, su periodicidad ni la referencia a otros profesionales de la salud.

La psicoterapia es un proceso, y como tal, cumple con una serie de pasos o fases que la llevan a conseguir su objetivo y que, de manera general en todos los enfoques, inicia con el establecimiento de la alianza terapéutica, el diagnóstico (pueden incluirse evaluaciones e instrumentos), la planeación de las sesiones para la consecución de los objetivos y la evaluación de los cambios logrados por el paciente. En este orden de ideas, se resume que la psicoterapia es un tratamiento de colaboración basado en la relación entre una persona (paciente, cliente) y el psicoterapeuta (2).

Al ser el diálogo la base fundamental de la psicoterapia, ésta provee un ambiente de apoyo, libre de

juicios que da la oportunidad a la persona de hablar abiertamente con alguien formado profesionalmente y entrenado a ser neutral, objetivo e imparcial. Es decir, el terapeuta y el paciente forman un equipo para resolver el problema que define el motivo de consulta.

Basados en lo anterior, cabe mencionar que el término de psicoterapeuta debe asignarse a un profesional de la salud mental formado académicamente en los procesos psicoterapéuticos, es decir, pueden ser:

- Un psicólogo con grado de licenciatura y formado posteriormente en psicología clínica o psicoterapia con cursos de posgrado. Su función es atender, desde la comprensión de la conducta humana, las dificultades psicológicas a través del diagnóstico y el tratamiento ayudando al paciente a entender su problemática y proveyendo al paciente de las habilidades y estrategias que le permitan continuar con su vida de una manera más saludable.
- Un psiquiatra, formado primero en medicina y posteriormente especializado en los trastornos mentales, y se enfoca en los diferentes aspectos orgánicos de los trastornos. Su formación clínica le permite prescribir fármacos en caso de ser necesario para mejorar y/o controlar los síntomas que agobian a los pacientes. En caso de que además realicen psicoterapia, deberán estar formados dentro del enfoque que deseen aplicar.

Comúnmente, el psicólogo es quien lleva el tratamiento psicoterapéutico y el psiquiatra el tratamiento farmacológico. Es recomendable que ambos profesionales trabajen de forma interdisciplinaria en cuestiones como trastornos de ansiedad, depresión mayor, trastorno bipolar y el trastorno límite de la personalidad.

En este orden de ideas, es importante que el médico de primer contacto, no psiquiatra, pueda referir a pacientes a psicoterapia para controlar y mejorar los síntomas psicológicos de los pacientes, y colaborar como equipo estableciendo contacto para que entre ambos profesionales puedan establecer retroalimentación y desarrollar mejores intervenciones en beneficio del consultante.

Cabe mencionar que en México la práctica de la psicoterapia no está controlada ni regulada de manera oficial, por lo que antes de referir a algún paciente, se sugiere al clínico asegurarse de que el psicoterapeuta cuente con las debidas credenciales que lo acrediten como alguien profesional.

Es entonces importante, para poder decidir el tipo de tratamiento al que se referirá al paciente, conocer en qué consisten los diferentes enfoques de la psicoterapia.

Psicoterapia psicodinámica. Está basada en el psicoanálisis clásico freudiano, aunque se diferencia de éste por ser menor el número de intervenciones. Se fundamenta en la importancia que se otorga a los procesos inconscientes del ser humano como determinantes de las conductas, emociones y pensamientos.

Por otro lado, se centra en la formación de la personalidad durante los primeros años de vida de la persona, y esta personalidad dependerá de la forma en que las necesidades básicas sean satisfechas.

Aunque el psicoanálisis tradicional se enfoca en el conocimiento del Yo, la terapia psicodinámica se orienta a los problemas presentes. Es decir, este tipo de terapia ha adaptado los principios psicoanalíticos a la modernidad, aunque conserva el enfoque en el individuo y su inconsciente (3).

Psicoterapia cognitivo conductual. Es una psicoterapia que surge de la combinación de la terapia cognitiva y de la terapia del comportamiento. Su foco de atención son los pensamientos, emociones, sensaciones físicas y conductas. Surge de la premisa de que el comportamiento y el pensamiento tienen efectos tanto hacia nuestro interior como hacia los demás. Sus intervenciones se basan en cuestionar y cambiar los patrones de pensamiento o conductas negativas en otros más positivos, enseñando al paciente habilidades de afrontamiento, es decir, se hace una reestructuración a nivel cognitivo (4). Se ha demostrado en múltiples estudios científicos la utilidad de este modelo de psicoterapia en trastornos ansiosos, depresivos, alimentarios, esquizofrenia, y manejo del estrés.

Psicoterapia familiar sistémica. Esta forma de psicoterapia surge de la *Teoría General de Sistemas*. Visualiza los trastornos como una disfunción entre las interacciones, relaciones, jerarquías y comunicación entre los miembros de una familia. El trastorno o la enfermedad surgen debido a estas disfunciones, siendo el paciente índice aquél que presenta la patología como un medio para lograr la homeostasis del sistema (5). El foco de atención es reestructurar la familia para que las interacciones se vuelvan funcionales, la comunicación sea asertiva y se eviten relaciones que violenten el orden jerárquico de la familia y se tengan opciones más saludables para la resolución de los conflictos y la homeostasis familiar se logre.

Hipnosis. La hipnoterapia utiliza métodos guiados de relajación y de concentración para que el paciente llegue a un estado elevado de conciencia o trance hipnótico. En ese estado de trance, el paciente responde de manera más sencilla a las sugerencias

dadas por el terapeuta, por lo que logra modificar algunas conductas; también se ha demostrado que se logra controlar la ansiedad y los ataques de pánico, así como el dolor crónico (6).

Luego de esta breve revisión sobre algunos tipos de psicoterapia, es importante mencionar que la asistencia del individuo a un proceso terapéutico debe ser voluntaria, y tener cierta disposición y flexibilidad hacia el cambio. Por otro lado, la elección del modelo de psicoterapia también depende del coeficiente intelectual, pues en el proceso del cambio intervienen factores cognoscitivos.

En la práctica clínica es trascendente medir los resultados de las intervenciones terapéuticas, lo cual se puede lograr a través de la aplicación de escalas que reflejen la mejoría de los síntomas o la percepción que el paciente tiene de éstos.

Una vez que se revisaron las bases de la psicoterapia y sus tipos, ahora corresponde ver la aplicación en los trastornos digestivos funcionales (TDF).

ELEMENTOS PSICOLÓGICOS Y TRASTORNOS DIGESTIVOS FUNCIONALES

Los elementos psicológicos que han demostrado mayor participación en la etiología de los TDF son la somatización, la catastrofización y la alexitimia.

La somatización hace referencia a la presencia de síntomas físicos de difícil explicación, es decir, que la intensidad de los síntomas no corresponde a los hallazgos de la exploración física y los resultados de estudios de laboratorio y/o gabinete.

La catastrofización se define como un proceso cognitivo de preocupación o rumiación fatalista y exagerada, por ejemplo, cuando un paciente tiene dolor abdominal y teme que no pueda controlarse o incluso que se trate de cáncer.

La alexitimia es la incapacidad de reconocer las emociones y, por tanto, de expresarlas, de esta manera un paciente no puede identificar una emoción de ansiedad o enojo y la puede confundir fácilmente con dolor (7).

PSICOTERAPIA EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

La evidencia disponible está más enfocada en el síndrome de intestino irritable (SII), reportando que los tipos de psicoterapia que demuestran más eficacia son la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la hipnosis dirigida al intestino (HDI).

La TCC mejora los síntomas del SII a través de cinco mecanismos sinergizantes entre ellos mismos: *a)* mejoría dirigida del estrés emocional que lleva a la disminución de los síntomas gastrointestinales, *b)* mejoría enfocada en los síntomas gastrointestinales que conlleva al alivio de los síntomas psicológicos, *c)* cambios en los hábitos y comportamientos que traducen estilos de vida saludables, *d)* reducción de la sensibilidad visceral al cambiar los esquemas de catastrofización o alexitimia, y *e)* el cambio de estilos de afrontamiento más adaptativos a la enfermedad.

Los medios en que la HDI logran mejoría de los síntomas del SII aparentemente se basan en la sugestión que logra el paciente al tener un estado de hiperconcentración y dirigir los cambios en la percepción y procesamiento de las molestias gastrointestinales, dirigiendo hacia una normalización del procesamiento del dolor a nivel central (7).

EFICACIA Y DURACIÓN DE LA MEJORÍA POR PSICOTERAPIA

Un metaanálisis realizado por Laird y colaboradores en la Universidad de Nashville, en 2016, estudió la eficacia y la duración de los efectos de la psicoterapia en el SII. Las características de este análisis son: 41 estudios de 13 países, 2,290 pacientes, se comparó la psicoterapia en la modalidad de TCC y HDI frente a controles basados en estrategias de acompañamiento sin técnica propiamente establecida de psicoterapia, marco de 10 sesiones semanales, aproximadamente, y los parámetros de eficacia consistieron en la disminución de los síntomas gastrointestinales. Los resultados evidenciaron que la eficacia en la intensidad inmediatamente después de la intervención tuvo un tamaño del efecto de 0.69 considerado medio (que en salud mental representa una intervención muy eficaz). Al hablar de un periodo corto después del tratamiento psicológico, de 1 a 6 meses, el tamaño del efecto fue de 0.76; y de un periodo largo, de 6 a 12 meses, la medida del efecto reportada fue de 0.73 (8).

EFECTO EN SALUD MENTAL Y FUNCIONAMIENTO COTIDIANO

El mismo grupo de Liard, en 2017, realizó un segundo metaanálisis de 46 estudios, de los cuales 28 se utilizaron para ver el efecto de la psicoterapia sobre aspectos de salud mental, y 18 sobre el funcionamiento diario, todos ellos en pacientes con SII. Se compararon las psicoterapias de modalidad TCC e hipnosis (10 sesiones, aproximadamente) contra intervenciones consideradas de control. Así, 21 estudios emplearon TCC, 4 hipnosis, 3 terapia psicodinámica, y 2 relajación. En el área de mejoría de aspectos de salud mental, de las 28 investigaciones,

9 arrojaron significancia estadística que favorece a la intervención psicológica y otras 14 mostraron una clara tendencia de apoyar dicho tratamiento, es así como, al promediar el tamaño del efecto, el resultado fue de 0.41 (p<0.00). De los 18 estudios que exploraron el impacto en el funcionamiento diario, 16 favorecieron la psicoterapia, entre ellos 9 con significancia estadística y otros 7 que presentaron una tendencia favorecedora, que en un promedio del tamaño del efecto determinó 0.43 (p<0.00). Con estos resultados podemos deducir que una vía de mejoría en el SII a través de la intervención psicológica consiste en el alivio de los síntomas de alteraciones mentales que a su vez impactarán en la patología orgánica, y ambas mejorías marcan un mejoramiento de la funcionalidad cotidiana. Además, la modalidad de TCC es la más usada para investigación debido a la oportunidad de objetivarse y estandarizarse para una mejor medición y cuantificación de síntomas, métodos y resultados, por tanto, es la que demuestra mayor impacto en los TDF (9).

En una revisión sistemática de Radziwon y colaboradores de la Universidad de Búfalo, en 2017, basándose en 16 estudios (7 ensayos clínicos y 9 revisiones sistemáticas) que estudiaron el efecto de diferentes tipos de psicoterapia, principalmente la TCC, hipnosis, *mindfulness* y relajación, mostró resultados importantes: el NNT para la TCC fue de 3, los tamaños del efecto para las modalidades mencionadas fueron medios, los beneficios son percibidos a corto y mediano plazos (aproximadamente un año), y de forma destacable se demostró que la mejoría observada se atribuye al incremento en la calidad de vida más que a la disminución de los síntomas gastrointestinales.

Este último punto es trascendental, ya que pareciera que el objetivo y la utilidad del tratamiento coadyuvante de la psicoterapia en el SII no debe dirigirse a la meta de la remisión de los síntomas físicos, de forma más específica, el enfoque consiste en la adaptación a la enfermedad y la reinserción en la funcionalidad premórbida que conlleva al incremento de la capacidad de disfrutar a pesar de tener molestias orgánicas. Cuando el paciente comprende su enfermedad física y se convierte en una persona más consciente de los procesos psicológicos involucrados, logra un estado de empoderamiento que le confiere una sensación de control frente a los síntomas descompensados (10).

PLACEBO

Un tema polémico alrededor de la salud mental es el efecto del placebo en las intervenciones psicológicas. Flik y colaboradores, del Centro Médico Universitario de Utrecht en Holanda, en 2017, evaluaron dicho efecto en el SII con una revisión sistemática que incluyó 6 estudios de 4 países, donde la intervención de psicoterapia (TCC, hipnosis y *mindfulness*) se comparó con placebo como intervenciones psicoeducativas. La tasa de respuesta a placebo (TRP) se midió para los síntomas gastrointestinales, depresión, ansiedad y calidad de vida. Dicha TRP para las molestias físicas varió entre 25 a 59% con una media de 41.4%, en ansiedad 0 a 267%, depresión 6 a 52% y calidad de vida 20 a 125%. La respuesta relativa a placebo, es decir, la razón entre la respuesta al placebo y la respuesta al tratamiento activo tuvo una estimación media de todos los estudios de 0.58. Con lo anterior podemos concluir que la tasa de respuesta a la psicoterapia fue superior al placebo, sin embargo, no existe una diferencia considerable a otras intervenciones que se instalan en el SII cuando comparamos las TRP en los tratamientos de psicofármacos (37.5%), medicamento para síntomas físicos y fibra dietética (47%), medicamento y medicina alternativa (40.7%). Las explicaciones para el efecto placebo potencialmente pueden ser la empatía y el tiempo de seguimiento en las consultas, además de una relación interpersonal con comunicación asertiva y afectiva con información adecuada entre el paciente y el profesional de la salud, lo cual incrementa el deseo y la expectativa de alivio de molestias. De esta manera, el médico gastroenterólogo puede utilizar positivamente el efecto placebo al conducir una consulta que estimule una relación médico-paciente de confianza, amabilidad, comprensión y entendimiento (11).

REFERENCIAS

1. Engels F. Estadios prehistóricos de cultura. En: Engels F, editor. El origen de la familia, la propiedad privada y el estado. Madrid: Fundación Federico Engels; 2006, pp. 2-6.
2. Feixas G, Miró MT. La aproximación inicial. En: Feixas G, Miró T, editores. Aproximaciones a la psicoterapia. Una introducción a los tratamientos psicológicos. Barcelona: Paidos; 1993, pp. 13-34.
3. González-Cubillán L. Enfoque psicodinámico de la creatividad. Revista Digital Universitaria 2010;1:10.

4. Hernández NA, Sánchez JC. Principios básicos de la terapia cognitivo-conductual. En: Heman C, editor. Manual de psicoterapia cognitivo-conductual para trastornos de la salud. Libros en red; 2007, pp. 12-48.
5. Hoffman L. Lo que hay entre los matorrales. En: Hoffman L, editor. Fundamentos de la terapia familiar. Un marco conceptual para el cambio de sistemas. México: Fondo de Cultura Económica; 1987, pp. 171-189.
6. Elkins G. Pain Management. En: Elkins G, editor. Hypnotic relaxation therapy: Principles and applications. New York: Springers; 2013, pp. 147-160.
7. Surdea-Blaga T, Baban A, Nedelcu L et al. Psychological interventions for irritable bowel syndrome. J Gastrointestin Liver Dis 2016;25:359-366.
8. Laird K, Tanner-Smith E, Russell A et al. Short-term and long-term efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Clin Gasatroenterol Hepatol 2016;14:937-947.
9. Laird K, Tanner-Smith E, Russell A et al. Comparative efficacy of psychologycal therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Rev 2017;51:142-152.
10. Radziwon C, Lackner J. Cognitive behavioral therapy for IBS: How useful, how often, and how does it work? Curr Gastroenterol Rep;19:49.
11. Flik C, Bakker L, Laan W et al. Systematic review: The placebo effect of psychological interventions in the treatment of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2017;23:2223-2233.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el tipo de psicoterapia que tiene mayor evidencia de eficacia en los trastornos digestivos funcionales?
   a. Yoga
   b. Flores de Bach
   c. Terapia cognitivo-conductual
   d. Constelaciones familiares
   e. Terapia de ángeles

2. El principal objetivo de la psicoterapia para el tratamiento de los trastornos digestivos funcionales consiste en:
   a. La adaptación y empoderamiento del paciente frente a la enfermedad
   b. La disminución de la intensidad de los síntomas físicos
   c. Reorganizar a la familia en la jerarquía y comunicación
   d. Evitar que incremente el gasto de bolsillo
   e. Comprender el pasado para cambiar el presente

3. El proceso psicológico que interviene en la etiología de los trastornos digestivos funcionales y que consiste en la presencia de preocupaciones y pensamientos fatalistas y exagerados acerca de las molestias físicas se conoce como:
   a. Amplificación
   b. Represión
   c. Catastrofización
   d. Alexitimia
   e. Ansiedad

4. Acerca del efecto placebo de las intervenciones psicológicas en los trastornos digestivos funcionales, señale la opción VERDADERA:
   a. El efecto placebo ocurre debido a que el terapeuta indica medicamentos naturistas al paciente
   b. El efecto placebo ha demostrado ser superior al elemento activo de la psicoterapia
   c. No puede hablarse de efecto placebo, ya que es una intervención psicológica y sólo ocurre cuando se trata de fármacos
   d. No es producido por una relación médico-paciente de calidad empática, validación y confianza
   e. Las tasas de respuesta al placebo de las intervenciones psicológicas son similares a las reportadas con psicofármacos y tratamiento de medicamento y hábitos higiénico-dietéticos

Medicina alternativa en los trastornos funcionales digestivos: ¿mito o realidad?

Dr. Luis Antonio Rodríguez Robles

Departamento de Gastroenterología de la UMF con UMMA 76 del IMSS
Hospital San José
Nuevo Laredo, Tamaulipas

PUNTOS CLAVE

- La medicina alternativa tiene actualmente distribución global y fácil acceso a la población.
- Entre las terapias alternativas y complementarias se cuentan la acupuntura en varias modalidades, herbolaria, terapia psicológica e hipnosis.
- La literatura disponible hasta hace algunos años se consideraba limitada por su sesgo y calidad estadística.
- Aún cuando se ha mostrado mejoría en lo síntomas de pacientes con trastornos funcionales digestivos al utilizar técnicas de acupuntura, no existe evidencia contundente sobre su seguridad y eficacia.
- Lo mismo sucede con terapia herbolaria, así como con la psicoterapia e hipnosis.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que padecen trastornos funcionales digestivos son propensos a la búsqueda de alternativas cuando la terapia convencional no ha tenido una respuesta favorable. En los últimos años, el entusiasmo por la medicina complementaria y alternativa se encuentra en claro crecimiento.

La demanda de los pacientes por un tratamiento "holístico" para los trastornos funcionales digestivos son una constante en nuestra práctica diaria (1). Sin embargo, este enfoque es a menudo rechazado por los médicos con base en la percepción de una falta de respaldo científico de los tratamientos complementarios y alternativos (2). La literatura disponible sobre la medicina alternativa ha sido históricamente limitada por un enfoque de investigación pobre en términos de tamaño de muestra, desenlaces mal definidos y análisis estadístico.

De acuerdo con la Colaboración Cochrane, la medicina alternativa y complementaria se define como un amplio dominio de recursos curativos que abarca todos los sistemas, modalidades y prácticas de salud, así como sus teorías y creencias asociadas, distintas de las propias al sistema de salud políticamente dominante de una sociedad o cultura en particular en un determinado periodo histórico (2). Incluyen todas las prácticas e ideas autodefinidas por sus usuarios como prevención o tratamiento de enfermedades o que promuevan la salud y el bienestar. Los límites dentro de las terapias alternativas, entre ellas mismas y su relación con las del sistema de salud dominante no están claramente definidos (2).

Basados en encuestas, el uso de medicina alternativa y complementaria varía desde 5% hasta 70% en la población general y 40% en pacientes pediátricos, y más de 50% en pacientes con síndrome del intestino irritable (3). En 2004, en un entorno comunitario canadiense, casi 50% de los pacientes ambulatorios de gastroenterología aceptó haber utilizado terapia alternativa en algún momento (2). Más recientemente, un estudio multicéntrico de 199 pacientes con trastornos funcionales digestivos identificó que 64% usaba remedios herbales y 49% además utilizaba alguna otra forma de medicina alternativa (4). De acuerdo con este mismo estudio, las mujeres y los blancos tienden con más frecuencia a usar terapias alternativas que los hombres y los afroamericanos (4). Altos niveles educativos, mayores ingresos económicos y la coexistencia de comorbilidades se relacionan también con el uso de dichas terapias (2). Ésta es información útil para el médico, de tal manera que pueda identificar a los pacientes que mas comúnmente optan por estas alternativas.

ACUPUNTURA, ELECTROACUPUNTURA Y LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCUTÁNEA

Se trata de una terapia alternativa ancestral de origen asiático y con una amplia distribución global debido a la prácticamente nula invasión física y facilidad de aplicación, así como pocos efectos secundarios. Debido a esto, cada vez son más los adeptos en el hemisferio occidental. En el caso de la dispepsia funcional existen ensayos clínicos con buena metodología estadística y resultados a favor (5). Una revisión de Cochrane analizó los estudios en los que se comparó acupuntura manual, electroacupuntura o electroacupuntura manual *versus* medicamentos (procinéticos), así como la acupuntura en puntos verdaderos *versus* acupuntura en puntos falsos. Los autores concluyeron que, aunque los estudios demostraban mejoría clínica con diferencias significativas, la evidencia fue de baja calidad por limitaciones en su diseño (principalmente el cegamiento) y la imprecisión (tamaño de muestra pequeño para parear resultados). No les fue posible llegar a una conclusión sobre la eficacia y la seguridad de estas intervenciones en la dispepsia funcional hasta contar con estudios de mejor calidad (6).

Por otro lado, se ha demostrado la eficacia de la estimulación eléctrica transcutánea en la gastroparesia, pero no se cuenta con evidencia en la dispepsia funcional en adultos. Dos estudios en población pediátrica y adolescentes han demostrado mejoría clínica significativa en la dispepsia funcional, pero se requieren más estudios para establecer la eficacia y la seguridad de estos procedimientos a largo plazo (7, 8).

Uno de los principales inconvenientes encontrados en los ensayos clínicos con acupuntura y técnicas derivadas es su comparación con placebo. No hay una definición clara sobre lo que significa el placebo en la acupuntura. Habitualmente, se trata de la introducción de las agujas en zonas que no se consideran útiles para la acupuntura, o bien, en el uso de agujas que no penetran (falsa acupuntura). Los estudios controlados con falsa acupuntura no han demostrado beneficios sobre los síntomas del SII en estudios controlados (9).

La moxibustión es una técnica asociada a la acupuntura que utiliza la combustión de hierbas sobre los puntos de acupuntura. La revisión sistemática y metaanálisis de los estudios aleatorizados y controlados con placebo muestra inconsistencia de los resultados y riesgo elevado de sesgo, por lo que no se puede afirmar su utilidad (10).

En el caso de estreñimiento funcional, recientemente se publicó un ensayo que compara tres técnicas distintas de acupuntura y mosaprida, siendo éstas igual de efectivas que la terapia farmacológica, sin embargo, la magnitud del efecto del tratamiento es desconocida debido a la falta de control de la acupuntura simulada (11).

A pesar de tratarse de técnicas aparentemente seguras y consideradas por la población enferma como completamente inocuas, es importante considerar sus riesgos. Los efectos adversos de la acupuntura incluyen dolor, fatiga, sangrado y hematomas y se presentan en 0.671 a 11.4% de los casos tratados (12).

HERBOLARIA Y HOMEOPATÍA

La medicina alternativa, en especial la herbolaria, es popular en los pacientes con trastornos funcionales digestivos, en parte debido a las limitadas opciones terapéuticas de la medicina convencional para el control de los síntomas (8). Se estima que la frecuencia de consumo de herbolaria dentro de la medicina alternativa en los trastornos funcionales digestivos es de 36.7% (13). La mayoría de los compuestos herbolarios no cuenta con evidencia científica de calidad para demostrar su eficacia (14).

En un metaanálisis de Cochrane se evaluaron tres estudios aleatorizados y controlados, realizados hace más de 25 años, que mostraron una evidencia muy pobre debido a la baja calidad de los reportes, al riesgo alto o desconocido de sesgo, a un seguimiento a corto plazo y a datos escasos. Por estas razones, no hay evidencia para afirmar o descartar la utilidad de la homeopatía en el tratamiento del síndrome de intestino irritable. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados adicionales de alta calidad y potencia adecuada para evaluar la eficacia y la seguridad de la homeopatía clínica e individualizada en comparación con el placebo o la atención habitual (15).

El Iberogast (STW5) y el rikkunshito son los dos compuestos con mayor evidencia científica de calidad y han demostrado utilidad en el alivio sintomático de la dispepsia funcional (16, 32). Ambos compuestos cuentan con ensayos clínicos aleatorizados, controlados y comparativos que han demostrado alivio de los síntomas dispépticos.

El STW5 es una preparación de hierbas medicinales basada en evidencia aprobada para su uso en la terapia de trastornos funcionales digestivos. La evidencia se basa en 5 ensayos aleatorizados, controlados y doble ciego sobre dispepsia funcional y en

1 sobre síndrome de intestino irritable. También se demostró un rápido inicio de los efectos, los cuales contribuyen al beneficio terapéutico. Las observaciones de los ensayos controlados son corroboradas por grandes estudios observacionales y posteriores a la comercialización. El STW5 es eficaz para aliviar varios síntomas abdominales individuales en el contexto del SII, aunque no es un medicamento específico para la diarrea o el estreñimiento en general (17). Por otro lado, muestra un perfil de seguridad favorable y tolerabilidad importante para pacientes que generalmente requieren repetición, terapia intermitente o a largo plazo (17).

El rikkunshito es un tratamiento de medicina herbolaria japonesa (constituido por 8 componentes entre hierbas, raíces, tallos, frutos y un hongo) que ha logrado disminuir los síntomas de trastornos funcionales digestivos al promover la relajación adaptativa gástrica e incrementar el vaciamiento. En Japón, la medicina herbolaria es muy popular y además cubierta por el sistema de salud público. Se trata de una terapéutica empírica con una larga historia, y aunque se usa ampliamente, la evidencia científica que muestra beneficios clínicos es escasa (18). Un ensayo clínico aleatorizado realizado en Japón mostró mejoría de síntomas epigástricos por dismotilidad (19). Además, Suzuki y colaboradores reportaron que rikkunshito mejoró los síntomas de dolor epigástrico y plenitud posprandial en pacientes con dispepsia funcional basados en criterios de Roma III en ensayos multicéntricos. Sin embargo, no reconocen la mejora significativa en síntomas clínicos en pacientes con placebo (20). Por otro lado, se ha reportado que rikkunshito mejora el vaciamiento gástrico en pacientes con dispepsia funcional y disminuye otros síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, pirosis y distensión abdominal a través de la mejoría del deterioro de expansión del estómago proximal (18). Es probable que los efectos de rikkunshito estén mediados a través del efecto en los niveles de grelina. Se ha demostrado que rikkunshito aumenta los niveles de grelina en ratas Sprague-Dawley tratadas con cisplatino, y varios estudios han evaluado sus efectos sobre los niveles de grelina en estudios en humanos (18). Además, rikkunshito aumentó los niveles de grelina acetilada en el plasma y reguló los signos de dismotilidad gastrointestinal, tales como el retraso del vaciamiento gástrico en un modelo de rata Sprague-Dawley (18). En modelos animales, rikkunshito acelera el vaciamiento gástrico a través del antagonismo de receptores 5-HT321. Harada y colaboradores reportaron que rikkunshito mejoró los niveles de grelina y el deterioro del vaciamiento gástrico en los modelos de estrés inducidos por urocortina-1 (22). Sugirieron que la suplementación de grelina acetilada exógena o el aumento de la secreción de grelina acetilada endógena por el tratamiento de rikkunshito es eficaz para mejorar los síntomas de dispepsia funcional por sus efectos sobre la motilidad gastrointestinal. Adicionalmente, Mondal y colaboradores también han informado que rikkunshito tiene efecto sobre la relajación gástrica en un modelo animal *Suncus murinus* (23). En un estudio, rikkunshito mejoró los síntomas de dispepsia funcional a través de la elevación de niveles de grelina en pacientes *Helicobacter pylori* negativo, y los niveles de grelina se correlacionaron con la eficacia de rikkunshito (24). En otro estudio que no consideró *H. pylori*, rikkunshito también mejoró los síntomas dispépticos y aumento de los niveles de grelina acetilada (25). Se ha sugerido que rikkunshito mejore el vaciamiento gástrico a través de la acción farmacológica mediada por 5-HT2B. Takeda y colaboradores también especularon que la mejora de la motilidad gástrica en asociación con el uso de rikkunshito está mediada por la actividad de la grelina como una función gastrointestinal que controla el péptido (19).

TERAPIA COGNITIVA CONDUCTUAL Y PSICOTERAPIA

Los pacientes con síndrome de intestino irritable presentan mayores niveles de comorbilidad psicológica en comparación con los controles sanos. Por esta razón, las terapias psicológicas se han propuesto como alternativas para el tratamiento del síndrome de intestino irritable (26, 27). Los estudios realizados hasta ahora en las diferentes terapias psicológicas no son concluyentes para poder establecer una recomendación en la dispepsia funcional. Una revisión de Cochrane de 2005 y actualizada en 2011 concluyó que la información es insuficiente para poder establecer una recomendación para intervenciones psicológicas en la dispepsia no ulcerosa (28). Es una patología en la que se requieren estudios con mejores diseños y mayor número de pacientes. En comparación con otros trastornos funcionales digestivos, como el síndrome de intestino irritable, en el que se han establecido recomendaciones para la aplicación de algunas terapias psicológicas, éstas han sido muy poco estudiadas en la dispepsia funcional como una opción terapéutica alternativa (29). Aunque hay estudios aleatorizados y controlados, en la mayoría existe un sesgo por la imposibilidad de hacer estudios cegados (30).

La terapia de relajación, la terapia conductual autoadministrada o de contacto mínimo, la terapia cognitiva conductual administrada por internet, la terapia de manejo del estrés, la terapia psicológica multicomponente por teléfono y la terapia tipo *mindfulness* no han demostrado ser efectivas para mejorar los síntomas del síndrome de intestino irritable. Se ha reportado la aplicación de múltiples tratamientos psicológicos en el síndrome de intestino irritable. Sin embargo, en los metaanálisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo, se encuentra una importante heterogeneidad en los resultados, el número de pacientes incluidos es pequeño y es imposible hacer estudios cegados por la naturaleza del tratamiento. Además, existe la desventaja de que en estos estudios no se reportan los efectos adversos, que potencialmente existen en cualquier tratamiento (31).

HIPNOSIS

La hipnosis se puede definir como un estado alterado de conciencia, diferente tanto del sueño como de la vigilia normal, caracterizada por una atención altamente enfocada y un mayor cumplimiento de las órdenes. La hipnosis clínica se basa en inducir deliberadamente el estado de la hipnosis en un paciente a través de la orientación verbal, y hacer uso de sus propiedades para fines terapéuticos específicos. La hipnoterapia administrada como una intervención estructurada, de sesiones múltiples y enfocada, se ha usado ampliamente para tratar el síndrome del intestino irritable de acuerdo con los protocolos centrados en trastornos funcionales digestivos del grupo de Manchester o Carolina del Norte (2). La hipnoterapia realizada por personal calificado es eficaz en el tratamiento del síndrome de intestino irritable de acuerdo con un metaanálisis de 5 estudios aleatorizados que mostró su efectividad en la mejoría sintomática en comparación con los controles (31, 32).

REFERENCIAS

1. Franzel B, Schwiegershausen M, Heusser P et al. Individualized medicine from the perspectives of patients using complementary therapies: A meta-ethnography approach. BMC Complement Altern Med 2013;13:124.
2. Chiarioni G, Pesce M, Fantin A et al. Complementary and alternative treatment in functional dyspepsia. United European Gastroenterol J 2018;6:5-12.
3. Chen JDZ, Yin J, Hou X et al. Complementary and alternative therapies for functional gastrointestinal diseases 2016. Evid Based Complement Alternat Med 2017;2017:2089165.
4. Lahner E, Bellentani S, Bastiani RD et al. A survey of pharmacological and nonpharmacological treatment of functional gastrointestinal disorders. United European Gastroenterol J 2013;1:385-393.
5. Ma TT, Yu SY, Li Y et al. Randomized clinical trial: An assessment of acupuncture on specific meridian or specific acupoint vs. sham acupuncture for treating functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:552-61.
6. Lan L, Zeng F, Liu GJ et al. Acupuncture for functional dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2014:CD008487.
7. Teich S, Mousa HM, Punati J et al. Efficacy of permanent gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia in children and adolescents. J Pediatr Surg 2013;48:178-83.
8. Carmona-Sánchez R, Tostado-Fernández FA. Prevalence of use of alternative and complementary medicine in patients with irritable bowel syndrome, functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. Rev Gastroenterol Mex 2005;70:393-8.
9. Manheimer E, Cheng K, Wieland LS et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD005111.
10. Park JW, Lee BH, Lee H. Moxibustion in the management of irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. BMC Complem Altern Med 2013;13:247.
11. Zheng H, Liu ZS, Zhang W et al. Acupuncture for patients with chronic functional constipation: A randomized controlled trial. Neurogastroenterol Motil. 2018 Feb 2. doi: 10.1111/nmo.13307.

12. Zhao L, Zhang FW, Li Y et al. Adverse events associated with acupuncture: Three multicenter randomized controlled trials of 1968 cases in China. Trials 2011;12:87.
13. Lahner E, Bellentani S, Bastiani RD et al. A survey of pharmacological and nonpharmacological treatment of functional gastrointestinal disorders. United European Gastroenterol J 2013;1:385-93.
14. Cremonini F. Standardized herbal treatments on functional bowel disorders: Moving from putative mechanisms of action to controlled clinical trials. Neurogastroenterol Motil. 2014;26:893-900.
15. Peckham EJ, Nelson EA, Greenhalgh J et al. Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD009710.
16. Talley NJ. Functional dyspepsia. N Engl J Med 2015;373:1853-63.
17. Malfertheiner P. STW (Iberogast) therapy in gastrointestinal functional disorders. Dig Dis 2018; 35 (Suppl 1): 25-29.
18. Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M et al. Management of functional dyspepsia: State of the art and emerging therapies. Ther Adv Chronic Dis 2018;9:23-32.
19. Takeda H, Muto S, Nakagawa K et al. Rikkunshito and ghrelin secretion. Curr Pharm Des 2012;18: 4827-4838.
20. Suzuki H, Matsuzaki J, Fukushima Y et al. Randomized clinical trial: Rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia–a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Neurogastroenterol Motil 2014;26:950-961.
21. Tominaga K, Kido T, Ochi M et al. The traditional Japanese medicine Rikkunshito promotes gastric emptying via the Antagonistic action of the 5-HT(3) receptor pathway in rats. Evid Based Complement Alternat Med 2011;2011:248481.
22. Harada Y, Ro S, Ochiai M et al. Ghrelin enhancer, rikkunshito, improves postprandial gastric motor dysfunction in an experimental stress model. Neurogastroenterol Motil 2015;27:1089-1097.
23. Mondal A, Takehara A, Aizawa S et al. Rikkunshito induces gastric relaxation via the β-adrenergic pathway in *Suncus murinus*. Neurogastroenterol Motil 2015;27:875-884.
24. Togawa K, Matsuzaki J, Kobayakawa M et al. Association of baseline plasma desacyl ghrelin level with the response to rikkunshito in patients with functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:334-341.
25. Arai M, Matsumura T, Tsuchiya N et al. Rikkunshito improves the symptoms in patients with functional dyspepsia, accompanied by an increase in the level of plasma ghrelin. Hepatogastroenterology 2012;59:62-66.
26. Lakhan SE, Schofield KL. Mindfulness-based therapies in the treatment of somatization disorders: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8:e71834.
27. Li L, Xiong L, Zhang S et al. Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. J Psychosom Res. 2014;77:1-12.
28. Soo S, Moayyedi P, Deeks JJ et al. WITHDRAWN: Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2011:CD002301.
29. Craig OF, Quigley EM. Current and emerging therapies for the management of functional gastrointestinal disorders. Ther Adv Chronic Dis. 2011;2:87-99.
30. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. Gut. 2009;58:367-78.
31. Pajak R, Lackner J, Kamboj SK. A systematic review of minimal-contact psychological treatments for symptom management in irritable bowel syndrome. J Psychosom Res 2013;75:103-12.
32. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares et al. Consenso mexicano sobre dispesia. Rev Gastroenterol Mex 2017;82:309-327.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué porcentaje de pacientes con síndrome de intestino irritable utiliza alguna terapia alternativa?
   a. 10%
   b. 15%
   c. 30%
   d. >50%
   e. 5%

2. ¿Qué proporción de pacientes con trastornos funcionales digestivos se estima que utiliza herbolaria como terapia alterna o complementaria?
   a. 20%
   b. 80%
   c. 50%
   d. 100%
   e. 36%

3. ¿Cuáles compuestos herbales han sido los más ampliamente estudiados con respecto a trastornos funcionales digestivos?
   a. Cardio mariano
   b. Cúrcuma
   c. *Garcinia cambogia*
   d. Mentol
   e. El Iberogast (STW5) y en rikkunshito

4. ¿A través de cuál sustancia se ha propuesto que el rikkunshito ejerce su efecto, mejorando algunos síntomas en pacientes con trastornos funcionales digestivos?
   a. Grelina
   b. Leptina
   c. Dopamina
   d. Serotonina
   e. Pepsina

Incontinencia fecal

Dr. Luis Charúa Guindic

Coordinador del Comité de Coloproctología del Hospital Ángeles Lomas
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- La incontinencia fecal (IF) es la pérdida parcial o total de la capacidad para controlar voluntariamente la expulsión de gases y materias fecales.
- El mecanismo de la continencia fecal es un proceso complejo en el que influyen la consistencia, el volumen y la velocidad con que la materia fecal llega al recto, la sensibilidad y la distensibilidad rectales, así como los componentes sensoriales y mecánicos que requieren de la integridad muscular y nerviosa del aparato esfinteriano.
- La incontinencia fecal es consecuencia de la alteración de uno o más de los mecanismos que aseguran la continencia y se divide en idiopática, traumática, neurológica y congénita.
- Una historia clínica específica y un examen basado en el entendimiento de la fisiología anorrectal nos dará un alto índice diagnóstico de la función esfintérica.
- La primera línea de tratamiento es modificar la alimentación, el ajuste de algunos fármacos y terapia de retroalimentación biológica en la mayoría de los pacientes. Los enfermos con incontinencia fecal severa y aquellos en la que la terapia conservadora falla pueden ser canalizados para evaluación adicional por un cirujano colorrectal o uroginecológico. Varias opciones quirúrgicas están disponibles y deben ser individualizadas en función del grado y tipo de síntomas, la causa de la incontinencia y los factores relacionados con el paciente.

INTRODUCCIÓN

La continencia fecal es una función muy compleja y depende de una serie de respuestas a estímulos del colon, recto y ano, unas voluntarias y otras involuntarias. En los últimos años, gracias a los conocimientos en la anatomía anorrectal y en especial los estudios en fisiología anorrectal, es posible conocer con mayor precisión los mecanismos de la defecación.

DEFINICIÓN

La incontinencia fecal es la pérdida parcial o total de la capacidad para controlar voluntariamente la expulsión de gases y materias fecales (1). Representa un serio problema que invalida física y socialmente al enfermo. La posibilidad de una inesperada evacuación en cualquier momento o circunstancia le obliga a permanecer constantemente cerca de un baño; las alteraciones emocionales que sufren estos enfermos los llevan a pérdida de su potencial de desarrollo físico y mental y con frecuencia al aislamiento familiar y social (2, 3).

FRECUENCIA

Se desconoce cuál es la incidencia exacta en la población. En países desarrollados, la presencia de incontinencia fecal en la población general es de 4.2/1,000 hombres y 1.7/1,000 mujeres entre 15 y 65 años de edad, comparado con 10.9/1,000 hombres y 13.3/1,000 mujeres mayores de 65 años (4). En otro estudio realizado en forma telefónica, se reveló una incidencia de 2.2% en la población general; de ella, 36% sufría incontinencia a sólidos, 54% a heces líquidas y 60% a gases. Asimismo, 63% correspondió a mujeres (4, 5). En el Servicio de Coloproctología del Hospital General de México "Eduardo Liceaga", representa 2% de la consulta de especialidad. Los grupos de pacientes con mayor riesgo de padecer esta patología incluyen a los ancianos, a los pacientes con cirugía anorrectal previa, a enfermos mentales, a pacientes con enfer-

medades neurológicas y mujeres con trauma obstétrico (6-10).

El grado de la incontinencia fecal hace aún más difícil conocer su incidencia, dado que el manchado de la ropa interior, la incontinencia a gases, descarga anal e incluso la pérdida del control fecal, son quejas comunes, por lo que sujetos poco escrupulosos pueden no inquietarse por ser ésta leve o moderada.

CLASIFICACIÓN

En general, la incontinencia se ha clasificado como total o parcial. En el primer caso, la retención de gases y materias fecales sólidas o líquidas es imposible; en el segundo, el enfermo puede controlar la expulsión de heces sólidas, pero no de gases y heces líquidas o semilíquidas (1). También la podemos clasificar como mayor o menor. La primera es la que corresponde a la total, y la menor, a la parcial. Se han descrito múltiples clasificaciones para nominar en forma estandarizada la severidad de la incontinencia fecal; la mayoría de ellas toma en cuenta el grado de la incontinencia fecal para moco y gases, o para heces líquidas y heces sólidas, aunado a su frecuencia que puede ser ocasional, semanal o diaria (11). El objetivo de estas clasificaciones es lograr una escala que evalúe objetivamente al paciente en el interrogatorio inicial, y posteriormente compararla con los resultados con el tratamiento médico o quirúrgico instituido, además de permitir la unificación de criterios entre diferentes autores. La más utilizada para dicho propósito es la Jorge y Wexner (12).

FISIOLOGÍA

El mecanismo de la continencia fecal es un proceso complejo, integrado por una serie de eventos, entre los que destacan: la consistencia, el volumen y la velocidad con que la materia fecal llega al recto; la sensibilidad y la distensibilidad de las paredes del recto; los factores del aparato esfinteriano, que implican componentes sensoriales y mecánicos que requieren de integridad muscular y nerviosa (13, 14). En parte, la continencia es un proceso inconsciente, controlado por vías nerviosas medulares y locales, pero también se encuentra sometida al deseo consciente (15).

Normalmente, la sensación rectal es importante para advertir la llegada de materia fecal al recto. El individuo normal es capaz de percibir la llegada de material fecal al ámpula rectal con 20mm de Hg, a esto se le llama sensibilidad rectal. El hecho de percibir adecuadamente la llegada de materia fecal al recto indica una sensibilidad rectal normal; si ésta se encuentra disminuida, el individuo requerirá de mayores volúmenes de heces para percibir el deseo de defecar y de volúmenes aún mayores que pueden alcanzar los 300 o 350cc. Es decir, la sensibilidad rectal se encuentra disminuida y la distensibilidad aumentada; son alteraciones que suelen presentarse en adultos añosos, en quienes el gran escíbalo fecal distiende tanto el ámpula rectal que presentan la llamada incontinencia paradójica, con fuga de materia fecal líquida a través del ano, muchas veces erróneamente diagnosticada como diarrea o incontinencia fecal.

Por otro lado, la sensibilidad rectal aumentada provocará deseo de defecar con mínima cantidad de materia fecal en el recto, y deseo incontrolable de evacuar también con mínimo volumen rectal, indicando así una sensibilidad rectal aumentada y una distensibilidad disminuida. Esto sucede en casos de proctitis que clínicamente se traduce como tenesmo y urgencia rectal. El deseo incontrolable de defecar llevará a algunos de estos pacientes a presentar periodos de incontinencia, la cual cederá con el tratamiento de la proctitis. Los pacientes con incontinencia fecal de larga duración presentan alteraciones similares, sin proctitis, como resultado de mantener constantemente vacía el ámpula rectal.

La sensibilidad rectal normal traduce integridad nerviosa local y regional (vías aferentes); los receptores se encuentran en la mucosa rectal y en los músculos elevadores que circundan el ano y el recto (16). Es una función que persiste aun después de proctectomía. La distensibilidad rectal adecuada denota integridad funcional del recto distal.

Al llegar materia fecal al recto existe una relajación refleja del esfínter anal interno, lo que permite que esta materia tenga contacto con la mucosa rectal distal y hemorroidal proximal y en forma consciente e inconsciente el individuo pueda discernir si se trata de materia fecal sólida, líquida o gaseosa (recordemos que incluso durante el sueño es posible expulsar exclusivamente gases); éste es el reflejo recto-anal inhibitorio que depende de integridad neuromuscular intramural recto-anal; se encuentra ausente en casos de enfermedad de Hirschprung. La capacidad de discernir entre un estado y otro de la materia fecal (sólido, líquido o gas) es la respuesta de muestreo, y la pérdida de esta capacidad trae como consecuencia evacuación inadvertida de heces líquidas o sólidas al expulsar "gases" del ámpula rectal.

Simultáneamente a la presentación del reflejo recto-anal inhibitorio, existe otro reflejo, que es el

reflejo recto-anal contráctil; éste cierra herméticamente el ano distal impidiendo así el escape de materia fecal durante la fase de muestreo. El reflejo recto-anal contráctil está a cargo del esfínter anal externo, es un reflejo espinal bajo, requiere de integridad muscular y nerviosa y está presente aun en casos de sección medular. Puede estar disminuido o ausente cuando hay lesión de los nervios pudendos o en casos de neuropatía diabética, condicionando una incontinencia o fuga fecal durante la respuesta de muestreo.

Si el momento de percibir el deseo de defecar no es socialmente conveniente para expulsar gases o evacuar, existirá una contracción voluntaria del anillo anorrectal que permitirá que la presión del recto disminuya y el deseo de evacuar cese. Esta es la respuesta de acomodamiento y es la contracción del anillo anorrectal la que permite este tipo de continencia, que es voluntaria.

El anillo anorrectal es una estructura compuesta por el asa profunda del esfínter anal externo, el músculo puborrectal, y fibras del músculo longitudinal conjunto del recto y del esfínter anal interno. Su funcionamiento normal requiere de integridad anatómica y neurológica local, regional y central. El daño a cualquiera de estas estructuras traerá como consecuencia diferentes grados de incontinencia. Cuando existe lesión de la médula espinal, durante el "choque espinal" hay disminución importante del tono anal, provocando incontinencia total. Con el paso del tiempo es posible que esta estructura recupere el tono; sin embargo, la capacidad de contracción voluntaria en este caso está perdida.

La zona de alta presión generada por el esfínter anal interno y externo es otro factor anatómico importante. El esfínter anal interno es responsable de la continencia involuntaria, mantiene cerrado el ano en todo momento. En condiciones normales, es responsable de 85% del tono en reposo del conducto anal; con distensión rectal constante este porcentaje cae a 65% y el esfínter anal externo mantiene esta diferencia por un lapso corto. El esfínter anal externo, a través de la estructura conocida como anillo anorrectal, es responsable de la continencia voluntaria. La lesión del esfínter anal interno tendrá como consecuencia diferentes grados de incontinencia. La lesión del anillo anorrectal causará incontinencia total (17).

Los músculos del piso pélvico desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la continencia: el haz puborrectal tracciona al conducto anal hacia arriba y hacia adelante formando el ángulo anorrectal, constituido por los ejes del haz puborrectal y el eje del conducto anal. El músculo puborrectal es una unidad dinámica que constantemente se contrae ante el más mínimo cambio de presión intraabdominal, lo que permite que el ángulo anorrectal se cierre y no haya fuga de materia fecal. Esta estructura anatómica se ha considerado como importante en el mantenimiento de la continencia. La pérdida de estas relaciones normales se ha asociado a la existencia de incontinencia fecal. Por otro lado, los músculos del piso pélvico, incluyendo el puborrectal, se relajan y se pierde el ángulo anorrectal, permitiendo una evacuación satisfactoria. En algunos pacientes, el pujo intenso puede elongar los nervios pudendos trayendo como consecuencia descenso de los músculos pélvicos y pérdida del ángulo anorrectal. Este tipo de patología se manifiesta por evacuaciones muy difíciles acompañadas de pujo intenso, que exacerba el descenso, el daño a los nervios pudendos y, finalmente, desencadena incontinencia por defecto anatómico y neurológico.

Puede aparecer incontinencia fecal aun sin alteraciones de los esfínteres anales interno, externo y de los músculos del piso pélvico. La impactación fecal con estreñimiento crónico grave puede ocasionar pérdida fecal. Cuando existe diarrea, un esfínter anal interno normal puede perder su capacidad para retener grandes volúmenes de heces acuosas.

ETIOLOGÍA

La incontinencia fecal es consecuencia de la alteración de uno o más de los mecanismos que normalmente aseguran la continencia y la podemos dividir en idiopática, traumática, neurológica y congénita. El porcentaje exacto de incontinencia atribuible a cada una de estas causas se desconoce. En el Servicio de Coloproctología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", la incontinencia fecal se presenta fundamentalmente por dos patologías: la obstétrica y la postquirúrgica.

Hasta hace poco tiempo, se denominaba como incontinencia fecal idiopática a aquella en que no era posible determinar alguna etiología específica. Los avances en el estudio de la fisiología anorrectal han demostrado que este tipo de incontinencia generalmente es secundaria a daño neurológico distal (18, 19).

Las lesiones traumáticas del complejo esfinteriano pueden ocurrir después de heridas con sección total o parcial del anillo anorrectal con o sin lesión nerviosa asociada. La introducción de cuerpos extraños al recto, coito anal o conductas sexuales anormales, son causa poco frecuente de lesiones de los músculos esfinterianos. Las lesiones iatrogénicas pueden ser causadas por una hemorroidectomía mal

realizada (20), con sección del esfínter anal interno, o por una dilatación anal forzada (21) o sección del esfinter anal interno mayor de lo requerida en el tratamiento de la fisura anal crónica (22). En la corrección de la fístula anal, principalmente si es compleja, se puede evitar si se preserva el anillo anorrectal; sin embargo, pueden aparecer defectos menores en la continencia fecal, no obstante, pequeñas secciones de músculo esfintérico (23). Las lesiones secundarias a trauma obstétrico son las más frecuentes y pueden ocurrir posteriormente a un trabajo de parto prolongado, aplicación de fórceps, desgarro perineal o por extensión de una episiotomía media (24-27). Esta última, por lo general, cicatriza bien y sin complicaciones posteriores a la reparación primaria. De aparecer infección o dehiscencia, la paciente puede sufrir incontinencia fecal inmediatamente o varios años después.

Las causas neurogénicas pueden ser locales, espinales o cerebrales. En caso de mielomeningocele, la inervación se afecta, tanto sensorial como motora. Otros problemas, como accidente vascular, infección, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y de la médula espinal, pueden interferir con la sensibilidad normal o la función motora y provocar la incontinencia fecal. El abuso de laxantes y fármacos anticolinérgicos pueden llevar a lesión tóxica del plexo mientérico, provocando un esfínter laxo y un reflejo anormal de los nervios sacros. La demencia es una causa más de incontinencia.

Las malformaciones congénitas como ano imperforado, espina bífida, meningocele, agangliosis colónica, pueden asociarse a incontinencia fecal (28).

DIAGNÓSTICO

Una historia clínica específica y un examen basado en el entendimiento de la fisiología anorrectal nos dará un alto índice diagnóstico de la función esfintérica. Debe tenerse especial atención a las características de la incontinencia, particularmente a los mecanismos fisiopatológicos que la desencadenan; para ello se han diseñado varios cuestionarios y así poder planear la estrategia diagnóstica, terapéutica y el éxito del tratamiento.

Es importante conocer las características de las evacuaciones, su número al día, por semana y por mes; la presencia de evacuaciones diarreicas o de grandes escíbalos de consistencia duros, el uso de laxantes, ya que esto orientará al diagnóstico para conocer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Algunos pacientes con manchado fecal lo presentan más bien por falta de higiene y muchas veces asociado a lesiones anales dolorosas que impiden el aseo adecuado. Los pacientes con incontinencia a gases presentan generalmente una disminución del tono del esfínter anal interno que puede ser secundaria a cirugía previa o a prolapso rectal completo.

La urgencia para evacuar con incontinencia en el camino hacia el baño señala una debilidad en la fuerza y tiempo de contracción del esfínter anal externo y el anillo anorrectal. Los pacientes con incontinencia a sólidos suelen presentar lesiones de denervación, con pérdida del ángulo anorrectal y descenso perineal, lo que traduce daño nervioso distal, como sucede en pacientes con partos prolongados o difíciles, pujo intenso y de larga duración o en pacientes con neuropatía diabética. Debe preguntarse si existe incontinencia urinaria, ya que ambos esfínteres comparten inervación de la vía de los nervios pudendos.

Es importante determinar si la incontinencia fecal del paciente es una manifestación de enfermedad generalizada, alteración neurológica, o si se trata de un fenómeno local. Es necesario establecer si el paciente fue sometido previamente a radioterapia, cirugía anorrectal, anastomosis colorrectal o coloanal.

En la inspección de la región anoperineal, a la simple separación glútea, podemos observar la presencia o no de materia fecal, dermatitis perianal, deformidad del ano, cicatriz o cicatrices quirúrgicas previas, excoriaciones, ano patuloso (entreabierto) o patología anal que orientará al diagnóstico como prolapso hemorroidario, prolapso mucoso o prolapso rectal completo. El tacto rectal evaluará en forma subjetiva la integridad y fuerza de los esfínteres y del puborrectal. La anoscopía y rectosigmoidoscopía revelarán procesos inflamatorios o neoplásicos que contribuyan al problema del paciente (29).

La naturaleza multifactorial de la incontinencia fecal requiere en la actualidad de un abordaje diagnóstico cuyo propósito es determinar con precisión cuál o cuáles de los componentes de la continencia se encuentran alterados, para lo que se dispone de una serie de estudios de fisiología anorrectal que serán de gran utilidad para este fin.

Manometría anorrectal. Tiene su principal valor al poder cuantificar con objetividad y exactitud alteraciones sensoriales o de la distensibilidad rectal, permite conocer la longitud del esfínter anal, las presiones en reposo y durante el esfuerzo de los esfínteres anales interno y externo, y evaluar los reflejos recto-anal inhibitorio y el contráctil. En nuestro medio, es el arma diagnóstica más utilizada y permite inferir la presencia de daño nervioso intramural (ausencia del reflejo recto-anal inhibitorio) o nervioso distal (ausencia del reflejo recto-anal contráctil) (30, 31).

Ultrasonido endoanal. En años recientes, este estudio ha demostrado ser muy útil en el abordaje de la incontinencia fecal, ya que identifica claramente las estructuras musculares y sus lesiones. Es un procedimiento económico, relativamente rápido, virtualmente indoloro y se pueden obtener imágenes de los músculos esfinterianos. Su principal utilidad es en pacientes con incontinencia fecal secundaria a lesiones traumáticas o iatrogénicas (32, 33).

Electromiografía. Es un método diagnóstico importante que permite conocer la naturaleza de la disfunción neuromuscular; revela en dónde se localiza el problema nervioso: médula espinal, raíces nerviosas, nervios periféricos o si se trata de una enfermedad muscular. Es particularmente útil para determinar si hay lesión muscular y su grado o severidad en lesiones esfintéricas traumáticas y en malformaciones congénitas (34).

Estudios de conducción nerviosa. Incluyen la latencia motora terminal de los nervios perineales y pudendos. Una latencia prolongada determina daño en estas estructuras nerviosas. Esta prueba se basa en el registro del potencial de acción muscular del esfinter anal externo en respuesta a la estimulación eléctrica de los nervios pudendos. Es el método idóneo para confirmar la presencia de daño nervioso distal y de gran importancia para determinar alteraciones neurológicas mínimas, ya que el resultado funcional de una reparación esfintérica es pobre cuando estas alteraciones existen (35-37).

Defecografía. El ángulo anorrectal es obtuso en pacientes con incontinencia; la defecografía demuestra el aumento de este ángulo, así como alteraciones en el descenso perineal, presencia de rectocele y prolapso rectal oculto. Es también un método que se utiliza frecuentemente en nuestro medio y permite inferir daño nervioso distal con descenso perineal mayor a 3 cm. Es relevante hacer énfasis en que este tipo de estudio debe relacionarse con la sintomatología del paciente, permitiendo de esta forma hacer deducciones lógicas sobre la fisiopatología de cada caso (38). La defecografía por resonancia magnética puede ser una herramienta de gran valor en la planificación de la cirugía, ya que proporciona información anatómica detallada de los tres compartimentos del piso pélvico, así como permite la visualización directa de los órganos y músculos de soporte (39).

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico etiológico y entendiendo, dentro de lo posible, la fisiopatología de la incontinencia fecal, podremos seleccionar el tratamiento idóneo para cada caso.

TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico puede ser útil en casos de incontinencia fecal asociada a alteraciones en la fisiología de la defecación, en pacientes que demuestran integridad anatómica esfíntérica y del piso pélvico. Es útil en casos de incontinencia parcial secundaria a disminución del tono del esfínter anal interno, en pacientes con alteraciones de la sensibilidad y o distensibilidad rectal, en casos de descenso perineal y neuropatía pudenda, en algunos casos con daño neurológico, y debe formar parte del tratamiento integral del paciente con incontinencia fecal.

El tratamiento conservador comprende el manejo intestinal y la retroalimentación anal o *biofeedback*.

El manejo intestinal requiere tomar en cuenta el concepto de contenido-continente (consistencia de la materia fecal y cantidad). El manejo médico incluye cambios en el hábito intestinal, medicamentos y medidas generales. La alimentación debe ser rica en fibra y eliminar los alimentos que favorezcan la diarrea. La simple acción de cambiar la consistencia de la materia fecal puede provocar continencia en aquellos pacientes con debilidad esfinteriana. En pacientes seleccionados se puede lograr administrando por vía oral medicamentos como la codeína (40), loperamida (41), difenoxilato con atropina (42) y en algunos casos, formadores del bolo fecal. Recientemente, se ha utilizado con éxito la aminotriptilina en pacientes con incontinencia fecal con integridad muscular (43).

Al lograr la normalización de las evacuaciones y la disminución de los gases intestinales, disminuirán en forma importante el grado y frecuencia de la incontinencia. En otros casos puede utilizarse una dieta similar, pero baja en fibra.

En los pacientes con escape o escurrimiento de materia fecal, será necesario mantener vacía el ámpula rectal; esto lo podemos lograr mediante el uso de supositorios de glicerina o enemas evacuantes aplicados, preferentemente, después de la evacuación. De esta manera, al mantener vacía el ámpula rectal, no habrá fuga, o bien, ésta será mínima. El mismo manejo se puede emplear en aquellos pacientes que presentan incontinencia paradójica, por rebosamiento o por falsa diarrea, ya que pueden mejorar la sensibilidad y distensibilidad rectal.

Un tratamiento similar puede ofrecerse en pacientes con lesiones neurológicas (lesión espinal alta o baja); en estos casos es aconsejable, cuan-

do es posible, aprovechar el reflejo gastrocólico y aplicar los enemas antes del desayuno o después de éste, en un intento de restablecer un hábito defecatorio que permita a este grupo de pacientes un vaciamiento colónico una vez al día, o cada dos días. Estos pacientes no responden a tratamiento quirúrgico ni medicamentoso, pero pueden beneficiarse con manejo intestinal y con ciertas técnicas de estimulación y retroalimentación esfintérica.

Al manejo intestinal debe agregarse la realización de ejercicios de contracción esfinteriana, con el objeto de aumentar la fuerza y el tiempo de contracción del esfínter externo y elevadores del ano. Ciertos pacientes no tienen la capacidad de contraer voluntariamente el esfínter anal externo o no distinguen entre la contracción glútea y anal; en estos casos debe continuarse con el tratamiento conservador mediante técnicas que enseñarán al paciente a contraer efectivamente los músculos anales, y cuando esto no sea posible, realizar contracciones mediante estímulos eléctricos.

La retroalimentación biológica, también conocida como *biofeedback*, consiste básicamente en enseñar al paciente a contraer en forma eficaz el esfínter externo y el anillo anorrectal; en consecuencia, mejora la fuerza y la duración de la contracción anal, la coordinación esfintérica asociada a la distensión rectal y logra mejorar la sensibilidad rectal. La información se debe dar al paciente de forma instantánea a través de medios visuales o auditivos para que pueda intentar modificar el control de estas funciones (44). La retroalimentación es una técnica laboriosa que carece de efectos secundarios, pero que precisa de un alto nivel de motivación y colaboración por parte del paciente.

Otro tipo de retroalimentación con electroestimulación transanal (45) permite una contracción eficaz del esfínter anal y se ha usado para todo tipo de incontinencia. Ha demostrado porcentajes de mejoría prometedores. Su relevancia en el manejo de incontinencia fecal se extiende además como complemento de distintos tipos de reconstruccion esfintérica.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Al haber sobrepasado las posibilidades del tratamiento conservador, algunos pacientes serán candidatos a tratamiento quirúrgico. Esto representa un problema complejo por la diversidad de causas de este padecimiento y, en ocasiones, un verdadero reto quirúrgico.

Esfinteroplastía. No obstante que el primer procedimiento de rafia esfintérica en la literatura data de hace más de cien años, los procedimientos quirúrgicos para corrección de incontinencia no son comunes en la práctica general y las series publicadas a este respecto relatan su experiencia en grupos de pacientes reunidos a lo largo de muchos años. En especial, el grupo de pacientes afectados por patología neurológica o degenerativa, siguen presentando auténticos retos para la reparación quirúrgica de la incontinencia fecal.

Desde la descripción en 1882 de la reparación del esfínter anal por laceración anorrectal, mucho se ha descrito en técnicas similares a ésta, incluyendo básicamente la sutura de los esfínteres lesionados.

La esfinteroplastía descrita por Fang (46) demuestra resultados buenos a excelentes en la mayoría de los pacientes que presentan una masa residual muscular adecuada, y en quienes los siguientes factores deben tomarse en cuenta para asegurar un resultado exitoso: *a)* debe existir integridad neuromuscular y contracción voluntaria clínicamente detectable, *b)* si ha fallado la reparación primaria, debe esperarse un mínimo de tres meses antes de intentar una segunda esfinteroplastía, *c)* no debe resecarse el tejido cicatricial de los músculos dañados, *d)* no deben separarse el esfínter interno y externo, *e)* no es necesaria una colostomía protectora. Los resultados de esta técnica se han reportado como buenos a excelentes en más de 90% de los casos.

La técnica quirúrgica consiste en:

- 1er tiempo. Se practica una incisión semicircular, anterior o posterior del ano.
- 2° tiempo. Se buscan los extremos del músculo, que en ocasiones están sumamente retraídos; su localización se facilita si se recuerda la disposición anatómica de los esfínteres, especialmente el externo; una vez expuestos los cabos, se sujetan con pinzas de Allis y se disecan en una longitud aproximada de 10 milímetros.
- 3er tiempo. Se colocan tres o cuatro puntos en forma de "U", con ácido poliglicólico del 000, tomando los dos extremos seccionados y se anudan.
- 4° tiempo. Se sutura la piel con catgut crómico 00 o con ácido poliglicólico 000.

Otros autores recomiendan la plicatura anterior en lugar de la reparación directa de los esfínteres dañados, con o sin levatoroplastía. En el primer caso, la cirugía incluye la disección hasta el septum rectovaginal con plicaturas seriadas de los elevadores mediales, puborrectal y esfínter externo superficial y

profundo; mientras que, en el segundo caso, se trata de una cirugía menos extensa que incluye sólo la plicatura del músculo perineal transverso superficial y el esfínter externo superficial. Se han obtenido resultados satisfactorios hasta en 94% con la primera técnica y 41% con la segunda.

Reparación postanal del piso pelvico o reparación de Parks. La reparación postanal, descrita por vez primera por Parks en 1971 y publicada en 1975 (47), es un procedimiento utilizado para restaurar el ángulo de la unión anorrectal e incrementar la longitud del conducto anal; no obstante que existe controversia en cuanto al mecanismo mediante el cual esta cirugía logra mejorar la continencia, fue una técnica ampliamente utilizada para el tratamiento de la incontinencia fecal. Los candidatos a esta modalidad terapéutica son aquellos con incontinencia fecal idiopática, persistencia de la incontinencia después de la reparación abdominal de prolapso rectal e incontinencia secundaria a dilatación anal con aparato esfintérico intacto. Los resultados iniciales fueron muy alentadores, pero estudios posteriores han puesto en duda su efectividad; la serie más grande fue descrita por Henry y Swash (15), en la que se reportan resultados satisfactorios hasta de 58% a un año. Más tarde, Jameson y cols. (48) concluyen que a los seis meses después de la cirugía, 83% obtuvo alguna mejoría, pero sólo la mitad de este grupo pudo mantenerla a largo plazo. En general, se reportan resultados satisfactorios entre 52 y 87% de los casos.

Procedimiento de cerclaje anal u operación de Thiersch. El implante de un cuerpo extraño, ya sea de alambre, teflón o silastic, imitando la operación de Thiersch, descrita originalmente para el manejo del prolapso rectal completo, no ha dado los resultados a largo plazo que se esperaban. Esta cirugía fue recomendada por Gabriel en 1948 (49), y se basa en estrechar el anillo anal para constituir una barrera elástica para el paso del contenido rectal, pero no tiene ninguna acción sobre el control voluntario y el mantenimiento de la continencia. Por su alto índice de complicaciones, en la actualidad su utilización es muy limitada, pero puede estar indicada en ancianos, pacientes con una lesión esfintérica que no puede reconstruirse, en intentos fallidos de reparación y en defectos neurológicos primarios.

Operaciones para complementar el mecanismo esfinteriano. El injerto libre de músculo, el transplante de glúteo(s) mayor(es) o la(s) transposición(es) muscular(es) (50, 51), tienen su indicación en pacientes que requieren de un esfínter suplementario, y está reservado para situaciones en que el trauma masivo o la infección perineal han destruido el mecanismo esfintérico. También pueden estar indicados en pacientes con daño neuromuscular extenso, enfermedades neuromusculares o deformidades congénitas.

Transposición del músculo gracilis. La graciloplastía fue descrita por primera vez en 1952 por Pickrell y cols. (52) y es la sustitución de la musculatura anal por el(los) músculo(s) gracilis. El músculo gracilis se localiza en la cara interna del muslo, es un músculo auxiliar y su contracción sirve para la flexión, rotación y aducción de la parte alta del muslo. Remover el músculo gracilis no impacta en la función de la locomoción.

La técnica se basa en movilizar al músculo gracilis en su inserción tendinosa, respetando el paquete neurovascular; se coloca alrededor del ano, en cualquiera de sus variantes (gama, alfa o épsilon) y se inserta en la tuberosidad opuesta del isquion o al coxis. Esta técnica se recomienda en pacientes jóvenes con malformaciones congénitas, trauma masivo o en pacientes que han sufrido infecciones severas en el periné con pérdida de la función esfinteriana. Para obtener mejores resultados, algunas instituciones recomiendan la estimulación nerviosa; a esto se le llama graciloplastía dinámica (53).

Neuromodulación sacra. Recientemente, se ha utilizado la estimulación de los nervios sacros y la aplicación de la radiofrecuencia. La estimulación de los nervios sacros está basada en la colocación de unos electrodos en S_3. Los electrodos se conectan a un estimulador implantado en la pared anterior del abdomen por unos cables subcutáneos (54). La neuromodulación sacra consta de 2 etapas. La primera es la fase temporal o de prueba. Para ello se localiza una de las raíces sacras S_2, S_3 o S_4 y se estimulan durante un periodo variable de 5 días a 2 semanas mediante un estimulador externo. La segunda fase es la crónica, definitiva o terapéutica. Es la colocación de marcapasos generador permanente de la neuroestimulación (55). Para considerar a un paciente candidato a la segunda fase, es necesaria la reducción diaria de la incontinencia fecal en más de 50 por ciento.

Estimulación del nervio tibial posterior. El nervio tibial posterior es un nervio mixto que contiene fibras motoras y sensitivas que se origina en las raíces nerviosas L4-S_3. La estimulación del nervio tibial posterior podría modular las señales aferentes y eferentes del plexo sacro (S_2-S_3) encargado también de la inervación de órganos pélvicos como el recto o la vejiga urinaria, así como la musculatura del suelo de la pelvis. Tiene la ventaja con respecto a la neuromodulación de raíces sacras, de no requerir de inter-

vención quirúrgica para su aplicación y representar mucho menor costo.

La estimulación nerviosa crónica del nervio pudendo puede ser llevada a cabo fácilmente mediante el dispositivo InterstimTM, que ha sido ampliamente utilizado en neuromodulación de raíces sacras (56).

Radiofrecuencia anal o procedimiento SECCA®. Con respecto a la radiofrecuencia, existen tres posibles mecanismos que pueden explicar el efecto terapéutico observado con la energía enviada en el manejo de la incontinencia fecal. El primero es calentar el tejido hasta 85°C, lo que resulta en una contracción lineal desde su longitud inicial entre 25 y 33% de las proteínas de la colágena, dando por resultado encogimiento del tejido. A continuación, como un proceso natural de curación, en el sitio de la cicatrización se sustituyen el tejido por fibroblastos y colágena y posteriormente es remodelado en un periodo de 12 meses. El efecto de encogimiento del tejido es similar a lo observado en el tratamiento para eliminar los ronquidos, en la apnea obstructiva del sueño y en la hiperplasia prostática benigna. Este efecto reduce la distensibilidad del recto, como se describe con el uso de radiofrecuencia para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. El cambio de la capacidad de distensibilidad del recto puede tener un efecto de barrera del esfínter fecal sin aumentar la presión basal.

Un segundo mecanismo terapéutico aplicado en la porción superior del conducto anal, incluyendo la zona de transición, reduce el volumen de distensión rectal, confirmada en la manometría anorrectal. Los sujetos son capaces de percibir la distensión inicial en volúmenes bajos y también son capaces de tolerar mucho más volumen de distensión rectal; da por resultado una sensación temprana; con ello, se puede evitar el evento de la incontinencia fecal, permitiendo que el paciente tenga tiempo suficiente para acudir al baño.

Un tercer mecanismo puede estar relacionado con la alteración del reflejo de muestra, si éste existe, como está descrito que contribuye en algunos pacientes con incontinencia fecal, entonces la radiofrecuencia pueda alterar el patrón de muestra y reducir los síntomas de la incontinencia fecal, a pesar de que el reflejo recto anal inhibitorio esté intacto en todos los pacientes (57).

Implante de esfínter anal artificial. En años recientes, se ha intentado la inserción de un esfínter artificial (58), que incluye artefactos electrónicos. Los precursores de estos procedimientos informan diferentes grados de éxito. Sin embargo, en la actualidad, la comunidad quirúrgica y los pacientes sometidos a estas técnicas no se encuentran totalmente satisfechos con sus resultados (59).

Agentes inyectables. Para el manejo de la incontinencia fecal pasiva se ha utilizado la inyección de varios agentes formadores de bulto (silicona, colágeno y microglóbulos de carbón recubiertos, entre otros) con el fin de aumentar el grosor del esfínter interno y obstaculizar el paso involuntario de las heces. Actualmente, el uso de agentes no autólogos parece ser relativamente seguro y no impedirían el uso de futuras terapias. El agente ideal debiera no migrar, ser biocompatible, no alergénico, fácil de inyectar y tener resultados duraderos (60).

Tapones anales. En años recientes se han utilizado los tapones anales, que se fabrican en diferentes tamaños y materiales, son fáciles de usar y pueden ser de gran ayuda para el paciente. El principal inconveniente es adaptación a su empleo, pero se puede mejorar según el tipo de tapón utilizado. Los tapones anales han demostrado ser eficientes en la incontinencia fecal y se pueden utilizar como un tratamiento complementario a otras terapias. De hecho, cuando los pacientes los toleran, hasta 65% de ellos informó la ausencia de escape de materia fecal (61).

Enema anterógrado continente. El procedimiento de Malone o enema anterógrado continente (EAC, por sus siglas en inglés) fue descrito por primera vez en 1990 para el tratamiento de la incontinencia fecal grave de origen neurogénico en niños y posteriormente ha sido utilizada con éxito en adultos. El tratamiento consiste en la creación de una fístula enterocutánea para la administración de enemas anterógrados en colon. Para este fin se puede utilizar el apéndice cecal, el ciego o el íleon. La técnica descrita originalmente por Malone consistía en la exteriorización del apéndice. Con una técnica de V-Y se sutura el apéndice a la piel de la pared anterior del abdomen y se crea así una apendicostomía que funciona como un tubo por donde se introduce un catéter o sonda de calibre diferente, según la edad del paciente, por donde se instila el flujo de la irrigación. Con este procedimiento, 80 a 90% de los pacientes reportan no tener escape de materia fecal (62).

Colostomía. Como último recurso en pacientes con incontinencia fecal grave y que no ha sido posible su manejo con medicamentos, dieta o cualquiera de las variantes quirúrgicas ya expuestas, puede ser necesaria la creación de una colostomía.

CONCLUSIONES

La incontinencia fecal es una condición incapacitante, potencialmente debilitante que puede con-

ducir a depresión y aislamiento social. La detección y evaluación inicial pueden realizarse por el médico de primer contacto, y puede instituir tratamiento conservador con buen éxito en la mayoría de los pacientes con incontinencia fecal leve. Modificar la alimentación, el ajuste de algunos fármacos y terapia de retroalimentación biológica deben ser la primera línea de tratamiento en la mayoría de los pacientes. Los enfermos con incontinencia fecal severa y aquellos en la que la terapia conservadora falla pueden ser canalizados para evaluación adicional por un cirujano colorrectal o uroginecológico. Por otra parte, los pacientes con trastornos gastrointestinales que contribuyen a la incontinencia fecal deben ser evaluados primero por un gastroenterólogo. Varias opciones quirúrgicas están disponibles actualmente para tratar la incontinencia fecal y deben ser individualizadas en función del grado y tipo de síntomas, la causa de la incontinencia y los factores relacionados con el paciente.

REFERENCIAS

1. Whitehead WE, Rao SS, Lowry A et al. Treatment of fecal incontinence: State of the science summary for the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. Am J Gastroenterol 2015;110:138-146.
2. Damon H, Guye O, Seigneurin A et al. Prevalence of anal incontinence in adults and impact on quality-of-life. Gastroenterol Clin Biol 2006;30:37-43.
3. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW et al. Fecal incontinence quality of life scale: Quality of life instrument for patients with fecal incontinence. Dis Colon Rectum 2000;43:9-17.
4. Faltin DL, Sangalli MR, Curtin F, Morabia A, Weil A. Prevalence of anal incontinence and other anorectal symptoms in women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001;12:117-120.
5. Bharucha AE, Dunivan G, Goode PS et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Classification of Fecal Incontinence: State of the Science Summary for the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Workshop. Am J Gastroenterol 2015;110:127-136.
6. Rusavy Z, Karbanova J, Jansova M et al. Anal incontinence and fecal urgency following vaginal delivery with episiotomy among primiparous patients. Int J Gynaecol Obstet 2016;135:290-294.
7. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: Development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. Ann Surg 2012;255:922-928.
8. Parmar N, Kumar L, Emmanuel A et al. Prospective regenerative medicine therapies for obstetric trauma-induced fecal incontinence. Regen Med 2014;9:831-840.
9. Au-Yeung CL, Selvasekar CR. Rectal prolapse and surgery for incontinence. Surgery 2014;32:435-438.
10. Glasgow SC, Birnbaum EH, Kodner IJ et al. Preoperative anal manometry predicts continence after perineal proctectomy for rectal prolapse. Dis ColonRectum 2006;49:1052-1058.
11. Pescatori M, Anastasio G, Bottini C et al. New grading and scoring for fecal incontinence. Evaluation of 335 Patients. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:724-726.
12. Jorge JM, Wexner SD, Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum 1993;36:77-97.
13. Rao SS. Pathophysiology of adult fecal incontinence. Gastroenterol 2004;126:14-22.
14. Congilosi S, Thorsen A. Fecal incontinence. Surg Clin North Am 2002;82:1273-1290.
15. Henry MM, Swash M. Coloproctology and the Pelvic Floor. Ed. Butterworth Heinemann Ltd. Linacre House, Jordan Hill, Oxford 1992:257-297.
16. Remes-Troche JM, Sáenz P, Riaño D et al. Incontinencia fecal en adultos mayores. Rev Invest Clin 2004;56:21-26.
17. Corman ML. Colon & Rectal Surgery (fifth ed). Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York 2004, pp. 347-416.
18. Roa SS. Diagnosis and management of fecal incontinence. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee.. Am J Gastroenterol 2004;99:1585-1604.
19. Womack NR, Morrison JF, Williams NS. The role of pelvic floor denervation in the etiology of idiopathic fecal incontinence. Br J Surg 1986;73:404-407.
20. Roa AM, Bartolo DC, Vellacott KD et al. Submucosal versus excision hemorrhoidectomy: A comparison of anal sensation, anal sphincter manometry and postoperative pain and function. Br J Surg 1987;74:948-951.

21. Babor R, Keating JP, Isbister WH. Long-Term Outcomes after Anal Dilatation for Anal Fissure. Coloproctology 2003;25:135-141.
22. Elsebae MM. A study of fecal incontinence in patients with chronic anal fissure: Prospective, randomized, controlled trial of the extent of internal anal sphincter division during lateral sphincterotomy. World J Surg 2007;31:2052-2057.
23. Bokhari S, Lindsey I. Incontinence following sphincter division for treatment of anal fistula. Colorectal Dis 2010;12:135-139.
24. Bols EM, Hendriks EI, Berghmans BC et al. A systematic review of etiological factors for postpartum fecal incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 2010;89:302-314.
25. Bagade P, Mackenzie S. Outcomes from medium term follow-up of patients with third and fourth degree perineal tears. J Obstet Gynaecol 2010;30:609-612.
26. Sultan AH, Kamm MA, Batram CI et al. Anal sphincter trauma during instrumental delivery. Int J Gynecol Obstet 1993;43:263-270.
27. Engel AF, Kamm MA, Sultan AH et al. Anterior anal sphincter repair in patients with obstetric trauma. Br J Surg 1994;81:1231-1234.
28. Hubert K, Sideridis G, Sherlock R et al. Validation of a bowel dysfunction instrument for adolescents with spina bifida. J Pediatr Urol 2015;11:199.
29. Scheer AS, Boushey RP, Liang S et al. The long-term gastrointestinal functional outcomes following curative anterior resection in adults with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis Dis Colon Rectum 2011;54:1589-1597.
30. Yeap ZH, Simillis C, Qiu S et al. P. Diagnostic accuracy of anorectal manometry for fecal incontinence : a meta-analysis. Acta Chi Belg 2017;117:347-355.
31. Hallan RI, Marzouk DM, Waldron DJ et al. Comparison of digital and manometric assessment of anal sphincter function. Br J Surg 1988;76:793-795.
32. Reddymasu SC, Singh S, Waheed S et al. Comparison of anorectal manometry to endoanal ultrasound in the evaluation of fecal incontinence. Am J Med Sci 2009;337:336-339.
33. Albuquerque A. Endoanal ultrasonography in fecal incontinence: Current and future perspectives. World J Gastrointest Endosc 2015;7:575-581.
34. Saranovic D, Barisic G, Krivokapic Z et al. Endoanal ultrasound evaluation of anorectal diseases and disorders: technique, indications, results and limitations. Eur J Radiol 2007;61:480-489.
35. Ricciardi R, Mellgren AF, Madoff RD et al. The utility of pudendal nerve terminal motor latencies in idiopathic incontinence. Dis Colon Rectum 2006;49:852-857.
36. Sangwan YP, Coller JA, Barrett RC et al. Prospective comparative study of abnormal distal rectoanal excitatory reflex, pudendal nerve terminal motor latency, and single fiber density as markers of pudendal neuropathy. Dis Colon Rectum 1996;39:794-798.
37. Yip B, Barrett RC, Coller JA et al. Pudendal nerve terminal motor latency testing: Assessing the educational learning curve: Can We teach our own? Dis Colon Rectum 2002;45:184-187.
38. Karasick S. Defecography for the diagnosis of abnormalities in patients with fecal incontinence. AJR Am J Roentgenol 2006;186:E20.
39. Hetzer FH, Andreisek G, Tsagari C et al. MR defecography in patients with fecal incontinence: Imaging findings and their effect on surgical management. Radiology 2006;240:449-57.
40. Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD. Double-blind cross-over study comparing loperamide, codeine and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. Gastroenterology 1980;79:1272-1275.
41. Rao SSC, Singaram V, Ozturk R et al. Simple VAS Versus. St. Mark's Grading for the Assessment of Fecal Incontinence. Gastroenterol 2004;126:M1584.
42. Bellicini N, Molloy PJ, Caushaj P et al. Fecal incontinence: a review. Dig Dis Sci 2008;53:41-46.
43. Santoro GA, Eitan BZ, Pryde A et al. Open study of low-dose Amitriptyline in the treatment of patients whit idiopathic fecal incontinence Dis Colon Rectum 2000;43:1676-1682.
44. Lee HJ, Jung KW, Myung SJ. Technique of functional and motility test: How to perform *biofeedback* for constipation and fecal incontinence. J Gastroenterol Motil 2013;19:532-537.
45. Solomon MJ, Rex J, Eyers AA et al. *Biofeedback* for fecal incontinence using transanal ultrasonography: Novel approach. Dis Colon Rectum 2000;43:788-792.
46. Oberwalder M, Dinnewitzer A, Nogueras JJ et al. Imbrication of the external anal sphincter may yield similar functional results as overlapping repair in selected patients. Colorectal Dis 2008;10:800-804.

47. Matsuoka H, Mavrantonis C, Wexner SD et al. Postanal repair for fecal incontinence-is it worthwhile? Dis Colon Rectum 2000;43:1561-1567.
48. Jameson JS, Speakman CTM, Darzi A et al. Audit of postanal repair in the treatment of fecal incontinence. Dis Colon Rectum 1994;37:369-372.
49. Dukes CE, cited in Gabriel WB: Principles and Practice of Rectal Surgery. 4th Edition. HK Lewis, London 1948, pp. 50-61.
50. Christiansen J, Hansen CR, Rasmussen O. Bilateral gluteus maximus transposition for anal incontinence. Br J Surg 1995;82:903-905.
51. Devesa JM, Vicente E, Enriquez JM et al. Total fecal incontinence: A new method of gluteus maximum transposition. Preliminary results and report of previous experience with similar procedures. Dis Colon Rectum 1992;35:339-349.
52. Pickrell KL, Broadbent TR, Masters FW et al. Construction of a rectal sphincter and restoration of fecal continence by transplanting gracilis muscle: Report of four cases in children. Ann Surg 1952;135:853-862.
53. Walega P, Romaniszyn M, Siarkiewicz B et al. Dynamic versus Adynamic Graciloplasty in Treatment of End-Stage Fecal Incontinence: Is the implantation of the Pacemaker Really Necessary? 12-Month Follow-Up in a Clinical, Physiological, and Functional Study. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:698516.
54. Damon H, Barth X, Roman S et al. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence improves symptoms, quality of life and patients' satisfaction: Results of a monocentric series of 119 patients. Int J Colorectal Dis 2013;28:227-233.
55. Thin NN, Horrocks EJ, Hotouras A et al. Systematic review of the clinical effectiveness of neuromodulation in the treatment of faecal incontinence. Br J Surg 2013;100:1430-1447.
56. López-Delgado A, Arroyo A, Ruiz-Tovar J et al. Effect on anal pressure of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence. Colorectal Dis 2014;16:533-537.
57. Frascio M, Mandolfino F, Imperatore M et al. The SECCA procedure for fecal incontinence: A review. Colorectal Dis 2014;16:167-172.
58. Darnis B, Faucheron JL, Damon H et al. Technical and functional results of the artificial bowel sphincter for treatment of severe fecal incontinence: In there any benefit for the patient? Dis Colon Rectum 2013;56:505-510.
59. Hong KD, Dasilva G, Kalaskar SN et al. Long-term outcomes of artificial bowel sphincter for fecal incontinence: A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Surg 2013;217:718-725.
60. Tjandra JJ, Lim JF, Hiscock R et al. Injectable silicone biomaterial for fecal incontinence caused by internal anal sphincter dysfunction is effective. Dis Colon Rectum 2004;47:2138-2146.
61. Deutekom M, Dobben AC. Plugs for containing faecal incontinence. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD005086.
62. Chang HK, Chang EY, Han SJ et al. Long-term outcome of left- vs. right-sided antegrade continence enema. J Pediatr Surg 2012;47:1880-1885.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes métodos diagnósticos permite evaluar con objetividad las alteraciones sensoriales, las presiones del esfínter anal y los reflejos recto-anal inhibitorio y el contráctil?
   a. Defecografía
   b. Electromiografía
   c. Manometría anorrectal
   d. Ultrasonido endoanal

2. ¿Cuál de las siguientes condiciones es indispensable para considerar el tratamiento con *biofeedback* en la incontinencia fecal?
   a. Falla a tratamiento quirúrgico
   b. Integridad anatómica esfintérica y del piso pélvico
   c. Que la incontinencia sea moderada
   d. Mal apego a otras opciones terapéuticas

3. ¿Cuál de las siguientes condiciones en necesaria para obtener buenos resultados con la esfinteroplastía en el tratamiento de la incontinencia fecal?
   a. Debe existir integridad neuromuscular y contracción voluntaria clínicamente detectable
   b. Si ha fallado la reparación primaria, debe hacerse de inmediato
   c. Debe resecarse todo el tejido cicatricial de los músculos dañados
   d. Deben separarse claramente el esfínter interno y externo

4. ¿Cuál de los siguientes es uno de los posibles mecanismos de acción de la radiofrecuencia anal o procedimiento SECCA® en la incontinencia fecal?
   a. Elimina el reflejo recto anal inhibitorio
   b. Acelera el tránsito intestinal
   c. Aumenta la laxitud de los tejidos
   d. Reduce el volumen de distensibilidad rectal

Pancreatitis autoinmune: un reto diagnóstico

Dr. Mario Peláez-Luna

División de Investigación- Facultad de Medicina- UNAM
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

PUNTOS CLAVE

- Existen dos tipos de enfermedades pancreáticas o pancreatitis que responden a esteroides.
- Se sugiere emplear el término pancreatitis autoinmune (PAI) sólo para referirse a la PAI tipo 1.
- La PAI tipo 2 se sugiere nombrarla pancreatitis crónica idiopática ducto céntrica.
- Existe un consenso internacional de criterios diagnósticos para estas pancreatitis con adecuada precisión diagnóstica.
- La administración de esteroides no debe sustituir la búsqueda exhaustiva de cáncer pancreático.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una forma de pancreatitis crónica (PC), con características clínicas, histológicas y morfológicas únicas cuya frecuencia se ha incrementado significativamente en todo el mundo, incluyendo México (1, 2, 3).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Existen dos tipos de PAI, conocidos como PAI tipo 1 y tipo 2. Aun cuando comparten ciertas características como la respuesta al tratamiento con esteroides, existe evidencia que sugiere que se trata de dos enfermedades diferentes. Se ha propuesto que ambas se incluyan en una categoría denominada "pancreatitis con respuesta a esteroides" y que el término PAI se utilice para referirse a la PAI tipo 1 o pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria (LPSP), pues ésta corresponde a los primeros casos descritos y a la mayoría de la información disponible. Se sugiere que para referirse a la PAI tipo 2 se utilice el término pancreatitis crónica idiopática ducto céntrica (IDCP, por sus siglas en inglés), la cual histológicamente presenta lesiones granulocíticas epiteliales (GEL).

Ambas entidades frecuentemente se presentan como un crecimiento focal o generalizado del páncreas que suele asociarse a ictericia obstructiva y en ocasiones a dolor abdominal y baja de peso, por lo que pueden confundirse con cáncer de páncreas (CaP) (4, 5).

El diagnóstico se establece mediante la combinación de hallazgos clínicos, imagenológicos, serológicos, histopatológicos y la respuesta al tratamiento con esteroides. Existen diversos criterios diagnósticos y terapéuticos publicados por sociedades americanas, europeas y asiáticas y los más utilizados son aquellos sugeridos por la Asociación Internacional de Páncreas, conocidos como los criterios diagnósticos del consenso internacional (ICDC), que sugiere la utilización de 5 características específicas (6).

Pancreatitis autoinmune o Pancreatitis asociada a IgG4 (antes PAI tipo 1). La afección pancreática observada en la PAI se ha identificado como parte de una enfermedad fibroinflamatoria sistémica asociada a IgG4. Esta enfermedad puede afectar glándulas salivales, conductos biliares, riñón, retroperitoneo, ganglios linfáticos y pulmón, y al mismo tiempo se asocia con frecuencia a otras enfermedades autoinmunes.

Se desconoce el mecanismo por el cual se desarrolla esta reacción contra el tejido pancreático. Se caracteriza por la intensa infiltración de linfocitos y células plasmáticas con predominio de respuesta inflamatoria tipo Th1, autoanticuerpos contra antígenos como la anhidrasa carbónica tipo II y lactoferrina, y niveles elevados de IgG4 en el plasma y

tejidos. Existe también mayor expresión de algunos antígenos HLA.

La PAI suele presentarse durante la séptima década de la vida, con preferencia por el sexo masculino con una relación estimada de 3:1. En más de 50% de los casos se observa involucro extrapancreático, siendo el sitio más frecuente la vía biliar (colangitis autoinmune asociada a IgG4) y con menor frecuencia fibrosis retroperitoneal, lesiones renales y pulmonares, entre otros. Entre 5 a 10% de los casos puede cursar con episodios de pancreatitis aguda.

Histológicamente, se caracteriza por la presencia de un infiltrado denso periductal de células plasmáticas, fibrosis estoriforme, venulitis y la presencia de más de 10 células plasmáticas positivas para IgG4 por campo fuerte.

Imagenológicamente, la presencia de un páncreas difusamente agrandado asociado a un anillo periférico que asemeja una cápsula y pérdida de la lobularidad del parénquima, tienen una especificidad mayor al 95% (7).

Otras características asociadas incluyen un retardo en la captación de medio de contraste, hiperintensidad de las paredes del conducto colédoco, estenosis largas del conducto pancreático principal (mayores de 1/3 de la longitud del conducto pancrático) sin dilatación, así como paredes hiperecogénicas de éste observadas durante un examen endosonográfico pueden sugerir el diagnóstico (8,9).

Serológicamente, el diagnóstico puede sospecharse mediante determinación de niveles de IgG4. Niveles 2 veces por arriba de lo normal tienen una especificidad diagnóstica para PAI mayores de 95% (10).

Aún cuando la histología pancreática se considera el "estándar de oro", en la PAI no suele ser indispensable, pues la presencia de alteraciones "típicas" en imagen asociado a evidencia colateral como niveles elevados de IgG4 e involucro a otros órganos (por imagen o histológico) sugieren fuertemente el diagnóstico. Cuando la evidencia colateral no es típica o suficientemente convincente se debe realizar un abordaje diagnóstico con el objetivo de descartar la presencia de malignidad, el cual debe o suele incluir la toma de biopsia pancreática preferentemente guiada por ultrasonido endoscópico.

El diagnóstico de PAI se confirma con la respuesta al tratamiento con esteroides (definido como mejoría radiológica evidente, dos semanas después de su inicio). Sin embargo, si esto no ocurre, deben considerarse otros diagnósticos.

Pancreatitis Crónica Idiopática Ducto Céntrica (IDCP; antes PAI tipo 2). A diferencia de la PAI, la IDCP no está relacionada a elevaciones séricas ni infiltración tisular por IgG4 (éstas ocurren sólo en 25% de los casos). Se presenta entre la cuarta y quinta décadas de la vida y afecta a hombres y mujeres por igual.

El porcentaje de pacientes que pueden presentarse con episodios de pancreatitis aguda es mayor (hasta 50%). No suele existir involucro a otros órganos, sin embargo, hasta 25% de los afectados por IDCP presenta enfermedad inflamatoria intestinal, la cual se observa en menos de 5% de los casos con PAI. Otra diferencia es que, después del tratamiento con esteroides, menos de 10% de los casos con IDCP tendrán recurrencia, mientras que éstas ocurren en 35 a 60% de los casos con pancreatitis autoinmune.

Histológicamente, la característica primordial de la IDCP es la presencia de lesiones granulocíticas y un infiltrado por neutrófilos intraluminales e intraepiteliales que afecta principalmente ductos medianos y pequeños, los cuales son obliterados; la cantidad de células plasmáticas positivas para IgG4 es menor a 10 células por campo fuerte o frecuentemente nula.

La falta de evidencia clínica colateral que sugiera IDCP (no afección extrapancreática, niveles séricos de IgG4 normales) dificulta su diagnóstico, por lo que la histología suele ser mandatoria o necesaria para confirmarlo (11,12). Lamentablemente, las biopsias por aspiración guiada por ultrasonido endoscópico (considerada el método ideal para adquirir tejido pancreático) no proporciona material útil para el diagnóstico de estas enfermedades y tienen un rendimiento diagnóstico bajo (13). Esto debido a que se requiere de tejido que conserve la arquitectura del parénquima para poder evaluar adecuadamente todas las características antes mencionadas, lo cual no es posible con el material obtenido mediante aspiración con las agujas disponibles en la actualidad (14). El desarrollo y aparición de agujas nuevas que obtienen material en sacabocado o incluso de manera similar a agujas tru cut es prometedor (15).

Similar a la estrategia en PAI, para llegar al diagnóstico de IDCP se deben revisar las alteraciones del parénquima pancreático por imagen (tomografía computada, resonancia magnética, ultrasonido endoscópico), así como la evidencia colateral que sugiera el diagnóstico. Ante incertidumbre diagnóstica se debe evaluar la masa o crecimiento pancreático como una neoplasia maligna y sólo hasta que esta última opción se descarte satisfactoriamente, podrá considerarse dar tratamiento con esteroides.

TRATAMIENTO

Una vez con el diagnóstico confirmado o con una sospecha elevada basada en los criterios internacio-

nales y/o cuando la posibilidad de neoplasia maligna haya sido descartada de manera adecuada, se puede iniciar el tratamiento definitivo o de prueba con esteroides (16,17,18).

Existen diversos esquemas de tratamiento, aunque el más utilizado consiste en administrar 40 mg de prednisona oral durante 4 semanas y después iniciar un descenso rápido hasta completar un total de 12 semanas. Se debe evaluar la respuesta al tratamiento con una nueva imagen entre 2 a 4 semanas de haberse iniciado el esteroide.

Se recomienda que la imagen sea la misma con la que se evaluó y comenzó el tratamiento.

Otros esquemas consideran diferentes presentaciones y dosis de esteroides. En los casos de recurrencia, recrudecencia o dependencia de esteroides se pueden utilizar inmunomoduladores e incluso fármacos como rituximab.

Consideraciones finales

Uno de los errores más comunes del médico al emplear los criterios diagnósticos es utilizar cada uno de sus componentes en forma individual y no en conjunto. Aun cuando cada uno de los componentes han demostrado tener sensibilidad y especificidad diagnóstica aceptables, no deben utilizarse de manera aislada (19,20,21).

Basar el diagnóstico solamente en niveles de IgG4 tampoco es recomendable, pues hasta 15% de sujetos con PAI pueden tener niveles normales de esta subclase de inmunoglobulinas y hasta 10% de CaP pueden cursar con niveles elevados de éstas (22,23,24).

El conocimiento detallado de ambas enfermedades (tanto sus similitudes como diferencias), además del uso de los criterios diagnósticos en su totalidad y no en forma individualizada, incrementan la precisión diagnóstica.

No es infrecuente que los clínicos, en un intento por diagnosticar PAI o IDCP, administren esteroides a pacientes con masas pancreáticas que resultan ser cáncer.

La administración de esteroides no debe sustituir la búsqueda exhaustiva de CaP y sólo si ésta es negativa se podrá considerar la prueba terapéutica de esteroides teniendo en mente también que se cuente con un método adecuado de evaluar los resultados.

Aquellos casos indeterminados, es decir, en quienes los hallazgos clínicos, serológicos e imagenológicos no permitan establecer un diagnóstico diferencial confiable, se debe evaluar y manejar al paciente como si tuviera cáncer pancreático.

REFERENCIAS

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis 1961;6:688-698.
2. De Lascurain Morhar RE, Pérez Páez I, Kimura Fujikamo Y et al. Pancreatitis autoinmune: Informe de un caso. Rev Gastroenterol Mex 2010;75:79-83.
3. Sugumar A, Smyrk TC, Takahashi N et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) are distinct clinical forms of autoimmune pancreatitis (AIP). Pancreas 2008;37:497.
4. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US Center. Am J Gastroenterol 2009;104:2295-2306.
5. Sahani DV, Kalva SP, Farrel J et al. Autoimmune pancreatitis: Imaging features. Radiology 2004; 233:345-352.
6. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas 2011;40:352-8.
7. Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T et al. Utility of endoscopic retrograde pancreatogram (ERP) to diagnose autoimmune pancreatitis (AIP): An international, double blind, randomized, multicenter study. Gastrointest Endosc 2009;69:AB 124.
8. Gardenr TB, Levy MJ, Takahashi N et al. Misdiagnosis of autoimmune pancreatitis: A caution to clinicians. Am J Gastroenterol 2009;104:1620-1623.
9. Kamisawa T, Imai M, Yui Chen P et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Pancreas 2008;37:e62-e67.
10. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H et al. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. Am J Gastroenterol 2003;98:2694-9.

11. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a Nationwide Surrey in 2002. J Gastroenterol 2007;42 (Suppl 18): 6-8.
12. Imai K, Matsubayashi H, Fukutomi A et al. Endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy using 22-gauge needle in diagnosis of autoimmune pancreatitis. Dig Liv Dis 2011;43:869-874.
13. Kanno A, Ishida K, Hamada S et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria. GIE 2012;76:594-602.
14. Kerdsirichairat T, Saini SD, Chamberlain PR, Prabhu A. Autoimmune pancreatitis diagnosed with core biopsy obtained from a novel fork tip EUS needle. ACG Case Rep J 2017;4:e7.
15. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1010-1016.
16. Otsuki M, Cheng JB, Okazaki K et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis; consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. J Gastroenterol 2008;43:403-408.
17. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: Introducing the Mayo Clinic´s HISORt criteria. J Gastroenterol 2007; 42 (suppl 18): 39-41.
18. Bang SJ, Kim MH, Kim do H et al. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? Pancreas 2008;36:84-89.
19. Sepehr A, Mino-Kenudson M, Ogawa F et al. IgG4+ to IgG+ plasma cells ratio of ampulla can help differentiate autoimmune pancreatitis from other “mass forming” pancreatic lesions. Am J Surg Pathol 2008;32:1170-1779.
20. Hirano K, Fukushima N, Tada M et al. Diagnostic utility of biopsy specimens for autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2009;44:765-773.
21. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2007;102:1646-1653.
22. Raina A, Krasinskas AM, Greer JB et al. Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer: Elevations not associated with autoimmune pancreatitis. Arch Pathol Lab Med 2008;132:48-53.
23. Morselli-Labate AM, Pezzilli R. Usefulness of serum IgG4 in the diagnosis and follow up of autoimmune pancreatitis: A systemic literature review and metaanalysis. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:15-36.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿En cuál de las pancreatitis con respuesta a esteroides, la enfermedad inflamatoria intestinal es más frecuente?
   a. Pancreatitis autoinmune
   b. Pancreatitis crónica idiopática ducto céntrica
   c. Ambas
   d. En ninguna

2. ¿En cuál de las pancreatitis con respuesta a esteroides, existe frecuentemente elevación sérica e infiltración tisular por IgG4?
   a. Pancreatitis autoinmune
   b. Pancreatitis crónica idiopática ducto céntrica
   c. Ambas
   d. En ninguna

3. ¿Son las biopsias por aspiración el mejor método para obtener tejido y diagnosticar las pancreatitis con respuesta a esteroides?
   a. Verdadero
   b. Falso

4. ¿En cuál de las pancreatitis con respuesta a esteroides existe frecuentemente involucro a otros órganos?
   a. Pancreatitis autoinmune
   b. Pancreatitis crónica idiopática ducto céntrica
   c. Ambas
   d. En ninguna

La endoscopía como herramienta diagnóstica y terapéutica en la patología pancreática

Dr. Enrique Murcio Pérez

Departamento de Endoscopía Gastrointestinal
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS
Ciudad de México, México

PUNTOS CLAVE

- En el abordaje de las lesiones quística pancreáticas es fundamental la identificación oportuna de lesiones premalignas. El ultrasonido endoscópico (USE) tiene un papel preponderante en dicho escenario.
- La obtención de tejido por punción guiada por USE es la técnica preferida para lesiones sólidas pancreáticas.
- El USE es el método de elección para el diagnóstico de pancreatitis crónica temprana.
- El drenaje endoscópico transmural de las colecciones post pancreatitis guiado por USE es altamente efectivo, se asocia a menor costo y menos días de estancia intrahospitalaria.
- La terapia endoscópica es el tratamiento inicial apropiado para la mayoría de las complicaciones obstructivas de la pancreatitis crónica.

APLICACIONES DIAGNÓSTICAS

Lesiones quísticas de páncreas. Su prevalencia es de alrededor de 3% en pacientes adultos asintomáticos (1). Se ha incrementado su frecuencia debido al uso cotidiano de estudios de imagen como la tomografía y la resonancia magnética. Hasta 10% de los adultos mayores de 70 años tiene un quiste pancreático (2). Los programas de vigilancia y evaluación diagnóstica se justifican debido a que los quistes pancreáticos pueden ser benignos, premalignos o malignos. Aquellos considerados premalignos son los de tipo mucinoso: neoplasia quística mucinosa, neoplasia mucinosa intraductal de conducto principal (IPMN-CP), neoplasia mucinosa intraductal de rama secundaria (IPMN-RS) o neoplasia mucinosa intraductal mixta (IPMN-M). Se estima que el riesgo de malignidad se incrementa de acuerdo con el tamaño y la presencia de diferentes características (3). El primer paso en el abordaje de estas lesiones antes de embarcarse en busca de un protocolo diagnóstico o de vigilancia, es que el paciente sea un buen candidato quirúrgico y que entienda los riesgos y beneficios de una estrategia de evaluación-vigilancia (4). Existen actualmente varias guías para su abordaje y manejo; las dos más importantes son las de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) y las del consenso internacional (Fukuoka) (4, 5). La diferencia fundamental entre una y otra es que la AGA tiene un diseño pensado en el abordaje de cualquier lesión quística incidental detectada. Mientras que Fukuoka parte del entendido de que la lesión quística se trata de una lesión mucinosa intaductal. Ambas toman en cuenta diferentes estudios de imagen (tomografía, resonancia, ultrasonido endoscópico). En fechas recientes, se ha evaluado el rendimiento diagnóstico de cada una, existiendo controversia sobre cuál es la más apropiada. Es claro que ninguna es perfecta en predecir malignidad y que ambas pueden no detectar un quiste con lesión maligna. La evidencia sugiere que siguiendo las recomendaciones de la AGA se perdería la detección de pacientes con lesión maligna, mientras que Fukuoka sometería a intervención quirúrgica innecesaria a un porcentaje más alto de pacientes (6).

Es importante dejar claro que las neoplasias quísticas mucinosas, los IPMN-CP, los IPMN-M son indicaciones de resección quirúrgica por su alto riesgo de malignidad. En los IPMN-RS con presencia de estigmas de alto riesgo también se recomienda la resección. Los estigmas de alto riesgo a considerar en IPMN-RS son: ictericia asociada, nódulo mural >5mm o dilatación del conducto pancreático principal mayor de 10mm detectadas por cualquier estudio de imagen (5).

El papel fundamental de la endoscopía se centra en el ultrasonido endoscópico (USE). La AGA recomienda

USE con punción/aspiración con aguja fina (PAAF) si el quiste tiene al menos dos características de alto riesgo como: tamaño >3cm, dilatación del conducto pancreático principal o la presencia de componente sólido (4). Fukuoka considera pertinente realización de USE ante un hallazgo "preocupante", que incluye cualquiera de los siguientes escenarios: pancreatitis, tamaño >3cm, pared gruesa, nódulo mural <5mm, conducto pancreático principal 5-9mm, cambio en tamaño (>5mm en 2 años), linfadenopatías, aumento en los niveles CA 19-9 en sangre (5). (Figura 1)

Figura 1. Indicaciones de Ultrasonido Endoscópico en el estudio de lesiones quísticas pancreáticas

Cualquier lesión quística con dos de los siguientes:	a) Tamaño >3cm d) Dilatación del conducto pancreático principal c) Componente sólido asociado
Lesión quística que comunica con el conducto pancreático asociado a cualquiera de los siguientes:	1. Pancreatitis 2. Tamaño >3cm 3. Pared gruesa 4. Nódulo mural <5mm 5. Conducto pancreático principal 5-9 mm 6. Cambio en tamaño (<5mm en 2 años) 7. Adenopatías 8. Elevación niveles CA 19-9 en sangre

El USE tiene la posibilidad de análisis del contenido del quiste mediante punción con aguja fina. Los practicados de forma rutinaria son el citoquímico y el citológico. En el citoquímico del líquido del quiste se contempla medición de antígeno carcinoembrionario (ACE) y amilasa. En caso de obtener escaso líquido debe darse prioridad a la determinación de ACE. Un valor de ACE >192ng/ml tiene una sensibilidad de 73% y especificidad de 84% para quistes mucinosos (7). Mientras que un valor <5ng/mL tiene una sensibilidad de 50% con especificidad 95% para quiste seroso, pseudoquiste o neuroendocrino con degeneración quística. Por otro lado, si la amilasa es <250 U/ excluye pseudoquiste (8). Si la amilasa y el ACE se encuentran aumentados sugiere tumor mucinoso intraductal. Si la amilasa es normal y el ACE se encuentra aumentado se trata de una neoplasia mucinosa no comunicada al conducto pancreático. Es importante mencionar que los niveles del ACE no correlacionan con el riesgo de displasia o carcinoma (9). Asimismo, es necesario tomar en cuenta que los valores intermedios no son diagnósticos. Debido a lo anterior, en afán de incrementar el rendimiento diagnóstico del análisis del líquido, se ha intentado la medición de diferentes biomarcadores, dentro de los cuales KRAS y GNAS son los más prometedores. La mutación de cualquiera de ellos se ha encontrado en 95% de los pacientes con neoplasia quística mucinosa intraductal (IPMN) (10). Sin embargo, aún no se cuenta con estudios de validación para llevar a cabo su medición de forma rutinaria. La citología del líquido tiene baja sensibilidad (<50%), pero se puede incrementar 29% si se obtiene de la pared del quiste colapsado después de la aspiración (11). Una de las nuevas herramientas diagnósticas es el desarrollo de una pinza de biopsias que puede ser introducida por el interior de una aguja de punción para USE calibre 19G. La ventaja que ofrece es que permite la toma de tejido directo de la pared del quiste y de lesiones sólidas en su interior (12).

Pancreatitis crónica. Las pruebas diagnósticas directas de la función pancreática mediante la medición de secreción de bicarbonato/enzimas pancreáticas son invasivas, laboriosas e imprácticas. Por otro lado, las pruebas indirectas tienen menor sensibilidad y especificidad que las pruebas directas y muchas de ellas sólo detectan etapas avanzadas de la enfermedad (13). Se ha investigado el papel de otras herramientas que permitan el diagnóstico "temprano" de la enfermedad. En ese sentido, el USE ha mostrado utilidad y correlación con pruebas funcionales directas y también con los cambios histológicos relacionados a la pacreatitis crónica (PC) (14, 15).

El USE permite evaluar la glándula pancreática en su totalidad y detecta alteraciones parenquimatosas y ductales. Los estudios iniciales buscaron la correlación entre las pruebas funcionales directas (recolección de jugo pancreático) con hallazgos de CPRE y USE encontrando que la sensibilidad para el

diagnóstico de PC fue superior para USE (50 y 86%, respectivamente p<0.05) (14).

De forma similar, se ha determinado que existe correlación entre el número de alteraciones estructurales detectadas por USE y las alteraciones histopatológicas del páncreas en pacientes con PC. Basado en los resultados de dicho estudio, se determinó que la presencia de 4 o más alteraciones endosonográficas tiene una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de 90.5%, 85.7% y 88.1%, respectivamente (15). Se han descrito alteraciones parenquimatosas y ductales (figura 2). En un intento de estandarizar dichas alteraciones, se realizó un consenso que estableció los criterios de Rosemont. Dicha clasificación resulta difícil y poco práctico de aplicar por la subdivisión en criterios mayores y menores, así como la necesidad de combinación de diferentes resultados para establecer el diagnóstico de PC (16). Algunos estudios han comparado la precisión y correlacion interobservador entre los criterios tradicionales y los criterios de Rosemont sin encontrar diferencia en la precisión o concordancia interobservador (PC use Rosemont vs. convencional) (17). Con base en lo anterior, el autor recomienda utilizar los criterios tradicionales en la práctica cotidiana.

Figura 2. Alteraciones endosonográficas asociadas a Pancreatitis Crónica

Alteraciones parenquimatosas:	Puntos hiperecoicos Líneas hiperecoicas Lobularidad Quistes Calcificaciones
Alteraciones ductales:	Dilatación del conducto pancreático principal Trayecto irregular del conducto pancreático Dilatación de ramas secundarias Litos dentro del conducto pancreático Márgenes hiperecoicos del conducto pancreático

Hay que tener en consideración las limitantes del USE, entre las que está su poca disponibilidad en nuestro país, así como ser un estudio operador dependiente. Sin embargo, puede ser muy útil en la toma de decisiones clínicas. Un resultado negativo (≤2 alteraciones endosonográficas) excluye la enfermedad, mientras que la presencia de ≥5 alteraciones endosonográficas es consistente con la presencia de PC. Las puntuaciones intermedias (3 o 4 puntos) son indeterminadas para PC y se recomienda utilizar otras herramientas para confirmar o descartar pancreatitis crónica.

Pancreatitis aguda biliar. Diferentes consensos consideran que un aumento mayor de 3 veces el límite superior normal en el contexto de pancreatitis aguda tiene un valor predictivo positivo de 95% para origen biliar, es decir, asociado a coledocolitiasis (18).

En caso de pancreatitis biliar, la CPRE se considera un estudio pertinente con fin terapéutico cuando existen predictores clínicos de alto riesgo de persistencia de coledocolitiasis, lo cual ocurre en cualquiera de los siguientes 4 escenarios: *a)* visualización de lito en colédoco por cualquier método de imagen, *b)* bilirrubina total >4mg/dL, *c)* bilirrubina sérica 1.8-4mg/dL asociado a dilatación de la vía biliar, o *d)* colangitis. Sin embargo, si un paciente con pancreatitis aguda biliar no cumple ninguno de los criterios previamente descritos, el solo hecho de haber tenido pancreatitis lo coloca en riesgo intermedio de coledocolitiasis, lo cual obliga a realizar estudios de imagen para confirmar o descartar la posibilidad de coledocolitiasis (19). Actualmente, el mejor estudio de imagen para la detección o exclusión de litos en colédoco es el USE, con sensibilidad de 91% y especificidad de 98%, situación que es particularmente superior que, incluso, la colangioresonancia magnética en el escenario de litos en colédoco <6mm (20, 21, 22).

Pancreatitis aguda recurrente idiopática. A pesar de que no existe una definición única, se entiende como pancreatitis aguda recurrente idiopática (PAR) cuando no se encuentra etiología de la pancreatitis a pesar de estudios de laboratorio (que incluyan lípidos y calcio) y estudios de imagen (ultrasonido abdominal percutáneo y/o tomografía de abdomen). Dicha situación ocurre en 10 a 30% de los casos (23).

El USE permite identificar la causa de la PAR en 68 a 77% de los pacientes con PAR. Los diagnósticos más frecuentes detectados son pancreatitis crónica,

microlitiasis, neoplasias pancreáticas quísticas o sólidas y páncreas divisum (24, 25).

Lesiones sólidas pancreáticas. La biopsia por punción con aguja fina (PAAF) guiada por USE es la principal técnica utilizada para obtención de tejido en las lesiones sólidas del páncreas logrando obtener tejido adecuado para la evaluación histopatológica de 67 a 86.5% de los casos (26). La PAAF permite obtener tejido para citología e histología. La combinación de ambas técnicas (citología + histología) incrementa significativamente la sensibilidad para la detección de neoplasias malignas (82.9 vs. 68% sólo citología vs. 60% sólo histología p<0.05) (27). El uso de agujas con sistema trucut permite la obtención de pequeños bloques de tejido que conservan su arquitectura y pueden ser utilizados para realización de inmunohistoquímica, lo cual es de gran ayuda en el caso de sospecha de lesión sólida pancreática asociada a pancreatitis autoinmune mostrando sensibilidad de 68% en comparación con 9% cuando se realiza con aguja convencional (28). Además de la obtención de tejido pancreático, el USE ha mostrado mejorar la precisión diagnóstica para la invasión arterial en la evaluación vascular del adenocarcinoma de páncreas en comparación con la tomografía, logrando un cambio en el diagnóstico inicial obtenido por otros métodos de imagen en 14.8% de los casos (29).

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Drenaje de colecciones post pancreatitis

Definiciones. El primer paso en el abordaje de las colecciones asociadas a pancreatitis aguda es el conocimiento de su adecuada nomenclatura. La última revisión de la clasificación de Atlanta divide a las colecciones post pancreatitis basado en la ausencia o presencia de necrosis. Se denomina pseudoquiste a la colección, consecuencia de pancreatitis intersticial edematosa, cuyo contenido es líquido homogéneo sin necrosis y que presenta una pared bien definida. Las colecciones que ocurren asociadas a pancreatitis con necrosis de contenido heterogéneo no líquido, con diversos grados de loculación y pared bien definida se denomina necrosis encapsulada. El desarrollo de pared en ambos casos ocurre habitualmente después de 4 semanas del evento índice de pancreatitis (30).

Indicaciones de tratamiento. Las indicaciones de drenaje para cualquier tipo de colección asociada a pancreatitis es exclusivamente que ocasione síntomas al paciente (dolor, infección, obstrucción biliar, obstrucción digestiva, falla orgánica múltiple persistente). El tamaño por sí mismo no se considera un criterio de drenaje. Un estudio prospectivo observacional mostró que sólo 10% de los pseudoquistes y 21% de las necrosis encapsuladas requirieron intervención, lo cual resalta la importancia de tratar sólo aquellas colecciones con pared que sean sintomáticas (31, 32).

Pseudoquiste. La forma inicial de drenaje endoscópico transmural de pseudoquiste fue por endoscopía convencional, así como por vía transpapilar mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (33, 34). El advenimiento del USE agregó ventajas como la posibilidad de delimitar apropiadamente la lesión e identificar las estructuras vasculares periféricas haciendo un estudio más efectivo, particularmente en casos donde la compresión digestiva del pseudoquiste no era evidente (35).

Un estudio fundamental en el campo es el ensayo clínico realizado por Varadarajulu y cols., en dicho estudio demostraron superioridad del drenaje transmural guiado por USE comparado con la cirugía, que era el método tradicional de tratamiento. El éxito clínico, técnico y las complicaciones de ambas estrategias fueron similares. Sin embargo, hubo menor costo y menos días de estancia hospitalaria para los pacientes con drenaje transmural guiado por USE (36). Un estudio realizado en México muestra consistencia con dichos desenlaces (37). Con base en la evidencia mostrada, el drenaje transmural guiado por USE se considera el tratamiento de primera elección del pseudoquiste sintomático.

Dentro de las consideraciones técnicas necesarias para el intento de drenaje transmural endoscópico están la presencia de pared bien definida, así como una distancia de 1 cm entre la colección y la pared digestiva. A pesar de existir pequeñas variaciones, el drenaje transmural guiado por USE tiene 3 pasos fundamentales, a saber: acceso a la colección, creación de la fístula y drenaje con colocación de prótesis.

En el acceso a la colección y creación de la fístula, la técnica tradicional utiliza el apoyo de fluoroscopía. Sin embargo, el uso de fluoroscopía no parece ser un requisito indispensable. Un estudio reciente comparó el éxito técnico, clínico y las complicaciones en drenajes transmurales guiados por USE con y sin apoyo fluoroscópico, sin encontrar diferencia. Incluso el tiempo de procedimiento fue significativamente menor en el drenaje por USE sin apoyo fluoroscópico (45 vs. 37 min p= 0.03) (38).

En el drenaje, una de las controversias actuales es el tipo de prótesis a emplear (plásticas vs. metálicas). En el caso particular de los pseudoquistes, un metaanálisis reciente no mostró superioridad

de algún tipo de prótesis (39). Sin embargo, una cohorte retrospectiva mostró que las prótesis plásticas se asocian a mayor riesgo de efectos adversos (oclusión, infección, migración) en comparación con las prótesis metálicas (OR 2.9 IC 95% 1.4-6.3) (40). Existen por lo contrario estudios que muestran que la tasa de efectos adversos, particularmente hemorragia, ocurre con mayor frecuencia con el uso de prótesis metálicas, particularmente con aquellas con sistema de aposicionamiento o biflanqueadas (41, 42). Hasta el día de hoy, no existe un estudio diseñado para responder adecuadamente la pregunta acerca de cuál es el mejor tipo de prótesis a emplear. Es preferencia particular del autor el uso de prótesis plásticas para el drenaje de pseudoquistes debido a su baja necesidad de reintervención, menor costo y mayor disponibilidad.

En relación con el seguimiento de los pacientes posterior a un drenaje guiado por USE, una de las definiciones más apropiadas para el éxito clínico es la desaparición o disminución del tamaño de la colección a <2cm después de 8 semanas (36).

En caso de éxito clínico, el paso siguiente es evaluar la pertinencia del retiro de las prótesis transmurales. Tras el retiro de las prótesis, la tasa de recurrencia a 1 año es variable entre 0 y 38% (43, 44). Dicha variabilidad es explicada por el daño al conducto pancreático, el cual ocurre más frecuentemente en los pacientes con pancreatitis grave (45). Por ello es fundamental la evaluación de la integridad del conducto pancreático antes del retiro de las prótesis transdigestivas. El estudio diagnóstico recomendado para evaluar la integridad del conducto pancreático es la colangio-pancreatoresonancia magnética con secretina intravenosa. En México no se cuenta con secretina intravenosa, por lo que la alternativa es realizar colangiopancreatoresonancia convencional.

En caso de que el conducto pancreático se aprecie íntegro, las prótesis transdigestivas son retiradas. Si en la CPRM hay sospecha de conducto pancreático estenótico, roto o desconectado, no se deben retirar las prótesis transdigestivas y debe intentarse un abordaje del conducto pancreático principal por CPRE con la intención de tener certeza diagnóstica y ofrecer el tratamiento apropiado.

Necrosis encapsulada. Los buenos resultados observados en el manejo de pseudoquistes, asociado a la facilidad del acceso trans-digestivo al retroperitoneo por medio de USE, han puesto a la endoscopía dentro del arsenal de herramientas efectivas para el tratamiento de la necrosis encapsulada (NE). Actualmente, existe una tendencia mundial en optar por realizar procedimientos de mínima invasión que inician con el drenaje y avanzan en caso de respuesta clínica inadecuada a necrosectomía en un proceso conocido como "abordaje escalonado ascendente" (46, 47, 48). En esa secuencia recomendada, el USE puede cumplir ambas funciones (drenaje y necrosectomía).

Diferentes estudios clínicos han mostrado que el tratamiento de NE es seguro y efectivo. La respuesta inflamatoria sistémica, el desarrollo de falla orgánica, así como la tasa de fístula pancreática son menores cuando se compara el DE vs. la cirugía mínimamente invasiva (49). Los costos y la estancia hospitalaria son menores con el tratamiento endoscópico de la NE incluso en comparación con cirugía mínimamente invasiva (50).

De forma similar a lo descrito previamente en el tratamiento del pseudoquiste, el drenaje de colecciones necróticas encapsuladas implica la creación de una comunicación entre la luz digestiva (gástrica o duodenal) y la colección necrótica. El requisito de cercanía de la colección con la pared digestiva (<1cm), así como la presencia de una pared bien definida son similares a los descritos para el pseudoquiste. El objetivo inicial es la creación de una comunicación entre la luz digestiva y la colección con colocación de prótesis transmurales digestivas. Una diferencia puntual en el procedimiento de drenaje para NE es la colocación adicional de un catéter naso-colección que permita la irrigación continua de la cavidad, pues esto incrementa el éxito y disminuye la tasa de obstrucción de las prótesis (51).

Se considera que existe una adecuada respuesta clínica si después de 72 horas hay mejoría en la función de al menos dos órganos o sistemas (circulatorio, pulmonar o renal) o mejoría en dos de tres parámetros de inflamación/infección (proteína C reactiva, leucocitosis, fiebre). Si no hay adecuada respuesta clínica, se recomienda la realización de necrosectomía endoscópica utilizando el mismo orificio de entrada creado durante el drenaje inicial, pero ampliando su diámetro para introducir un endoscopio de visión frontal dentro de la cavidad retroperitoneal y realizar necrosectomía directa. Al término del procedimiento son colocadas nuevamente prótesis transmurales digestivas, así como un catéter naso-colección para irrigación continua de la cavidad. La respuesta clínica determinará el número de procedimientos necesarios para la resolución de la colección (49).

De forma similar a lo descrito en el pseudoquiste, antes de considerar el retiro de las prótesis es recomendable la evaluación de la integridad del conduc-

to pancreático principal por un estudio no invasivo como colangiopancreatoresonancia. La intervención por CPRE se encuentra justificada en caso de mostrar alguna anormalidad del conducto.

Las controversias relacionadas con el tipo de prótesis a emplear para el drenaje digestivo transmural son similares a lo descrito para el pseudoquiste, por lo que no existe un consenso para recomendar/desaconsejar el uso de prótesis plásticas o metálicas. A pesar de que existen estudios que favorecen el uso de stens metálicos (41), la evidencia es habitualmente de tipo retrospectiva. Recientemente, un estudio clínico aleatorizado comparó el drenaje de colecciones post pancreatitis mediante el uso de prótesis plásticas o prótesis metálicas de aposicionamiento luminal (LAMS). Dicho estudio tuvo que ser modificado debido a que un análisis interino mostró una tasa de efectos adversos mayor a la esperada (hemorragia en 50% de los casos del grupo LAMS) (42).

OBSTRUCCIÓN DEL CONDUCTO PANCREÁTICO

Las dos principales causas de obstrucción en PC son estenosis, litos intraductales o una combinación de los dos. El síntoma principal es el dolor y la terapia endoscópica es segura y eficaz en determinados escenarios (52).

LITIASIS PANCREÁTICA INTRADUCTAL

Existen diferentes formas de tratamiento y clasificación. En general, el éxito endoscópico es menor debido a que usualmente los litos pancreáticos son duros debido a su composición primordial de carbonato de calcio (53). Además, como se mencionó anteriormente, suelen estar asociados a zonas de estenosis, lo cual favorece su impactación. Un punto fundamental es la adecuada selección de la opción de tratamiento más apropiada para los diferentes escenarios de los pacientes.

La factibilidad y éxito del tratamiento endoscópico se basa en la localización y tamaño de los litos. Se considera que pueden ser tratados endoscópicamente de primera intención aquellos de localización en la porción cefálica o en el cuello del conducto pancreático principal y cuyo tamaño sea <5mm (54). La litotricia mecánica intraductal fuera de las recomendaciones descritas se asocia con muy baja tasa de éxito (9%) y mayores tasas de complicaciones (55).

Los litos que se encuentran en las porciones fuera de la cabeza del páncreas o cuyo tamaño es >5mm deben ser manejados de forma inicial con litotricia extracorpórea con o sin pancreatografía endoscópica complementaria. El objetivo de la terapia extracorpórea es la ruptura del cálculo en fragmentos <3mm (56).

Los litos fragmentados se movilizan fuera del conducto de forma espontánea en más de 80% de los casos con el uso adyuvante de secretina, ya que ocurre mejor fragmentación al estimular la secreción de jugo pancreático creando una mayor interfase líquida para la transmisión de las ondas de choque y favoreciendo el vaciamiento de los fragmentos (57). Infortunadamente, en nuestro país no se cuenta con secretina y existen pocos centros donde se cuente con programas bien establecidos de litotricia extracorpórea.

Dentro de los avances endoscópicos, el advenimiento de la visión intraductal del conducto pancreático ha abierto la posibilidad de aplicar terapia endoscópica intraductal láser o electrohidraúlica. Aunque la tasa de éxito ha mostrado ser alta (~70%), la evidencia se limita a series de casos o estudios retrospectivos de un solo centro (58). Actualmente, se consideran como terapias de segunda línea en caso de fracaso de la terapia convencional (litotricia extracorpórea con o sin CPRE).

ESTENOSIS DEL CONDUCTO PANCREÁTICO

El tratamiento de primera elección es endoscópico mediante la colocación de *stent* plástico en el conducto pancreático principal. Lo anterior logra alivio de la obstrucción en 90% de los pacientes con disminución del dolor en más de 60% (59). Se recomienda que de forma inicial se utilice sólo un *stent*. El diámetro ideal del *stent* debe ser 10 Fr. Los estudios que han comparado diferencias entre aquellos de 8.5 vs. 10 Fr, muestran que los *stents* 8.5 Fr tienen mayor riesgo de eventos de dolor abdominal intenso (60).

El tiempo recomendado de permanencia del *stent* es de 1 año con recambios programados cada 3 meses. La respuesta clínica se considera exitosa si al término del año existe un adecuado vaciamiento del contraste del conducto pancreático en 1-2 minutos después de la pancreatografía en los segmentos del conducto post estenosis, asociado al paso con facilidad de un dilatador 6 Fr a través de la estenosis (54). Sin embargo, la respuesta clínica sostenida tras el retiro del *stent* es de 32 a 68% (59, 61, 62). Una alternativa en caso de persistencia de la estenosis es la colocación de múltiples *stents* plásticos en el sitio de la estenosis, similar a lo recomendado en la vía biliar (63). La tasa de complicaciones por la terapia endoscópica en el conducto pancreático es mayor que aquellas descritas en el conducto biliar, siendo la más frecuente el desarrollo de pancreatitis. Otra

alternativa en caso de fracaso inicial a *stent* plástico por 1 año es la colocación de prótesis metálica cubierta autoexpandible. Los estudios muestran que la respuesta clínica (desaparición del dolor) es igual de buena que con *stent* plástico, sin embargo, la tasa de complicaciones, como la migración, es cercana a 10%. Por ello, se recomienda que el uso de prótesis metálicas sea realizado con cautela e idealmente en protocolos de investigación (64, 65, 66).

REFERENCIAS

1. Megibow AJ, Baker ME, Gore RM et al. The incidental pancreatic cyst. Radiol Clin North Am 2011; 49:349-359.
2. de Jong K, Nio CY, Mearadji B et al. Disappointing interobserver agreement among radiologist for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging. Pancreas 2012;41:278-282.
3. Farrel J. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasm: Current status and future directions. Gut Liver 2015;5:571-589.
4. Vege S, Ziring B, Jain R et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. Gastroenterology 2015;148: 819-822.
5. Tanaka M, Férnandez-Del Castillo C, Kamisawa T et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology 2017;17:738-753.
6. Basar O, Brugge W. Pancreatic cyst guidelines: Which one to live by? Gastrointest Endoscopy 2017;85:1032-1033.
7. Brugge WR, Lewandrowski K. LeeLewadrowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterology 2004; 126:1330-1336.
8. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: A pooled analysis. Gastrointest Endoc 2005;62:383-389.
9. Ngamruengphong S, Bartel MJ, Raimondo M. Cyst arcinoembryonic antigen in differentiationg pancreatic cysts: A meta-analysis. Dig Liver Dis 2013;45:920-926.
10. Wu J, Jiao Y, Dal Molin M et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:21188-21193.
11. Hong SK, Loren DE, Rogart JN et al. Targeted cyst Wall puncture and aspiration during EUS-FNA increases the diagnostic yield of premalignant and malignant panreatic cysts. Gastrointest Endosc 2012;75: 775-782.
12. 1O. Basar, O. Yuksel, D. Yang, J et al. The micro-forceps for pancreatic cysts: A game changer? Pancreas 2016;45:1494-1551.
13. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:233-41.
14. Wiersema MF, Hawes RH, Lehman GA et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. Endoscopy 1993;25:555-564.
15. Varadarajulu S, Eltoum I, Tamhane A et al. Histopathologic correlates of non-calcific chronic pancreatitis by EUS: A prospective tissue characterization study. Gastroint Endosc 2007;66:501-509.
16. Catalano MF, Sahai A, Levy M et al. EUS-based criterial for diagnosis of chronic pancreatitis: The Rosemont classification. Gastrointest Endosc 2009;69:1251-1261.
17. Kalmin B, Hoffman B, Hawes R et al. Conventional versus Rosemont endoscopic ultrasound criteria for chronic pancreatitis: Comparing interobserver reliability and interest agreement. Can J Gastroenterol 2011;25:261-264.
18. Wu B, Conwell D. Acute pancreatitis part I: Approach to early management. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:410-416.
19. 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.
20. Zidi SH, Prat F, Le Guen O et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: Prospective comparison with a reference imaging method. Gut 1999;44:118-122.

21. Sugiyama M, Atomi Y, Hachiya J. Magnetic resonance cholangiography using half-fourier acquisition for diagnosing choledocholithiasis. Am J Gastroenterol 1998;93:1886-1890.
22. Boraschi P, Neri E, Braccini G et al. Choledocholithiasis: Diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography – 3 year experience. MRI 1999;17:1245-1253.
23. Al-Haddad M, Wallace MB. Diagnostic approach to patients with acute idiopathic pancreatitis, what should be done? World J Gastroenterol 2008;14:1007-1010.
24. Tandon M, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2001;96:705-709.
25. Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G. Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. Am J Med 2000;109:196-200.
26. Iglesias-Garcia J, Dominguez-Muñoz E, Lozano-Leon A et al. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. World J Gastroenterol 2007;13:289-293.
27. Moller K, Papanikolaou IS, Toermer T et al. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: High yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. Gastrointest Endosc. 2009;70:60-69.
28. Moon SH, Kim MH. Autoimmune Pancreatitis. Role of endoscopy in diagnosis and treatment. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2013;23:839-915.
29. Téllez-Ávila FI, Chávez-Tapida NC, López-Arce G et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: Predictive values for endoscopic ultrasound and computed tomography imaging. Pancreas 2012;41:636-638.
30. Banks P, Bollen T, Dervenis C et al. Classificaction of acute pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-111.
31. Cui ML, Kim KH, Kim HG et al. Incidence, risk factors and clinical course of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis. Dig Dis Sci 2014;59:1055-1062.
32. Sarathi Patra P, Das K, Bhattacharyya A et al. Natural resolution or intervention for fluid collections in acute sever pancreatitis. Br J Sug 2014;101:1721-1728.
33. Sahel J, Basti C, Pellat B et al. Endoscopic cystoduodenostomy of cysts of chronic calcifying pancreatitis: A report of 20 cases. Pancreas 1987;2:447-453.
34. Barthet M, Sahel J, Bodiou-Bertei C et al. Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endos 1995;42:208-213.
35. Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A et al. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). Gastrointest Endosc 2008;68:1102-1111.
36. Varadarajulu S, Young J, Sutton B et al. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. Gastroenterology 2013;145:583-590.
37. Saul A, Ramirez-Luna MA, Chan C et al. EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts offers similar success and complications compared to surgical treatment but with a lower cost. Surg Endosc. 2016;30:1459-1465.
38. Consiglieri C, Gornals J, Busquets J et al. Fluoroscopy-assisted vs. fluroless endoscopic ultrasound-guided transmural drainage of pancreatic fluid collections: A comparative study. Gastroenterol Hepatol. 2018;41:12-21.
39. Navaneethan U. Endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts: Multiple plastic *stents* vs. metal stens: A systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2014;79:AB167-AB8.
40. Sharaiha RZ, DeFilippis EM, Kedia P et al. Metal versus plastic for pancreatic pseudocyst drainage: Clinical outcomes and success. Gastrointest Endosc 2015;82:822-327.
41. Siddiqui A, Kowalski TE, Loren DE et al. Fully covered self-expanding metal *stents* versus lumen-apposing fully covered self-expanding metal *stent* versus plastic *stents* for endoscopic drainage of pancreatic walled-off necrosis: Clinical outcomes and success. Gastrointest Endosc 2017;85:758-765.
42. Bang JY, Hasan M, Navaneethan U et al. Lumen-apposing metal *stents* (LAMS) for pancreatic fluid collection drainage: May not be business as usual. Gut 2017;66:2054-2056.
43. Yang D, Amin S, Gonzalez S et al. Transpapillary drainage has no added benefit on treatment outcomes in patients undergoing EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts: A large multicenter study. Gastrointest Endosc 2016;83:720-729.
44. Arvanitakis M, Delhaye M, Bali MA et al. Pancreatic-fluid collections: A randomized controlled trial regarding *stent* removal after endoscopic transmural drainage. Gastrointest Endosc. 2007;65:609-619.

45. Nealon WH, Butani M, Riall TS et al. A unifying concept: Pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis. J Am Coll Surg. 2009;208:790-799.
46. Tenner S, Baillie J, DeWitt J et al. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013;108:1400-1415.
47. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. Evidence based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013;13:e1-e15.
48. Isaji S, Takada T, Mayumi T et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: Revised concepts and updated points. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015;22:433-445.
49. Bakker O, van Santvoort H, van Brunschot et al. Endoscopic transgastric vs. surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis. A randomized trial. JAMA 2012;37:1053-1061.
50. van Brunschot S, Van Grinsven J, Van Santvoort HC et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: A multicenter randomized trial. Lancet. 2018;391:51-58.
51. Siddiqui AA, Dewitt JM, Strongin A et al. Outcomes of EUS-guided drainage of debris-containing pancreatic pseudocysts by using combined endoprosthesis and a nasocystic drain. Gastrointest Endosc 2013;78:589-595.
52. Rösch T, Daniel S, Scholz M et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: A multicenter study of 1000 patient with long-term follow-up. Endoscopy 2002;34:765-771.
53. Pitchumoni CS, Viswanathan KV, Gee Varghese et al. Ultrastructure and elemental composition of human pancreatic calculi. Pancreas 1987;2:152-158.
54. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A et al. ESGE Guideline for endoscopic treatment of chronic pancreatitis: Endoscopy 2012;44:784-796.
55. Thomas M, Howell DA, Carr-Locke D et al. Mechanical lithotripsy of pancreatic and biliary stones: Complications and available treatment options collected from expert centers. Am J Gastroenterol 2007;102:1896-1902.
56. Tandan M, Reddy DN. Extracorporeal shock wave lithotripsy for pancreatic and large common bile duct stones. World J Gastroenterol 2011;17:4365-4371.
57. Choi EK, McHenry L, Watkins JL et al. Use of intravenous secretin during extracorporeal shock wave lithotripsy to facilitate endoscopic clearance of pancreatic duct stones. Pancreatology 2012;12:272-275.
58. Attwell AR, Patel S, Kahaleh M et al. ERCP with per-oral pancreatoscopy-guided lase lithotripsy for calcific chronic pancreatitis: A multicenter U.S. experience. Gastrointest Endosc 2015;82:311-318.
59. Weber A, Schneider J, Neu B et al. Endoscopic *stent* therapy in patients with chronic pancreatitis: A 5-year follow up study. World J Gastroenterol. 2013;19:715-720.
60. Sauer BG, Gurka MJ, Ellen K et al. Effect of pancreatic duct *stent* diameter on hospitalization in chronic pancreatitis: Does size matter? Pancreas 2009;38:728-731.
61. Cremer M, Deviere J, Delahaye M et al. Stenting in sever chronic pancreatitis: Results in medium-term follow up in seventy six patients. Endoscopy 1991;23:171-176.
62. Binmoeller KF, Jue P, Seifert H et al. Endoscopic *stent* drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: Long-term results. Endoscopy 1995;27:638-644.
63. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in sever chronic pancreatitis: Long-term results. Endoscopy 2006;38:254-259.
64. Park DH, Kim MH, Moon SH et al. Feasibility and safety of placement of a newly designed, fully covered self-expandable metal *stent* for refractory benign pancreatic ductal strictures: Aa pilot study. Gastrointest Endosc 2008; 68: 1182-1189.
65. Sauer B, Talreja J, Ellen K, et a l. Temporary placement of a fully covered self-expandable metal *stent* in the pancreatic duct for management fo symptomatic refractory chronic pancreatitis: preliminary data. Gastrointest Endosc 2008; 68: 1173-1178.
66. Moon SH, Kim MH, Park DH. et al. Modified fully covered self-explandable metal *stents* with antimigration features for benign pancreatic-duct strictures in advanced chronic pancreatitis, with a focus on the safety profile and reducing migration. Gastrointest Endosc 2010; 72: 86-91.

AUTOEVALUACIÓN

1. En el análisis citoquímico del líquido de una neoplasia quística pancreática:
   a. a mayor elevación de ACE, mayor riesgo de malignidad
   b. un valor de ACE <5ng/mL tiene alta especificidad para quiste no mucinoso
   c. la elevación de amilasa es diagnóstica de pseudoquiste
   d. deben medirse de forma rutinaria biomarcadores como KRAS y GNAS
   e. un valor entre 5 ng/mL y 192 ng/mL excluye origen mucinoso

2. En el diagnóstico de coledocolitiasis, el estudio con mayor sensibilidad para la detección de litos <6mm es:
   a. ultrasonido percutáneo
   b. resonancia magnética
   c. colangio tomografía
   d. ultrasonido endoscópico
   e. tomografía convencional

3. Lo correcto en relación con el drenaje digestivo transmural de la necrosis encapsulada infectada:
   a. debe ser siempre quirúrgico y abierto
   b. requiere que la colección cause compresión gástrica visible endoscópicamente
   c. se asocia a menor costo y menor estancia hospitalaria en comparación con cirugía
   d. se asocia a mayor tasa de fístulas pancreáticas
   e. responde al tratamiento antibiótico sin drenaje en la mayoría de los casos

4. En un lito radio opaco de 1 cm. localizado en cuello de páncreas que causa dolor y dilatación del conducto pancreático principal:
   a. se recomienda la realización inicial de litotricia extracorpórea
   b. requiere manejo quirúrgico
   c. se beneficia de tratamiento farmacológico con carbonatos
   d. debe entrar a CPRE directo para esfinterotomía y fragmentación con canastilla
   e. se tratan de forma estándar con litotricia laser intraductal

Respuestas de autoevaluaciones

CAPÍTULO 1

Respuesta correcta a la pregunta 1:
e) Todas son correctas

Comentario: El uso y abuso de antibióticos ha originado el desarrollo de resistencias bacterianas y cambios en la microbiota intestinal que condiciona la falta de respuesta a medicamentos previamente útiles, el desarrollo de cepas virulentas como la cepa NAP1/B1/027 del Clostridium difficile que se ha incrementado y provoca complicaciones graves, requiriendo tratamientos más prolongados y costosos.

Referencias:
- Ponce de León-Rosales S, Arredondo-Hernández R, López-Vidal Y. La resistencia a los antibióticos: un grave problema global. Gac Med Mex. 2015;151:681-9.
- Álvarez-Hernández DA, González-Chávez AM, González-Hermosillo-Cornejo D et al. Perspectivas históricas y vigentes sobre la infección por Clostridium difficile. Rev Gastroenterol Mex 2018;83:41-50.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
b) El tratamiento debe ser con soluciones de rehidratación oral

Comentario: El cuadro del paciente es muy sugestivo de intoxicación alimentaria, no tiene fiebre ni datos de alarma como sangre, es de corta evolución (<24 h), por lo que el tratamiento de elección son las soluciones de rehidratación oral.
Referencias: Novoa-Farías O, Frati-Munari AC, Peredo MA et al. Susceptibilidad a la rifaximina y otros antimicrobianos de bacterias aisladas en pacientes con infecciones gastrointestinales agudas en el sureste de México. Rev Gastroenterol Mex 2017;82:226-33.

Respuesta correcta a la pregunta 3: a) Posterior a la ingesta de antibiótico, la recuperación de la microbiota es rápida.

Comentario: El impacto de los antibióticos sobre la microbiota permanece largo tiempo, puede tardar de 2 a 4 años en recuperarse y en algunos casos es parcial.

Referencia: Cervantes J. Use your antibiotics wisely. Consequences to the intestinal microbiome. FEMS Microbiol Lett 2016;363:1-3.

Respuesta correcta a la pregunta 4: e) Todas son correctas

Comentario: Todas las medidas anteriores son importantes y se deben llevar a cabo para prevenir las resistencias bacterianas, es fundamental la concientización del personal de salud y de la comunidad para evitar la automedicación.

Referencia: Ponce de León-Rosales S, Arredondo-Hernández R, López-Vidal Y. La resistencia a los antibióticos: un grave problema global. Gac Med

CAPÍTULO 2

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) rebiosis

Comentario: Se conoce como rebiosis al proceso mediante el cual se logra reestablecer una comunidad bacteriana dañada a un estado de salud. Múltiples estudios han demostrado cómo reemplazar con distintas especies bacterianas benéficas e incluso curar enfermedades en modelos animales y humanos.

Referencia: Peterson C, Round J. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. Cell Microbiol 2014;16:1024-33.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
d) inhibidores de la bomba de protones

Comentario: En los cambios específicos en la riqueza y diversidad bacteriana asociada a IBP encontramos un incremento en la incidencia de infección por Clostridium difficile, rangos altos de recurrencia en pacientes hospitalizados, así como incremento en el riesgo de otras infecciones entéricas y adquiridas en la comunidad por Streptoccocco pneumoniae.

Referencia: Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. Clin Lab Med 2014;34:771-785.

Respuesta correcta a la pregunta 3 : a) Disminución de los holobiontes

Comentario: La disbiosis se puede identificar como una consecuencia en un contexto de enfermedad y progresión de ésta, con lo que se ha podido categorizar en tres tipos: pérdida de microorganismos benéficos, incremento de patobiontes o microorganismos potencialmente dañinos y pérdida de la diversidad global de microorganismos. Estos tipos de disbiosis pueden no ocurrir de forma aislada, sino de forma concomitante.

Referencia: Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. Clin Lab Med 2014;34:771-785.

CAPÍTULO 3

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) rebiosis

Comentario: Se conoce como rebiosis al proceso mediante el cual se logra reestablecer una comunidad bacteriana dañada a un estado de salud. Múltiples estudios han demostrado cómo reemplazar con distintas especies bacterianas benéficas e incluso curar enfermedades en modelos animales y humanos.

Referencia: Peterson C, Round J. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. Cell Microbiol 2014;16:1024-33.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
d) inhibidores de la bomba de protones

Comentario: En los cambios específicos en la riqueza y diversidad bacteriana asociada a IBP encontramos un incremento en la incidencia de infección por Clostridium difficile, rangos altos de recurrencia en pacientes hospitalizados, así como incremento en el riesgo de otras infecciones entéricas y adquiridas en la comunidad por Streptoccocco pneumoniae.

Referencia: Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. Clin Lab Med 2014;34:771-785.

Respuesta correcta a la pregunta 3:
a) Disminución de los holobiontes

Comentario: La disbiosis se puede identificar como una consecuencia en un contexto de enfermedad y progresión de ésta, con lo que se ha podido categorizar en tres tipos: pérdida de microorganismos benéficos, incremento de patobiontes o microorganismos potencialmente dañinos y pérdida de la diversidad global de microorganismos. Estos tipos de disbiosis pueden no ocurrir de forma aislada, sino de forma concomitante.

Referencia: Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. Clin Lab Med 2014;34:771-785.

CAPÍTULO 4

Respuesta correcta a la pregunta 1: b) El uso de antibióticos

Comentario: La disbiosis implica una reducción en la diversidad bacteriana que resulta en un menor número de bacterias con propiedades antiinflamatorias y más bacterias con propiedades pro-inflamatorias. Un ejemplo de la disbiosis es la causada por el uso de antibióticos, lo que condiciona una menor resistencia a la colonización de ciertas bacterias patógenas como el Clostridium difficile.

Referencia: Sánchez-García B, Salazar-Garzo N y Margolles-Barros A. La microbiota gastrointestinal. En: Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica. Álvarez- Calatayud G, Marcos A y Margolles A. Editores. Madrid. Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos. 2016, pp. 19-23.

Respuesta correcta a la pregunta 2: d) Por medio de colonoscopía

Comentario: La instilación del material fecal en un TMF tiene menos porcentajes de éxito si se infunde por el tracto gastrointestinal superior con 76.4%, comparado con 88.7% si se administra por medio de una colonoscopía.

Referencia: Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2011; 53:994-1002.

Respuesta correcta a la pregunta 3: d) Infección recurrente por Clostridium Difficile

Comentario: Las guías actualizadas en 2017 por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (ISDA) recomiendan el uso del TMF para pacientes con múltiples recurrencias de infección por CD en quienes han fallado los tratamientos apropiados con antibióticos. Ésta es una fuerte recomendación con moderado nivel de evidencia.

Referencia: McDonald C, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Disease Society of America (ISDA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 feb 15. doi: 10.1093/cid/cix1085.

Respuesta correcta a la pregunta 4: a) Una disminución en la diversidad de la microbiota fecal

Comentario: Los factores que predisponen a una infección recurrente por CD son una respuesta inmunitaria deficiente y una disminución de la diversidad de la microbiota fecal. Hay una evidencia creciente de que la alteración de la microbiota intestinal o disbiosis es el principal factor implicado en la fisiopatología de la infección por CD recidivante.

Referencia: Chang JY, Antonopoulos DA, Jansson JK. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent Clostridium difficile associated diarrea. J Infect Dis 2008;197:435-8.

Respuesta correcta a la pregunta 5: d) Pancreatitis crónica calcificante

Comentario: El éxito obtenido en el TMF en pacientes con infección recurrente por CD ha promovido un creciente interés de este procedimiento para otras indicaciones clínicas asociadas a alteraciones de la microbiota intestinal, como la obesidad, el síndrome metabólico, algunas enfermedades autoinmunes, la encefalopatía hepática, el autismo, alergias alimentarias, y la erradicación de microbios resistentes a antibióticos, entre otros.

Referencia: Köning J, Siebenhaar A, Högenauer C, et al. Consensus report: Faecal microbiota transfer – clinical applications and procedures. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:222-39.

CAPÍTULO 5

Respuesta correcta a la pregunta 1: b) VSL#3

Comentario: VSL#3 ha mostrado ser 20 veces superior a placebo al combinarse con antibióticos para tratamiento y prevención de recurrencia de pouchitis.

Referencias:

- Singh S, Stroud AM, Holubar SD et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD001176.
- Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. Dis Colon Rectum 2007;50:2075-82.
- Mimura T, Rizzelo F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut 2004;53:108-14.

Respuesta correcta a la pregunta 2: b) Bifidobacterium longum + FOS

Comentario: El simbiótico B. longum y FOS demostró mejoría bioquímica en ensayos clínicos y metaanálisis. Ninguno de los otros probióticos es útil en EHGNA.

Referencias: Malaguarnera M, Vacante M, Antic T et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2012;57:545-53.

Respuesta correcta a la pregunta 3: d) Intolerancia a lactosa

Comentario: Un panel de expertos de la Autoridad Europea para la Seguridad Alimentaria concluyó que, con base en los resultados de 14 estudios, la combinación L. delbrueckii y S. termophilus era eficaz para mejorar los síntomas en pacientes con intolerancia a lactosa.

Referencias: EFSA panel on Dietetic Products NaAN. Scientific opinion on the substantion of health claims related to live yogurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSAJ 2010;8:1763.

Respuesta correcta a la pregunta 4: b) VSL#3

Comentario: Todos los probióticos mencionados excepto VSL#3 han sido evaluados en el SII y han demostrado, ya sea, mejoría global, o sintomática del dolor y/o distensión.

Referencias:

- Ford AC, Quigley EM, Lacy BE. Efficacy of prebiotics, probiotics, and symbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014;109:1547-62.
- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR et al. A systematic review and meta-analysis: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol 2009;9:15.
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. Gut 2010;59:325-32.

CAPÍTULO 6

Respuesta correcta a la pregunta 1:
a) Archeas y bacterias

Comentario: La mayor parte de la vida de este planeta ha sido dominada por seres unicelulares, en un principio incluso la energía de la vida no se obtenía de reacción de oxígeno, sino de sulfato ferroso.

Rererencia: Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6:a015982.

Respuesta correcta a la pregunta 2: b) Desde el momento de la concepción hasta los primeros 2 años de vida de un ser humano

Comentario: Desde el momento de la concepción los seres humanos somos influenciados por el microbioma, en un principio materno y posteriormente ambiental, esto determina la salud y la enfermedad de las personas en la vida adulta, además de su inteligencia, su fuerza de trabajo, entre otras características.

Referencia: Prendergast AJ, Humphrey JH. The stunting syndrome in developing countries. Paediatr Int Child Health 2014;34:250-65.

Respuesta correcta a la pregunta 3: e) 1 día

Comentario: Para muchos clínicos un día puede ser muy poco tiempo en la reducción de una diarrea infecciosa, pero hay que tomar el contexto y el costo beneficio para decidir entre su uso o sólo las medidas recomendadas en nuestras GPC.

Referencia: Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex 2017;82:134-155.

Respuesta correcta a la pregunta 4: d) L. reuteri

Comentario: El cólico infantil es una entidad del desarrollo frecuente durante los primeros 4 meses de vida, hasta el momento no existe evidencia de que el origen del dolor sea en alguna estructura gastrointestinal. El uso de L. reuteri tiene un nivel de evidencia alto y su uso es recomendado ampliamente.
Referencia: Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex 2017;82:134-155.

CAPÍTULO 7

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) Videocápsula y enteroscopía asistida por dispositivo

Comentario: con el desarrollo de los métodos endoluminales (VCE y Enteroscopía) a principios de la década de 2000 ha sido posible la exploración, en la mayoría de las ocasiones, completa del ID (80%), lo cual ha cambiado el abordaje diagnóstico y terapéutico de la patología a este nivel.

Referencia: Arakawa D, Ohmiya N, Nakamura M et al. Outcome after enteroscopy for patients with obscure GI bleeding: Diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and videocapsule endoscopy. Gastrointestinal endoscopy 2009;69:866-74.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
a) Videocápsula

Comentario: debido a la sensibilidad y valor predictivo negativo cercanos a 100%, la VCE se ha posicionado como el estudio diagnóstico inicial en el abordaje de pacientes con hemorragia de intestino delgado.

Referencia: Yung DE, Koulaouzidis A, Avni T et al. Clinical outcomes of negative small-bowel capsule endoscopy for small-bowel bleeding: A systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2017;85:305-17.e2.

Respuesta correcta a la pregunta 3: d) En caso de sospecha de hemorragia de intestino delgado, el rendimiento diagnóstico es mayor si se ingiere dentro de las primeras 2 semanas del evento, así como en casos de hemorragia manifiesta

Comentario: la VCE en casos de sospecha de hemorragia de ID ha demostrado un rendimiento diagnóstico de hasta 90% cuando se realiza en los primeros 15 días del evento de hemorragia y se reduce hasta 34% si se realiza después de dicho periodo.

Referencia: Yamamoto H, Ogata H, Matsumoto T et al. Clinical practice guideline for enteroscopy. Dig Endosc 2017;29:519-46.

Respuesta correcta a la pregunta 4: b) No obstante las diferencias en tiempo de estudio y profundidad de intubación, el rendimiento diagnóstico de los diversos tipos de EAD muestra resultados similares y su uso queda determinado de acuerdo con la experiencia que se tenga en cada técnica endoscópica

Comentario: el éxito de la técnica de EAD depende en gran medida de la experiencia que se tenga, existen diversos estudios en los cuales se ha visto que si bien la profundidad de inserción, tiempo y complicaciones son diferentes en cada una de las técnicas de EAD, el rendimiento diagnóstico no se ve afectado.

Referencias:

- Takano N, Yamada A, Watabe H et al. Single-balloon versus double-balloon endoscopy for achieving total enteroscopy: A randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc 2011;73:734-9.
- Lipka S, Rabbanifard R, Kumar A, Brady P. Single versus double balloon enteroscopy for small bowel diagnostics: A systematic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2015;49:177-84.
- Messer I, May A, Manner H, Ell C. Prospective, randomized, single-center trial comparing double-balloon enteroscopy and spiral enteroscopy in patients with suspected small-bowel disorders. Gastroint Endosc 2013;77:241-9.

CAPÍTULO 8

Respuesta correcta a la pregunta 1: b) Entero-TC

Comentario: En los pacientes que no cooperan y cuyo diagnóstico requiere ser rápido, la entero-TC tiene una mayor resolución temporal y una vez preparado el paciente (tiempo similar al de Entero-RM), el estudio es mucho más rápido con menores artefactos por movimiento siendo el estudio de elección.

Referencias:

- Masselli G, Di Tola M, Casciani E. Diagnosis of small-bowel diseases: Prospective comparison of CT enterography with MR enterography. Radiology 2016;279:420-431.
- Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus-Jr EV et al. Consensus recommendations for evaluation, interpretation and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients ´with small bowel Crohn's disease. Radiology 2018;3:776-799.

Respuesta correcta a la pregunta 2: c) Retardar la absorción intestinal

Comentario: El sorbitol es un poliol (alcohol de azúcar) utilizado para retardar la absorción del agua ingerida y así mantener la distensión intestinal que es el punto mandatorio de una enterografía. Otros productos empleados para este fin son soluciones acuosas de manitol o polietilenglicol. Además de distender el intestino delimitan con claridad pared y con ello es posible valorar si su grosor es normal o patológico.

Referencia: Torregrosa A, Pallardó Y, Hinojosa J et al. Enterografía por resonancia magnética: técnica e indicaciones. Hallazgos en la enfermedad de Crohn. Radiología 2013;55:422-30.

Respuesta correcta a la pregunta 3: d) No ionizante

Comentario: La entero–RM permite un estudio detallado del intestino cuando se sospecha una enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, evitando al paciente los riesgos de la radiación ionizante.

Referencia: Bruining DH, Zimmermann EM, Mollard BJ et al. Pediatric MR enterography: technique and approach to interpretation-How we do it. Radiology 2015;274:29-43.

Respuesta correcta a la pregunta 4: d) Entero-RM

Comentario: La historia natural de la enfermedad permite prever que este paciente tendrá durante su vida numerosos episodios de recaída y complicaciones que hagan necesarios estudios de control. Éstos podrían hacerse más rápido y tal vez a menor precio, pero a costa de radiación ionizante acumulada, por lo que la elección correcta es entero-RM.

Referencia: Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus-Jr EV et al. Consensus recommendations for evaluation, interpretation and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients with small bowel Crohn's disease. Radiology 2018;3:776-799.

Respuesta correcta a la pregunta 5: d) Ultrasonido abdominal

Comentario: El ultrasonido abdominal es muy sensible para detectar la dilatación de las asas proximales, el peristaltismo de lucha y la intususcepción de un asa dentro de otra, que es el signo de esta patología. La imagen puede ser reversible y ceder los signos anteriores durante el estudio mismo, por lo que se recomienda llevar el equipo al quirófano y antes de hacer la incisión abdominal revisar nuevamente si persiste la imagen.

Referencia: Cigley JR, O'Connor SC, Houshyar R et al. Emergent pediatric US: What every radiologist should know Radiographics 2012;32:651-665.

CAPÍTULO 9

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) 5%

Comentarios: Contrario a estimaciones previas, la diverticulosis se complica con diverticulitis aguda en menos de 5% de los casos, y 1% desarrollará diverticulitis complicada.

Referencia: Boynton W, Floch M. New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. Therap Adv Gastroenterol 2013;6:205-13.

Respuesta correcta a la pregunta 2: d) Colitis segmentaria asociada a diverticulosis (CSAD)

Comentario: Los hallazgos endoscópicos e histológicos de la CSAD son similares a los de la EII, con presencia de edema, eritema, friabilidad, erosiones, úlceras, y ambas patologías comparten fisiopatología con activación de la cascada inflamatoria.

Referencia: Pemberton J. Segmental colitis associated with diverticulosis. In: TW P, ed. UpToDate. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com (Accesado el 25 de febrero de 2017).

Respuesta correcta a la pregunta 3: a) en pacientes con diverticulitis no complicada (confirmada por una tomografía de calidad) y que además puedan ser vigilados estrechamente

Comentario: Recientemente, se han publicado estudios que cambian el paradigma de manejar con antibióticos a todos los pacientes con diverticulitis aguda. Pero esta estrategia sólo se debe considerar en pacientes con diverticulitis no complicada que podrán ser vigilados estrechamente de manera ambulatoria u hospitalaria.

Referencias: Daniels L, Unlu C, de Korte N et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. The British Journal of Surgery 2017;104:52-61.

Respuesta correcta a la pregunta 4: a) Se debe realizar sólo en pacientes que presentaron cuadro de diverticulitis complicada

Comentario: De acuerdo con estudios recientes que muestran que sólo un bajo porcentaje de pacientes con diverticulitis no complicada presentan un cáncer en la colonoscopía de seguimiento, el consenso actual es realizar este estudio sólo en casos de pacientes con diverticulitis complicada.

Referencia: Sharma PV, Eglinton T, Hider P, Frizelle F. Systematic review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis. Annals of surgery 2014;259:263-72.

CAPÍTULO 10

Respuesta correcta a la pregunta 1: e) Consumo de AINE

Comentario: Existen múltiples factores de riesgo para desarrollar enfermedad diverticular. El principal es la edad, ya que a mayor edad, mayor porcentaje de divertículos; sin embargo, para hemorragia diverticular los factores son diferentes y el que ha demostrado tener mayor riesgo relativo es el consumo de AINE.

Referencia: Cirocchi R, Grassi V, Cavaliere D et al. New trends in acute management of colonic diverticular bleeding. Medicine 2015;94:1-7.

Respuesta correcta a la pregunta 2: b) En un paciente estable con angio-TAC negativa para hemorragia digestiva durante las primeras 24-48 h de su ingreso con hematoquecia y anemia

Comentario: La colonoscopía es un método muy útil durante la hemorragia digestiva distal, en particular secundaria a divertículos que es la causa más frecuente, además ofrece un diagnóstico diferencial y la posibilidad de tratamiento con tasas de éxito muy elevadas, la angio-TAC es un apoyo principalmente para localizar el sitio cuando la hemorragia está activa, pero la mayoría se autolimita, se estabiliza el paciente y la angio-TC pierde valor.

Referencia: Tursi A. The role of colonoscopy in managing diverticular disease of the colon. J Gastrointestin Liver Dis 2015;24:85-93.

Respuesta correcta a la pregunta 3: b) Está indicada de no haber una buena evolución al manejo posterior a 7-10 días.

Comentario: La diverticulitis aguda no es el mejor escenario para realizar una colonoscopía ya que puede complicar aún más el cuadro, se indica posterior al evento en caso de tener complicaciones, para diagnóstico diferencial, pero durante el evento agudo la única indicación es que el paciente no esté mejorando, los estudios deberán hacerse a cargo de un experto y el uso de inmersión en agua y CO2 ayudan a evitar complicaciones.

Referencia:

Sharma PV, Eglinton T, Hider P et al. Systematic review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis. Ann Surg 2014;259:263-272.

Templeton AW, Strate LL. Updates in Diverticular Disease. Curr Gastroenterol Rep 2013;15:339-347.

Respuesta correcta a la pregunta 4: a) Extensión, número de divertículos, presencia de inflamación y complicaciones

Comentario: La clasificación DICA ha sido recientemente validada para predecir gravedad y complicaciones. Toma en cuenta 4 características endoscópicas que son: la extensión de la enfermedad, el número de divertículos, la presencia de inflamación y complicaciones. El patrón vascular y el tamaño de los divertículos no son de ayuda para caracterizar a esta enfermedad.

Referencia: Tursi A. Brandimarte G, Di Mario F et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: The DICA classification. Dig Dis 2015;33:68-76.

CAPÍTULO 11

Respuesta correcta a la pregunta 1: d) Colon sigmoides

Comentario: El segmento más comúnmente afectado en la enfermedad diverticular suele ser el colon sigmoides debido a que es el segmento más estrecho y la presión intraluminal es mayor en él. Otros factores que influyen son la edad, dieta, factores genéticos, por ejemplo.

Referencia: Corman ML, editor. Colon and rectal surgery. 5th ed Philadelphia: Lippinott Williams & Wilkins, 2005.

Respuesta correcta a la pregunta 2: e) Tomografía de abdomen simple

Comentario: La tomografía simple de abdomen permite determinar el estadio de la enfermedad de acuerdo con la clasificación de Hinchey y determina la necesidad de manejo médico o manejo quirúrgico.
Referencia: Cuomo R, Barbara G, Pace F et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. United European Gastroenterol J 2014;2:413-42.

Respuesta correcta a la pregunta 3: d) Antibióticos orales

Comentario: Los pacientes con diverticulosis o diverticulitis Hinchey I, cuando toleran la vía oral y no presentan síntomas sistémicos ni comorbilidades, pueden manejarse con antibióticos orales que cubran bacterias Gran negativas y anaerobias, así como dieta de bajo residuo.

Referencia: Cuomo R, Barbara G, Pace F et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. United European Gastroenterol J 2014;2:413-42.

Respuesta correcta a la pregunta 4: a) Sigmoidectomía

Comentario: El manejo quirúrgico de la enfermedad diverticular tiene como objetivo eliminar el foco de infección y minimizar la morbimortalidad, así como mantener la continuidad intestinal y evitar recidivas, la sigmoidectomía con anastomosis es una opción viable en la mayoría de los casos.

Referencia: Zingg U, Pasternak I, Guertler L et al. Early vs. delayed elective laparoscopic assisted colectomy in sigmoid diverticulitis: Timing of surgery in relation to the acute attack. Dis Colon Rectum 2007;50:1911-7.

CAPÍTULO 12

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) 20%

Comentario: El principal indicador de calidad en colonoscopía que se tiene hoy en día es una adecuado ADR, que según guías americanas debe ser de 25% en población general, ≥20% en mujeres y ≥30% en hombres.

Referencia: Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J et al. Quality indicators for colonoscopy. Am J Gastroenterol 2015;110:72-90.

Respuesta correcta a la pregunta 2: d) 95%

Comentario: Otro indicador de calidad es la intubación cecal, que se considera debe ser mayor a 95% de los estudios. Se ha demostrado una relación de volumen de colonoscopía con el resultado intubación cecal, ya que los operadores que realizan ≥100 procedimientos por año logran la intubación en 91.76% de los casos, mientras aquellos que realizan <100 lograron la intubación cecal en 87.77 por ciento.

Referencia: Verma AM, Dixon AD, Chilton AP. Correlation of caecal intubation rate to volume: Colonoscopists should undertake at least 120 procedures per year. Frontline Gastroenterol 2014;5:156-160.

Respuesta correcta a la pregunta 3: e) Líquida y baja en fibra

Comentario: Estudios aleatorizados y comparativos han demostrado que la administración de la dieta previa a la colonoscopía con líquidos claros o baja en fibra son igualmente efectivas para tener una adecuada ADR.

Referencias: Stolpman DR, Solem CA, Eastlick D et al. A randomized controlled trial comparing a low-residue diet versus clear liquids for colonoscopy preparation: Impact on tolerance, procedure time, and adenoma detection rate. J Clin Gastroenterol 2014;48:851-855.Matsumura T, Arai M, Ishigami H et al. A randomized controlled trial comparing a prepackaged low-residue diet with a restricted diet for colonoscopy preparation: The impact on the results of colonoscopy in adenoma detection. Colorectal Dis. 2016;18: O37-O42.

Respuesta correcta a la pregunta 4: b) Endocuff

Comentario: Estudios aleatorizados que han comparado el uso de este dispositivo vs. colonoscopía convencional han demostrado que con el uso del Endocuff la tasa de detección de adenomas aumenta. Sin embargo, podría verse obstaculizada debido a la incapacidad de pasar el ciego en la enfermedad diverticular extendida.

Referencia: Van Doorn SC, van der Vlugt M, Depla ACTM et al. Adenoma detection with Endocuff colonoscopy versus conventional colonoscopy: A multicenter randomized controlled trial. Gut 2017;66:438-445.

CAPÍTULO 13

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) Consumo elevado de fibra

Comentario: Aunque los estudios han sido controversiales, en todo caso el consumo de fibra pudiera ser un factor de protección para el desarrollo de CCR, al interactuar de manera positiva con la microbiota intestinal.

Referencia: O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:691-706.

Respuesta correcta a la pregunta 2: d) Los antecedentes de CCR en la familia no se consideran como factor de riesgo

Comentario: En las guías del año 2000 publicadas por el Colegio Americano de Gastreonterología (ACG) se recomienda la administración de suplementos de calcio para la prevención primaria o secundaria de los adenomas colónicos. Aproximadamente 25% de los pacientes con CCR tiene antecedentes familiares de la enfermedad (CCR familiar) y alrededor de 6% de los CCR son causados por un síndrome hereditario definido.

Referencia: Obuch JC, Ahnen DJ. Colorectal Cancer: Genetics is changing everything. Gastroenterol Clin North Am 2016;45:459-76.

Respuesta correcta a la pregunta 3: a) La colonografía tomográfica (o colonoscopía virtual) ha demostrado reducir la incidencia y mortalidad por CCR en el mundo

Comentario: La colonografía tomográfica es una prueba no invasiva, rápida, que no requiere sedación, con menores riesgos en comparación con la colonoscopía y con la ventaja de poder evaluar lesiones extracolónicas. Sin embargo, no hay estudios que demuestren su impacto en la incidencia o mortalidad por CCR.

Referencia: Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. World J Gastroenterol 2017;23:5086-96.

Respuesta correcta a la pregunta 4: a) Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos

Comentario: El uso regular de aspirina y otros AINE se asocia con una reducción de 20-40% en el riesgo de adenomas colónicos y CCR en individuos con riesgo promedio.

Referencia: Wakeman C, Keenan J, Eteuati J, Hollington P, Eglinton T, Frizelle F. Chemoprevention of colorectal neoplasia. ANZ J Surg 2017;87:E228-E32.

CAPÍTULO 14

Respuestas correctas a la pregunta 1: e) a y b son correctas

Comentario: la Sociedad Británica de Gastroenterología recomienda toma de biopsias de íleon, de por lo menos cuatro sitios del colon además del recto y no menos de dos fragmentos de cada área. Si se observan zonas sospechosas de displasia, éstas deben ser muestreadas también.

Referencia: Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: Updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. J Clin Pathol 2013;66:1005-26.

Repuesta correcta a la pregunta 2: c) No, no es lo correcto

Comentario: El diagnóstico de colitis indeterminada requiere del muestreo extenso en un espécimen de colectomía donde puedan también apreciarse las capas profundas del colon, esto no es posible en las biopsias.

Referencia: Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. Mod Pathol 2003;16:347-358.

Repuesta correcta a la pregunta 3: d) Colitis infecciosa crónica o subaguda, colitis isquémica, colitis por medicamentos

Comentario: El diagnóstico diferencial de la EII puede ser extenso. Sin embargo, las enfermedades infecciosas subagudas y crónicas, así como la colitis isquémica, colitis por medicamentos, entre otras, siempre deben considerarse (véase tabla 1), la historia clínica es de mucha ayuda.

Referencias: Montgomery E, Voltaggio L. Colon. In: Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa. Volume 1: Non-Neoplastic. 3rd Edition. Wolters Kluwer; 2017, pp. 195-290.Talbot I. Price A. Salto-Tellez M. Ulcerative Colitis. In: Shaw P, Fyfe H, Editors. Biopsy Pathology in Colorectal Disease. 2nd Edition. Hodder Arnold; 2007, pp. 90-107.Talbot I. Price A. Salto-Tellez M. Crohn´s disease. In: Shaw P, Fyfe H, Editors. Biopsy pathology in colorectal disease. 2nd Edition. Hodder Arnold; 2007, pp. 113-121.

Respuesta correcta a la pregunta 4: e) Sí, es recomendable

Comentario: En las lesiones displásicas polipoides asociadas a EII de tipo adenomatoso, es muy importante la valoración de la displasia en la mucosa plana que rodea al pólipo debido a que esto puede normar la conducta terapéutica, en caso de ser negativo para displasia, el paciente se puede beneficiar con el seguimiento, en cambio, de resultar positiva para displasia, debe considerarse la colectomía.

Referencia: Farraye F, Odze R, Eaden J et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2010;138:738-745.

CAPÍTULO 15

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) Falla secundaria por falta de nivel de fármaco

Comentario: La definición del tipo de falla es ambigua, sin embargo, esta paciente estaba en remisión al menos clínica y posterior a perder dosificación, lo más probable es que le falte nivel del biológico. Infección por CMV siempre está presente como posibilidad, sin embargo, la evolución clínica no lo apoya, el concepto de falla terciaria no está descrito.

Referencia: 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.

Respuesta correcta a la pregunta 2: e) La evaluación del paciente con reactivación es primordial

Comentario: La evaluación del paciente con reactivación debe realizarse para definir cuál es el motivo de ésta, ya que con base en ella se determinarán los ajustes necesarios en la dosis: incrementando inmunosupresores al tratamiento, cambiando el medicamento o tomando la decisión quirúrgica.

Referencia: 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.

Respuesta correcta a la pregunta 3: d) Cambiar el medicamento por un medicamento antiintegrinas

Comentario: Los anticuerpos contra natalizumab pueden llegar a presentarse, sin embargo, en algunas ocasiones éstos pueden ser transitorios y sólo es un dato definitorio si el medicamento presenta falla secundaria. Natalizumab no es un medicamento en el cual se recomiende la modificación de su dosis, ya que pueden llegar a presentarse efectos colaterales como la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva, al no tener el efecto adecuado se recomienda ser cambiado por otro medicamento también antiintegrinas.

Referencia: Sandborn WJ, Colombel J-F, Enns R et al. International efficacy of natalizumab as active Crohn's therapy (ENACT-1) trial group; evaluation of natalizumab as continuous therapy (ENACT-2) trial group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2005;353:1912-1925.

Respuesta correcta a la pregunta 4: b) Localización de la enfermedad en el colon, género masculino, madre con la enfermedad

Comentario: Los factores que se han encontrado asociados a enfermedad de difícil control son: género masculino, padecimiento de la enfermedad en la familia, tabaquismo y localización de la enfermedad en el colon, en este caso, la enfermedad se encuentra muy probablemente localizada en el colon izquierdo, dado que la hematoquecia es de color rojo brillante y escasa.

Referencia: Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. Gut 2013;62:201-208.
Venía señalado, verificar con los autores.

CAPÍTULO 16

Respuesta correcta a la pregunta 1: d) Estómago
Comentario: El lugar de presentación más común es el estómago (60%) y son generalmente multicéntricos, seguidos de aquellos en el intestino delgado (30%), con mayor frecuencia en el duodeno.

Referencia: Gheorghe M, Predescu D, Iosif C et al. Clinical and therapeutic considerations of GIST. J Med Life 2014;7:139-49.

Respuesta correcta a la pregunta 2: a) c-KIT

Comentario: Las mutaciones en el gen KIT (>85%) se localizan principalmente en el exón 11 en 60-70% de los casos, en el exón 9 en 10 a 13% de los casos, y en menos de 1% en los exones 13, 14 y 17..

Referencia: Gheorghe M, Predescu D, Iosif C et al. Clinical and therapeutic considerations of GIST. J Med Life 2014;7:139-49.

Respuesta correcta a la pregunta 3: d) PET

Comentario: La utilidad de un PET en el diagnóstico es clarificar imágenes confusas en la TC, apoyar en la detección de metástasis muy pequeñas debido a que KIT aumenta el transporte intracelular de glucosa y en la evaluación de la respuesta metabólica tumoral.

Referencia: Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K et al. Gastrointestinal stromal tumors: A review. World J Gastrointest Oncol 2012;5:102-9.

Respuesta correcta a la pregunta 4: c) 400 mg/día

Comentarios: Las mutaciones en el exon 11 del KIT tienen una tasa de respuesta de hasta 80% a la dosis estándar de 400 mg/día, mientras que aquellos con mutaciones en el exón 9 requieren una dosis de 800 mg/día para una mejor respuesta, o en el caso de la estirpe salvaje, en cuya dosis estándar tiene una tasa de respuesta de 14 por ciento.

Referencia: Comandone A, Boglione A. The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST. Recenti Prog Med 2015;106:17-22.

CAPÍTULO 17

Repuesta correcta a la pregunta 1: c) autoinmune

Comentario: Se trata de una enfermedad de fondo autoinmune desencadenada por la exposición al gluten y proteínas relacionadas que genera la producción de auto-anticuerpos, por ejemplo, anti-transglutaminasa tisular.

Referencias: Lebwohl B, Sanders DS, Green PH et al. Coeliac disease. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28760445" \o "Lancet (London, England)." Lancet. 2018;391:70-81.
Leonard MM, Sapone A, Catassi C et al. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity. A review. JAMA 2017;318:647-656.

Repuesta correcta a la pregunta 2: e) Todas son verdaderas

Comentario: La EC requiere la exposición al gluten y la presencia de los alelos HLA de riesgo DQ2 y DQ8. El diagnóstico actual se basa en la presencia de anticuerpos específicos positivos y una histología compatible. Las manifestaciones han cambiado con el tiempo, siendo ahora las extraintestinales más frecuentes que las intestinales como la diarrea.

Referencias: Leonard MM, Sapone A, Catassi C et al. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity. A review. JAMA 2017;318:647-656.
Kelly CP, Bai JC, Liu E et al. Advances in diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 2015;148:1175-1186.

Repuesta correcta a la pregunta 3: c) Se ha sugerido una pérdida de la tolerancia inmune al gluten lo que causa síntomas intestinales y extraintestinales
Comentario: No se conoce con exactitud la causa de la SGNC, pero se sabe que no es una enfermedad autoinmune ni alérgica y se ha demostrado alteración en la inmunidad innata contra el gluten con aumento de su permeabilidad y la consiguiente aparición de síntomas.

Referencias: Catasi C, Elli L, Bonaz B et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients 2015;7:4966-4977.
Valenti S, Corica D, Ricciardi L et al. Gluten-related disorders: Certainties, questions and doubts. Ann Med 2017;49:569-581.

Repuesta correcta a la pregunta 4: b) Dieta libre de gluten

Comentario: El mejor tratamiento para estas enfermedades es una dieta estricta libre de gluten, los esteroides e inmunosupresores se reservan para formas refractarias de EC. La SGNC se trata sólo con dieta.

Referencias: Leonard MM, Sapone A, Catassi C et al. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity. A review. JAMA 2017;318:647-656.
Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013;108:656-676.

CAPÍTULO 18

Respuesta correcta a la pregunta 1: b) RUCAM

Comentario: Para la evaluación de la causalidad, el RUCAM es el modelo más aceptado. La suma de puntos va desde -9 hasta +10, indicando mayor probabilidad a mayor puntaje y se agrupan en: "excluido" (< =0 puntos), "poco probable" (1-2 puntos), "posible" (3-5 puntos), "probable" (6-8 puntos) y "altamente probable" (>8 puntos).

Referencia: Chalasani N, Hayashi P, Bonkovsky H et al. ACG clinical guideline: The diagnosis and Management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol 2014;109:950-966.

Respuesta correcta a la pregunta 2: d) Retiro del medicamento de sospecha de manera temprana

Comentario: La piedra angular del tratamiento consiste en retirar el medicamento lo más temprano posible para prevenir la progresión a falla hepática aguda (FHA). Hasta el momento, no existe antídoto para la FHA por DILI idiosincrático.

Referencia: Chalasani N, Hayashi P, Bonkovsky H et al. ACG clinical guideline: The diagnosis and Management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol 2014;109:950-966.

Respuesta correcta a la pregunta 3: a) MicroRNA-122

Comentario: Actualmente, los esfuerzos van dirigidos a desarrollar biomarcadores hepáticos que cumplan con los estándares en cuanto a sensibilidad, especificidad y predictibilidad. MicroRNA-122 (miR-122) es un miRNA específico de los hepatocitos que se eleva en plasma pocas horas posteriores a una sobredosis de acetaminofén.

Referencias: Antoine D, Dear J, Lewis P et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. Hepatology 2013;58:777-87.

Respuesta correcta a la pregunta 4: c) 6 meses

Comentario: Se habla por definición de DILI crónico cuando hay falla en la normalización de las enzimas hepáticas o bilirrubinas al nivel basal antes de DILI, y/o signos o síntomas de enfermedad hepática activa (ascitis, encefalopatía, hipertensión portal, coagulopatía), 6 meses tras el inicio de daño hepático inducido por fármacos.

Referencia: Kullak-Ublick G, Andrade R, Merz M et al. Drug-induced liver injury: Recent advances in diagnosis and risk assessment. Gut 2017;66:1154-1164.

CAPÍTULO 19

Repuesta correcta a la pregunta 1: a). Ascitis, falla cardiaca, colestasis, obesidad, espacio intercostal estrecho, consumo de alimentos en las últimas 2 horas

Comentario: Los factores como ascitis, falla cardiaca, colestasis extrahepática, obesidad, espacio intercostal estrecho, consumo reciente de alcohol, consumo de alimento en las últimas 2 horas y hepatitis aguda pueden resultar en falsas mediciones y se deberá correlacionar los hallazgos con la clínica y laboratorio para considerar repetir la medición en circunstancias que no alteren la medición o buscar métodos diagnósticos alternativos.

Referencias: Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. Hepatology 2010;5:828-835.
Boursier J, Konate A, Guilluy M et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurmente by transient elastography. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;20:693-701.

Repuesta correcta a la pregunta 2:c.) Realizar tamizaje a pacientes con riesgo de fibrosis (edad avanzada, obesidad central, DM2, elevación de enzimas hepáticas) idealmente mediante elastografía por resonancia magnética

Comentario: Actualmente, las guías recomiendan la ERM para evaluar la fibrosis hepática en pacientes con EHGNA, especialmente en aquellos con alto riesgo de fibrosis avanzada: edad avanzada, obesidad central, diabetes mellitus tipo 2 y elevación de enzimas hepáticas.

Referencia: Lim K. J, Flamm L. S, Sihng S et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. Gastroenterology 2017;152:1536-1543.

Repuesta correcta a la pregunta 3: d). <20 kPa con >150 mil plaquetas

Comentario: En las últimas guías de Baveno IV (2015) se establece que los pacientes con hepatopatía crónica avanzada compensada que presenten una rigidez hepática <20 kPa y conteo plaquetario >150,000 tienen un riesgo muy bajo de presentar várices esofágicas que requieran tratamiento y pueden obviar la realización de endoscopía superior.
Referencia: De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J of Hepatol 2015;63:743-752.

Repuesta correcta a la pregunta 4: b). 17.3 kPa

Comentario: En un análisis de varios estudios se encontró que el corte de 17.3 kPa resulta en una sensibilidad de 93% y especificidad de 95-99% para el diagnóstico de cirrosis avanzada/cirrosis, sin embargo, se debe considerar que estos estudios son de pocos pacientes y pueden presentar sesgos de selección.
Referencia: Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. Hepatology 2006;43:1118-1124. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012;56:198-208.

CAPÍTULO 20

Respuesta correcta a la pregunta 1: a) Proteínas no estructurales

Comentario: La identificación de proteínas no estructurales (NS3/NS4A, NS5A y NS5B) ha sido el avance clave para el desarrollo de AAD, ya que, al inhibir estas enzimas, consiguen bloquear la replicación del VHC.

Referencia: Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. Pharmacol Ther. 2018;183:118-126.

Respuesta correcta a la pregunta 2: b) Grazoprevir

Comentario: Se debe evitar el uso de esquemas de tratamiento que incluyen un inhibidor de proteasa NS3/NS4A, en pacientes con cirrosis compensada con episodios previos de descompensación, y contraindican su uso en sujetos con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), debido a las concentraciones séricas más altas del fármaco en estos pacientes.

Referencia: EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66:153-194.

Respuesta correcta a la pregunta 3: a) Grazoprevir/elbasvir por 12 semanas

Comentario: En cirrosis hepática compensada con ERC grave (TFG <30 ml/min/1.73 m2), pueden utilizarse con seguridad y sin ajuste de dosis paritaprevir potenciado con ritonavir, ombitasvir ± dasabuvir o grazoprevir y elbasvir. Sofosbuvir debe utilizarse con precaución en pacientes con ERC avanzada (TFG <30 ml/min/1.73m2) en situaciones donde no existen otras opciones de tratamiento.

Referencia: EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66:153-194.

Respuesta correcta a la pregunta 4: c) menor a 1%

Comentario: El conseguir una RVS se ve asociado con un mínimo riesgo de recurrencia tardía del VHC (menor al 1%).

Referencia: EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66:153-194.

CAPÍTULO 21

Respuesta correcta a la pregunta 1: b) Los anticuerpos antimitocondriales (AAM) son característicos de la HAI tipo 1

Comentario: Los anticuerpos antimitocondriales son característicos de la CBP y suelen ser positivos en sólo 5% de los pacientes con hepatitis autoinmune.

Referencia: Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51:2193-213.

Respuesta correcta a la pregunta 2: a) HAI/CPB, HAI/CEP, HAI/síndrome colestásico

Comentario: La HAI puede presentarse con 3 fenotipos: HAI/CPB, HAI/CEP y HAI/síndrome colestásico
.

Referencia: Aguilar O, Velasco JA, Torre A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. Revista de Gastroenterología de México 2015;80:150-9.

Respuesta correcta a la pregunta 3: c) Las recaídas después de retirar el tratamiento se presentan en 50-90% de los pacientes durante el primer año

Comentario: La dosis inicial de prednisona es de 0.5-1mg/kg/día en adultos y de 1-2 mg/kg/día en niños. El tratamiento en adultos se inicia en pacientes sintomáticos, con cirrosis o con enfermedad activa (IAH ≥ 4/18) y en niños se inicia al momento del diagnóstico, independientemente de los síntomas o de la histología, por la agresividad de la enfermedad. En aquellos casos de falla hepática aguda, se debe iniciar tratamiento con esteroides por vía parenteral. En los pacientes que presentan remisión bioquímica por 24 meses, antes de suspender el tratamiento se debe realizar biopsia, y así determinar el paso a seguir. Por lo que la respuesta correcta es C, las recaídas son frecuentes (hasta 50-90% de los pacientes) después de retirar el tratamiento, principalmente en los primeros 12 meses.

Referencia: Lohse AW, Chazouillers O, Dalekos G et al. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoinmune hepatitis. J Hepatol 2015;63:971-1004.

Respuesta correcta a la pregunta 4: d) A y B son correctas

Comentario: En norteamericanos e individuos del norte de Europa con HAI tipo I predominan los alelos DRB1*0301 y DRB1*0401, mientras que, en Japón, Argentina y México, DRB1*0405 y DRB1*0404 son los que confieren mayor susceptibilidad.

Referencia: Francque S, Vonghia L, Ramon A, Michielsen P. Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis. Hepat Med 2012;4:1-10.

CAPÍTULO 22

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) 30-45%

Comentario: La mayor parte de los pacientes con cirrosis desarrollará algún grado de EH a lo largo de su vida, de tal forma que 30-45% de los pacientes cirróticos presenta un episodio de EH clínica.
Referencia: American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease. Practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014;2014:642-59.

Respuesta correcta a la pregunta 2: e) lactulosa

Comentario: Lactulosa (B-galactosidofructosa) y lactitol (B-galactosidosorbitol) sigue siendo el tratamiento de primera línea, actúa reduciendo los niveles de amoniaco por la acidificación del colon y por su efecto catártico.

Referencia: Leise MD, Poterucha JJ, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. Mayo Clin Proc 2014;89:241-253.

Respuesta correcta a la pregunta 3: d) Tipo de enfermedad, gravedad, tiempo y desencadenante

Comentario: Actualmente, la Asociación Americana para el estudio de la enfermedad hepática (AASLD) clasifica a la EH según el tipo de enfermedad subyacente, la gravedad de manifestaciones y los factores precipitantes.

Referencia: American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease. Practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014;2014:642-59.

Respuesta correcta a la pregunta 4: a) Puntuaciones de MELD /CHILD altos

Comentario: La rifaximina añadida a la lactulosa es el mejor agente para mantener la remisión en pacientes con puntuaciones altas de MELD /CHILD que ya han experimentado uno o más episodios de EH clínica.

Referencia: American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease. Practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014;2014:642-59.

CAPÍTULO 23

Respuesta correcta a la pregunta 1: d) BIVA

Comentario: El análisis vectorial acompañado del ángulo de fase que es un marcador nutricional pronóstico que refleja la integridad de la membrana celular para el cual existen puntos de cortes específicos validados para diversas poblaciones en pacientes con cirrosis.

Referencia: Espinosa-Cuevas M de L, Rivas-Rodríguez L, González-Medina EC, Atilano-Carsi X, Miranda-Alatriste P, Correa-Rotter R. Vectores de impedancia bioeléctrica para la composición corporal en población mexicana. Rev Invest Clin 2007;59:15-24.

Respuesta correcta a la pregunta 2: b) 1.0-1.5 g/kg/día y de 60-70% de origen vegetal

Comentario: La ESPEN recomienda un aporte calórico de 30-40 kcal/kg de peso al día, del cual los carbohidratos aporten 45 a 65% de la energía total de la dieta, de proteína 1.0-1.5 g/kg de peso al día, el resto de las calorías debe provenir de lípidos.

Referencia: Plauth M, Cabré E, Riggio O et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Liver disease. Clin Nutr 2006; 25: 285–294.

Respuesta correcta a la pregunta 3: b) 110 g/día durante 6 meses.

Comentario: Un estudio realizado en 72 pacientes con cirrosis, mostró la seguridad e incremento significativo en la masa muscular y disminución en la masa grasa con la suplementación de AACR.

Referencia: Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, et al. Efecto de una dieta rica en proteínas y alta en fibra más la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada sobre el estado nutricional de pacientes con cirrosis. Rev Gastroenterol México 2018; 83: 9-15 30.

Respuesta correcta a la pregunta 4: a) Lactobacillus y Bifidobacterium

Comentario: Entre los diversos probióticos que se han estudiado, las especies que han mostrado ser más eficaces para el tratamiento de la EH, son los Lactobacillus y Bifidobacterium; y cada vez son más los estudios que muestran beneficios con la suplementación de VSL#3 y lactulosa.

Referencia: Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. World J Gastroenterol 2015; 21: 1691–1702.

CAPÍTULO 24

Respuesta correcta a la pregunta 1: e) C y D son correctas

Comentario: acorde al reciente consenso de ERGE de Lyon, el rol de la endoscopía como diagnóstico confirmatorio de ERGE sólo será positivo en el caso de esofagitis grave (clasificación de los Ángeles C y D), EB de segmento largo comprobado por patología o estenosis péptica esofágica.

Referencia: Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. Gut. 2018 Feb 3. pii: gutjnl-2017-314722. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.

Respuesta correcta a la pregunta 2: b) Tiempo de exposición al ácido

Comentario: Entre los valores de monitorización del pH, el tiempo de exposición al ácido es el más significativo, ya que predice la respuesta a la terapia médica o quirúrgica.

Referencia: Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:884-91.

Respuesta correcta a la pregunta 3: c) Evalúa la distensibilidad esofágica y cambios dinámicos de la unión gastroesofágica

Comentario: La sonda de imágenes de lumen funcional (FLIP) se centra en la medición de propiedades mecánicas de la pared esofágica (distensibilidad) y cambios dinámicos de la relajación de la unión gastroesofágica.

Referencia: Hirano I, Pandolfino JE, Boeckxstaens GE. Functional lumen imaging probe for the management of esophageal disorders: Expert review from the clinical practice updates Committee of the AGA Institute. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:325-334.

Respuesta correcta a la pregunta 4: a) Persistencia o desarrollo de motilidad esofágica inefectiva posterior a cirugía

Comentario: La respuesta contráctil mayor al DCI basal en el protocolo de la MAR posterior a la MRS es un indicador de una adecuada reserva peristáltica y su ausencia predice mayor AET en ERNE, obstrucción de salida y posterior beneficio de la dilatación después de cirugía antirreflujo y persistencia o desarrollo de motilidad esofágica inefectiva posterior a cirugía.

Referencia: Mello MD, Shriver AR, Li Y et al. Ineffective esophageal motility phenotypes following fundoplication in gastroesophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil 2016;28:292-8.

CAPÍTULO 25

Respuesta correcta a la pregunta 1: b) Es el reemplazo reversible de un fenotipo celular por otro, ambos normales

Comentario: La metaplasia es el reemplazo reversible, de un fenotipo celular (epitelial o mesenquimatoso) por otro, ambos normales. Esto se debe a un daño externo, principalmente inflamación, y ocurre por factores que modifican al ADN celular. Es un proceso continuo, que los genetistas llaman "reprogramación".

Referencia: Kumar V, Abbas KB, Fausto N, Mitchell RN, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015.

Respuesta correcta a la pregunta 2: c) La metaplasia intestinal especializada con células caliciformes

Comentario: En el EB ocurren múltiples cambios genéticos, caracterizados por daño a las células glandulares submucosas o epidermoides del esófago, lo cual hace que modifiquen su fenotipo a una célula de tipo intestinal (duodeno, íleon o yeyuno), que son fácilmente reconocibles por presentar células caliciformes o células goblet. Así, el nombre y apellido completo del esófago de Barret es "metaplasia intestinal especializada con células goblet".

Referencia: Robert D, Odze MD, Bita V, Niani MD. Barret´s esophagus a comprenhensive and contemporary review for the pathologist Am J Surg Pathol 2016;40: e45-e66.

Respuesta correcta a la pregunta 3: d) La metaplasia pavimentosa

Comentario: La displasia pavimentosa es la precursora del carcinoma epidermoide del esófago, que es el subtipo más prevalente de carcinoma de esófago (90%). Esta lesión es mucho menos común en nuestra población, tal vez con una relación 5:1 y mucho más frecuente en otras regiones anatómicas.

Referencia: Kalatskaya I. Overview of major molecular alterations during progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. Ann N Y Acad Sci 2016;1381:74-91.

CAPÍTULO 26

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) Entre 3 a 5 años

Comentario: El riesgo anual de incidencia de ACE es muy bajo: 0.32%/año (95% IC. 0.22-0.47). Las guías coinciden en que el seguimiento de estos casos debe ser con este intervalo.

Referencias:

1. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2016;111:30-50.
2. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011;140:1084-1091.

Respuesta correcta a la pregunta 2: a) Confirmar por un patólogo experto en gastroenterología

Comentario: Hay gran discrepancia interobservadores tanto en la presencia de DBG como de displasia indeterminada. Son subdiagnosticadas y sobrediagnosticadas, sobre todo en el estudio inicial, cuando se revisan por dos patólogos expertos, el diagnóstico se DBG cambia a EB sin displasia de 73% a 85%.

Referencia: Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2016;111:30-50.

Respuesta correcta a la pregunta 3: e) No hay recomendaciones para escrutinio

Comentario: Aunque el *H. pylori* es uno de los factores reconocidos como de alto riesgo, no se recomienda investigar en población abierta, sólo en inmigrantes de países con alto riesgo.

Referencia: Hamashima C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. World J Gastroenterol 2014;20:13767-13774.

Respuesta correcta a la pregunta 4: c) Infección por *H. Pylori* y algunos alimentos (*v. gr.*: mucha sal, ahumados)

Comentario: Desde 1994, la Organización Mundial de la Salud catalogó al *H. pylori* como cancerígeno y los estudios de seguimiento después efectuar resección endoscópica de cáncer incipiente y erradicar el *H. pylori* demuestran reducción en la incidencia de cáncer.

Referencia: Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: An open-label, randomized controlled trial. Lancet 2008;372:392-397.

CAPÍTULO 27

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) No se debe realizar tratamiento endoscópico

Comentario: En la actualidad, no se recomienda la terapia de erradicación endoscópica para EB sin displasia, dado el bajo riesgo de progresión a ACE, el riesgo de eventos adversos y los costos del procedimiento.

Referencia: Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2016;111:30-50.

Respuesta correcta a la pregunta 2: d) Se puede dar tratamiento endoscópico o mantener vigilancia anual

Comentario: Aunque existen diferencias de opinión entre las diferentes sociedades médicas, está aceptado actualmente que los pacientes con diagnóstico de DBG confirmada y previa evaluación de las condiciones generales de salud y sin comorbilidades limitantes, serán candidatos a recibir terapia endoscópica, aunque también se puede considerar la vigilancia endoscópica anual.

Referencia: Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2016;111:30-50.

Respuesta correcta a la pregunta 3: b) Resección endoscópica de la mucosa y ablación por radiofrecuencia

Comentario: En la actualidad, las técnicas aprobadas como primera línea de tratamiento endoscópico son la resección endoscópica de la mucosa (REM) y la ablación por radiofrecuencia (ARF), en combinación o por separado según estén indicadas.

Referencia: Evans JA, Early DS, Fukami N et al. ASGE Standards of Practice Committee The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. Gastrointest Endosc 2012;76:6.

Respuesta correcta a la pregunta 4: a) Estenosis

Comentario: El evento adverso más común de ARF es la estenosis con una estimación combinada del 5.6 por ciento.

Referencia: Orman ES, Li N, Shaheen NJ, Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: Systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1245-50.

CAPÍTULO 28

Respuesta correcta a la pregunta 1: d) Mucosectomía y disección submucosa

Comentario: El primer método para resección endoscópica de la mucosa fue la llamada mucosectomía, que se realizaba inyectando una solución para elevar la lesión y hacerla susceptible de corte con un asa de polipectomía. Debido a que el tamaño y la localización de la lesión no siempre permitía la mucosectomía, se crearon navajas y surgió así la disección submucosa, que es el segundo método de resección endoscópica.

Referencia: Tanimoto MA. Submucosal endoscopic dissection. Rev Gastroenterol Mex. 2010;75:177-85.

Respuesta correcta a la pregunta 2: b) Marcaje, inyección y corte

Comentario: Para la disección endoscópica de la submucosa se requiere de 3 pasos: el primero es el marcaje, ya que es importante marcar a 2 mm de los bordes de la lesión con la finalidad de evitar márgenes positivos. El segundo es la inyección de una solución que permita aplicar corriente de alta frecuencia sin perforar. Y el tercer paso es el corte mediante las navajas diseñadas para este propósito.

Referencias:

1. Tanimoto MA. Submucosal endoscopic dissection. Rev Gastroenterol Mex. 2010;75:177-85.
2. Tanimoto MA, Torres-Villalobos G, Fujita R. Endoscopic submucosal dissection in dogs in a World Gastroenterology Organisation training center. World J Gastroenterol. 2010;16:1759-64.

Respuesta correcta a la pregunta 3: a) Aisladas, No aisladas y tipo fórceps o tijera

Comentario: Los 3 principales tipos de navajas son: las navajas aisladas que tienen un material aislante para la punta con el propósito de evitar la perforación, con la desventaja de que no se pueden usar para marcar o para realizar la incisión inicial de la mucosa. Las navajas no aisladas cuya forma de las puntas varía de un dispositivo a otro (p. ej., lineales, anguladas). La ventaja de los dispositivos no aislados es que un solo instrumento puede realizar todos los pasos de la disección endoscópica (inyectar, marcar, cortar y coagular). Las navajas tipo fórceps o tijera fueron desarrolladas para atrapar y luego cortar en lugar de únicamente cortar. La primera ventaja de estas navajas es su seguridad, ya que el operador puede ver la parte de la lesión que atrapó antes de disecar.

Referencia: Tanimoto M, Fujita R, Morita Y. Atlas of endoscopic detection, characterization and treatment of early stage esophageal, gastric and intestinal cancer. 1st ed. Mexico: Editorial Alfil; 2013.

CAPÍTULO 29

Respuesta correcta a la pregunta 1: c) Detección y caracterización

Comentario: El diagnóstico del cáncer incipiente tiene dos pasos. El primer paso es la detección de la lesión con luz blanca convencional y una búsqueda sistemática en todas las superficies del órgano analizado (esófago, estómago o intestino). El segundo paso es la caracterización, es decir, el estudio del tipo de lesión (elevada, plana o deprimida); sus bordes (bien o mal delineados); y la profundidad de invasión estimada.

Referencia: Yao K, Nagahama T, Matsui T, Iwashita A. Detection and characterization of early gastric cancer for curative endoscopic submucosal dissection. Dig Endosc 2013; 25 (suppl. 1): 44-54.

Respuesta correcta a la pregunta 2: d) Elevadas 0-I (0-Is, 0-Isp, 0-Ip); Planas 0-II (0-IIa, 0-IIb, 0-IIc); Deprimidas 0-III

Comentario: De acuerdo con las clasificaciones de París y la japonesa, las lesiones incipientes se dividen en 0-I elevadas, 0-II planas y 0-III deprimidas. A su vez, se subdividen en: 0-Is elevada sésil; 0-Isp elevada subpediculada, y 0-Ip elevada pediculada; 0-IIa plana superficialmente eleveda; 0-IIb plana y 0-IIc plana superficalmente deprimida; 0-III deprimida.

Referencias:

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. Gastric Cancer 2011;14:101-112.
2. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy 2005;37:570-578.

Respuesta correcta a la pregunta 3: d) Para asegurar que todos los segmentos del estómago puedan ser observados es indispensable que el paciente ingiera una mezcla líquida 30 minutos antes de la endoscopía preparada con 100mL de agua que contenga 20,000U de Pronase, 1g de bicarbonato de sodio y 10mL de dimetipolisiloxano

Comentario: Para limpiar las mucosas del esófago y estómago durante una endoscopía es importante eliminar todos los restos de saliva, alimentarios y sangre porque son artefactos que impiden la detección de lesiones incipientes.

Referencia: Yao K, Nagahama T, Matsui T, Iwashita A. Detection and characterization of early gastric cancer for curative endoscopic submucosal dissection. Dig Endosc 2013; 25(suppl. 1): 44-54.

Respuesta correcta a la pregunta 4: a) Color, forma, delineación, bordes y estado de la superficie

Comentario: Es importante considerar que durante la inserción y a la salida del endoscopio se modifica la forma y volumen de la superficie mucosa debido a la insuflación y deflación. Porque el color, forma, delineación, bordes y estado de la superficie en conjunto indican el sitio y el tipo de la lesión.

Referencia: Oyama T. Endoscopic diagnosis of superficial gastric cancer for ESD. 1st ed. Japan: Springer; 2016.

CAPÍTULO 30

Respuesta correcta a la pregunta 1: a) Dar al paciente la mejor atención posible (atención centrada en el paciente)

Comentario: Aunque el implementar una cultura de calidad en la atención médica puede generar múltiples beneficios, su fin principal es conseguir que resulte en el mayor beneficio para la salud y satisfacción del paciente que recibe la atención médica, con la máxima seguridad y al menor costo posible; su esencia es que la atención sea centrada en las necesidades del paciente. No debe tener un fin punitivo para el personal.

Referencias:

1. Coronado-Zarco R, Cruz-Medina E, Macías-Hernández SI et al. El contexto actual de la calidad en salud y sus indicadores. Rev Mex Med Fis Rehab 2013;25:26-33.
2. Rutter MD, Senore C, Bisschops R et al. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy Quality Improvement Initiative: Developing performance measures. United Eropean Gastroenterol J 2016;4:30-41.
3. López-Picazo J, Alberca-de-las-Parras F, Sánchez-del-Río A et al. Quality indicators in digestive endoscopy: Introduction to structure, process, and outcome indicators. Rev Esp Enf Dig 2017;109:435-450.

Respuesta correcta a la pregunta 2: c) Frecuencia con la que el procedimiento es realizado para una indicación apropiada según las recomendaciones publicadas al respecto

Comentario: Los procedimientos endoscópicos que se realizan por indicaciones apropiadas mejoran los beneficios para el paciente y reducen riesgos innecesarios; además, aumentan la posibilidad de realizar diagnósticos clínicamente relevantes.

Referencia: Rizk MK, Sawhney MS, Cohen J et al. Quality indicators common to all GI endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2015;3-16.

Respuesta correcta a la pregunta 3: b) Tasa de detección de adenomas ≥ 25%

Comentario: La tasa de detección de adenomas definida como la frecuencia con la que se detecta al menos un adenoma en colonoscopías de escrutinio en pacientes asintomáticos con riesgo promedio, es un indicador inversamente proporcional con la presencia de cáncer de intervalo y mortalidad por CCR.

Referencias:

1. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen IM et al. Quality indicators for colonoscopy. Gastrointest Endosc 2015;31-53.
2. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 2017;49:378-397.

Respuesta correcta a la pregunta 4: d) Porcentaje de colonoscopías de escrutinio en las que se detectan adenomas

Comentario: Los indicadores en endoscopía pediátrica deben ser específicos y apropiados para este grupo. Debido a que los estudios de escrutinio para cáncer de colon no son una indicación para colonoscopía en los pacientes de este grupo de edad, la tasa de detección de adenomas no es un indicador de calidad apropiado en este contexto.

Referencia: Kramer RE, Walsh CM, Lerner DG et al. Quality Improvement in Pediatric Endoscopy: A Clinical Report from the NASPGHAN Endoscopy Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65:125-131.

CAPÍTULO 31

Respuesta correcta a la pregunta 1:
b. Dispepsia funcional

Comentario: La dispepsia funcional, de acuerdo con Roma IV, se caracteriza por plenitud postprandial y saciedad temprana, puede presentar o no el dolor abdominal. El eructo y la náusea apoyan el diagnóstico. Síntomas presentes por más de 3 meses.

Referencia: Vincenzo S, Francis K, William L et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2016;150: 1380-1392.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
b. Pirosis funcional

Comentario: La pirosis funcional es definida por Roma IV como sensación de quemazón retroesternal, sin evidencia endoscópica de daño mucoso, pHmetría con impedancia con exposición normal al ácido y al reflujo débilmente ácido, con PAS negativa (<95%) y ausencia de trastornos motores mayores por manometría.

Referencia: Qasim A, Ronnie F, Prakash G et al. Esophageal Disorders. Gastroenterology 2016;150: 1368-1379.

Respuesta correcta a la pregunta 3:
d. Sobreposición de ERGE con hipersensibilidad al reflujo

Comentario: La sobreposición de ERGE con hipersensibilidad al reflujo es un nuevo fenotipo descrito en Roma IV, se presenta cuando existe pirosis o dolor torácico en pacientes con evidencia previa de reflujo por endoscopía que no responden a IBP y que tienen exposición fisiológica al ácido en la pHmetría con impedancia en "On" con PAS positiva (>95%).

Referencia: Qasim A, Ronnie F, Prakash G et al. Esophageal disorders. Gastroenterology 2016;150: 1368-1379.

Respuesta correcta a la pregunta 4:
c. Propulsión defecatoria inadecuada

Comentario: La propulsión defecatoria inadecuada es una nueva categoría en los TF defecatorios que se caracteriza por una fuerza de pujo o presión intrarrectal menor a 45mmHg, en un paciente con estreñimiento funcional, independientemente del comportamiento de los músculos pélvicos.

Referencia: Satish R, Adil B, Giuseppe C et al. Anorectal disorders. Gastroenterology 2016;150:1430-1142.

CAPÍTULO 32

Respuesta correcta a la pregunta 1:
c. Terapia Cognitivo-Conductual

Comentario: Las otras opciones no constituyen una modalidad de psicoterapia, la TCC es la más objetivable y estandarizada, por tanto, la más utilizada en las investigaciones, además, tiene el mayor tamaño del efecto reportado: de 0.69.

Referencia: Laird K, Tanner-Smith E, Russell A et al. Short-term and long-term efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Clin Gasatroenterol Hepatol 2016;14:937-947.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
a. La adaptación y empoderamiento del paciente frente a la enfermedad

Comentario: Cuando el paciente logra el entendimiento de los factores mentales involucrados en la enfermedad, adquiere herramientas que le permiten afrontar las molestias físicas mejorando su funcionalidad y calidad de vida.

Referencia: Radziwon C, Lackner J. Cognitive behavioral therapy for IBS: How useful, how often, and how does it work? Curr Gastroenterol Rep; 19:49.

Respuesta correcta a la pregunta 3:
c. Catastrofización

Comentario: Este proceso se ejemplifica frecuentemente cuando un paciente, ante la aparición de una molestia física, piensa en un posible diagnóstico mortal o en la imposibilidad de controlar el síntoma.

Referencia: Surdea-Blaga T, Baban A, Nedelcu L et al. Psychological interventions for irritable bowel syndrome. J Gastrointestin Liver Dis 2016;25: 359-366.

Respuesta correcta a la pregunta 4:
d. Las tasas de respuesta a placebo de las intervenciones psicológicas son similares a las reportadas con psicofármacos y tratamiento de medicamento y hábitos higiénico-dietéticos

Comentario: Las tasas de respuesta al placebo son similares entre la psicoterapia y las otras modalidades clásicas de intervención con medicamento y cambios en la dieta, aproximadamente de 40 por ciento.

Referencia: Flik C, Bakker L, Laan W et al. Systematic review: The placebo effect of psychological interventions in the treatment of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2017;23:2223-2233.

CAPÍTULO 33

Respuesta correcta a la pregunta 1:
d. > 50%

Comentario: Basados en encuestas, el uso de medicina alternativa y complementaria varía desde 5% hasta 70% en la población general y 40% en pacientes pediátricos, y más de 50% en pacientes con síndrome del intestino irritable.

Referencia: Chen JDZ, Yin J, Hou X et al. Complementary and alternative therapies for functional gastrointestinal diseases 2016. Evid Based Complement Alternat Med 2017; 2017:2089165.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
e. 36%

Comentario: Se estima que la frecuencia de consumo de herbolaria dentro de la medicina alternativa en los trastornos funcionales digestivos es de 36.7%

Referencia: Lahner E, Bellentani S, Bastiani RD et al. A survey of pharmacological and nonpharmacological treatment of functional gastrointestinal disorders. United European Gastroenterol J 2013;1:385-93.

Respuesta correcta a la pregunta 3:
e. El Iberogast (STW5) y el rikkunshito

Comentario: El Iberogast (STW5) y en rikkunshito son los dos compuestos con mayor evidencia científica de calidad y han demostrado utilidad en el alivio sintomático de la dispepsia funcional.

Referencias:
- Talley NJ. Functional dyspepsia. N Engl J Med 2015;373:1853-63.
- Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares et al. Consenso mexicano sobre dispesia. Rev Gastroenterol Mex 2017;82:309-327.

Respuesta correcta a la pregunta 4:
a. Grelina

Comentario: El Rikkunshito aumentó los niveles de grelina acetilada en el plasma y reguló los signos de dismotilidad gastrointestinal.

Referencia: Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. Ther Adv Chronic Dis 2018;9:23-32.

CAPÍTULO 34

Respuesta correcta a la pregunta 1:
c. Manometría anorrectal

Comentario: Tiene su principal valor al poder cuantificar con objetividad y exactitud alteraciones sensoriales o de la distensibilidad rectal, permite conocer la longitud del esfínter anal, las presiones en reposo y durante el esfuerzo de los esfínteres anales interno y externo, y evaluar los reflejos recto-anal inhibitorio y el contráctil. En nuestro medio, es el método diagnóstico más utilizado y permite inferir la presencia de daño nervioso intramural (ausencia del reflejo recto-anal inhibitorio) o nervioso distal (ausencia del reflejo recto-anal contráctil).

Referencia: Yeap ZH, Simillis C, Qiu S et al. Diagnostic accuracy of anorectal manometry for fecal incontinence: a meta-analysis. Acta Chi Belg 2017;117: 347-355.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
b. Integridad anatómica esfintérica y del piso pélvico

Comentario: La retroalimentación biológica, también conocida como biofeedback, consiste básicamente en enseñar al paciente a contraer en forma eficaz el esfínter externo y el anillo anorrectal; en consecuencia, mejora la fuerza y la duración de la contracción anal, la coordinación esfintérica asociada a la distensión rectal y logra mejorar la sensibilidad rectal. Por ello se requiere de integridad anatómica esfintérica y del piso pélvico.

Referencia: Lee HJ, Jung KW, Myung SJ. Technique of functional and motility test: How to perform biofeedback for constipation and fecal incontinence. J Gastroenterol Motil 2013;19:532-537.

Respuesta correcta a la pregunta 3:
a. Debe existir integridad neuromuscular y contracción voluntaria clínicamente detectable

Comentario: La esfinteroplastía descrita por Fang demuestra resultados buenos a excelentes en la mayoría de los pacientes que presentan una masa residual muscular adecuada, y en quienes los siguientes factores deben tomarse en cuenta para asegurar un resultado exitoso. Entre otros, debe existir integridad neuromuscular y contracción voluntaria clínicamente detectable. Los resultados de esta técnica se han reportado como buenos a excelentes en más de 90% de los casos.

Referencia: Oberwalder M, Dinnewitzer A, Nogueras JJ et al. Imbrication of the external anal sphincter may yield similar functional results as overlapping repair in selected patients. Colorectal Dis 2008; 10:800-804.

Respuesta correcta a la pregunta 4:
d. Reduce el volumen de distensibilidad rectal

Comentario: El calor aplicado resulta en una contracción lineal que dé por resultado encogimiento del tejido. En el sitio de la cicatrización, se sustituyen el tejido por fibroblastos y colágena y posteriormente es remodelado en un periodo de 12 meses. Este efecto reduce la distensibilidad del recto. El cambio de la capacidad de distensibilidad del recto puede tener un efecto de barrera del esfínter fecal sin aumentar la presión basal.

Referencia: Frascio M, Mandolfino F, Imperatore M et al. The SECCA procedure for fecal incontinence: A review. Colorectal Dis 2014;16:167-172.

CAPÍTULO 35

Respuesta correcta a la pregunta 1:
b. Pancreatitis crónica idiopática ducto céntrica

Comentario: Hasta 25% de los afectados por IDCP presenta enfermedad inflamatoria intestinal, la cual se observa en menos de 5% de los casos con pancreatitis autoinmune.

Referencias:

- Sugumar A, Smyrk TC, Takahashi N et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) are distinct clinical forms of autoimmune pancreatitis (AIP). Pancreas 2008;37:497.
- Sahani DV, Kalva SP, Farrel J et al. Autoimmune pancreatitis: Imaging features. Radiology 2004;233:345-352.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas 2011;40:352-8.

Respuesta correcta a la pregunta 2:
a. Pancreatitis autoinmune

Comentario: Serológicamente, el diagnóstico puede sospecharse mediante determinación de niveles de IgG4. Niveles 2 veces por arriba de lo normal tienen una especificidad diagnóstica para PAI >95 por ciento.

Referencias:

- Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2007;102: 1646-1653.
- Raina A, Krasinskas AM, Greer JB et al. Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer: Elevations not associated with autoimmune pancreatitis. Arch Pathol Lab Med 2008;132:48-53.
- Morselli-Labate AM, Pezzilli R. Usefulness of serum IgG4 in the diagnosis and follow up of autoimmune pancreatitis: A systemic literature review and meta analysis. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:15-36.

Respuesta correcta a la pregunta 3:
b. Falso

Comentario: Las biopsias por aspiración guiada por ultrasonido endoscópico (considerada el método ideal para adquirir tejido pancreático) no proporciona material útil para el diagnóstico de estas enfermedades y muestran un rendimiento diagnóstico bajo.

Referencias:

- Imai K, Matsubayashi H, Fukutomi A et al. Endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy using 22-gauge needle in diagnosis of autoimmune pancreatitis. Dig Liv Dis 2011;43:869-874.
- Kanno A, Ishida K, Hamada S et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria. GIE 2012;76:594-602.
- Kerdsirichairat T, Saini SD, Chamberlain PR, Prabhu A. Autoimmune pancreatitis diagnosed with core biopsy obtained from a novel fork tip EUS needle. ACG Case Rep J 2017;4:e7.

Respuesta correcta a la pregunta 4:
a. Pancreatitis autoinmune

Comentario: En más de 50% de los casos se observa involucro extrapancreático, siendo el sitio más frecuente la vía biliar (colangitis autoinmune asociada a IgG4) y con menor frecuencia fibrosis retroperitoneal, lesiones renales y pulmonares, entre otros.

Referencias:

- Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:1010-1016.
- Otsuki M, Cheng JB, Okazaki K et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis; consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. J Gastroenterol 2008; 43:403-408.
- Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: Introducing the Mayo Clinic´s HISORt criteria. J Gastroenterol 2007; 42 (suppl 18): 39-41.

CAPÍTULO 36

Respuesta correcta a la pregunta 1:
b. un valor de ACE <5ng/mL tiene alta especificidad para quiste no mucinoso

Comentario: *En las lesiones quísticas pancreáticas, un valor de ACE <5ng/mL tiene una sensibilidad del 50% con especificidad 95% para quiste seroso, pseudoquiste o neuroendocrino con degeneración quística.*

Referencia: van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. Gastrointest Endoc. 2005; 62:383-389

Respuesta correcta a la pregunta 2:
d. ultrasonido endoscópico.

Comentario: *El ultrasonido endoscópico tiene una sensibilidad del 89 al 94%, incluso para litos menores a 5mm. La sensibilidad de la colangioresonancia magnética en dicho escenario es del 33 al 71%.*

Referencia: Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA. et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. Gastrointest Endosc. 2010. Jan;71(1):1-9

Respuesta correcta a la pregunta 3:
c. se asocia a menor costo y menor estancia hospitalaria en comparación con cirugía

Comentario: *El abordaje escalonado ascendente ha mostrado reducir la tasa de fístula pancreática, estancia hospitalaria y costos por lo que debe considerarse la estrategia de elección en pacientes con necrosis infectada encapsulada.*

Referencia: van Brunschot S, Van Grinsven J, Van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: a multicenter randomized trial. Lancet 2018; 391: 51-58.

Respuesta correcta a la pregunta 4:
a. se recomienda la realización inicial de litotricia extracorpórea

Comentario: *Para el tratamiento de pancreatitis crónica dolorosa no complicada, los litos radiopacos >5mm que causan obstrucción del conducto pancreático principal se recomienda la realización de litotricia extracorpórea como primer paso seguido de retiro endoscópico inmediato de los fragmentos.*

Referencia: Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A. et al. ESGE Guideline for endoscopic treatment of chronic pancreatitis: Endoscopy 2012; 44: 784-796.

Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, Ciudad de México. Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en mayo de 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