

“Nuevos avances terapéuticos en gastroenterología”

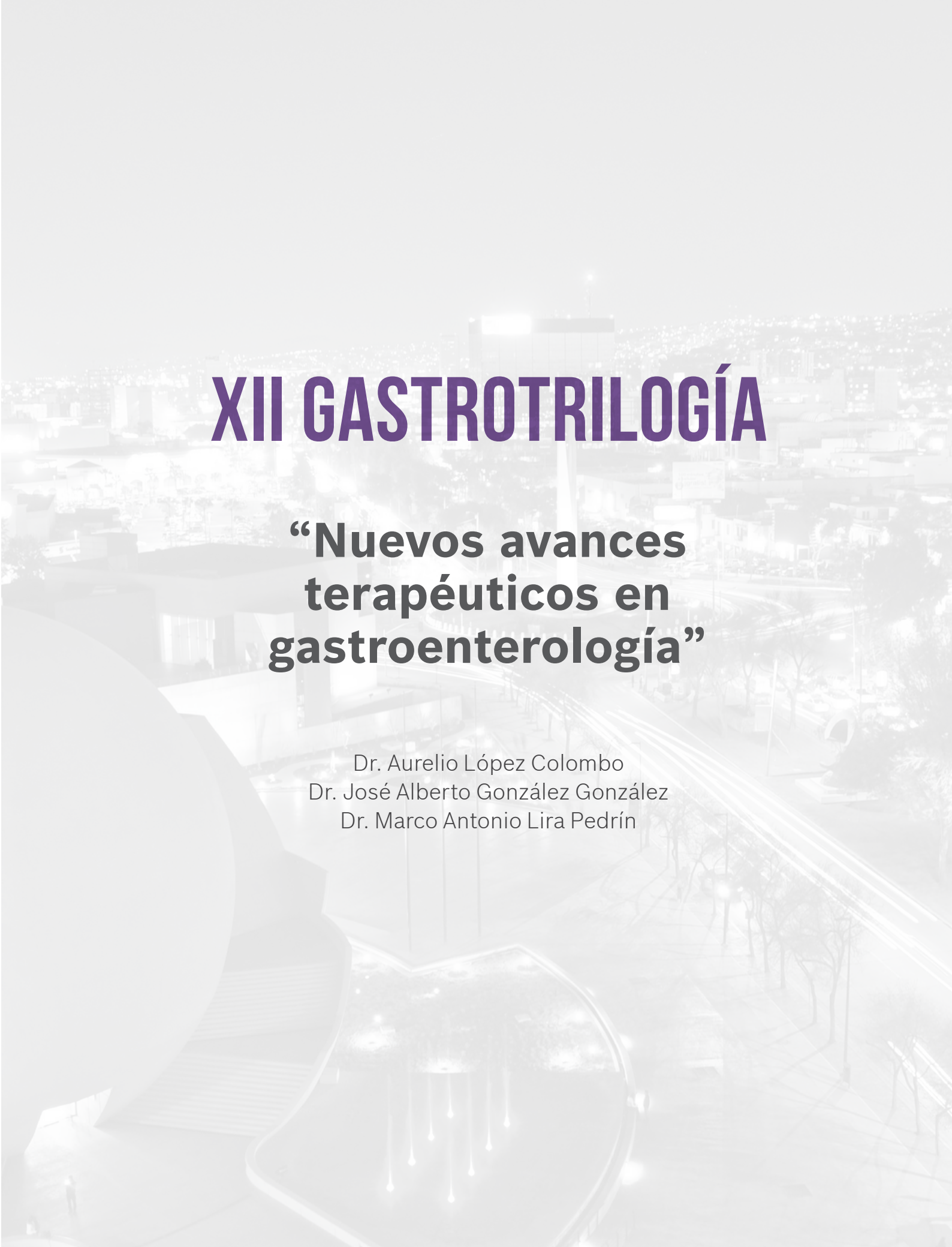
# XII GASTROTRILOGÍA

“Nuevos avances  
terapéuticos en  
gastroenterología”

Dr. Aurelio López Colombo  
Dr. José Alberto González González  
Dr. Marco Antonio Lira Pedrín





An aerial night view of a city, likely Mexico City, with a large fountain in the foreground. The city lights are visible in the background, and the fountain's water is illuminated. The text is overlaid on this image.

# **XII GASTROTRILOGÍA**

## **“Nuevos avances terapéuticos en gastroenterología”**

Dr. Aurelio López Colombo  
Dr. José Alberto González González  
Dr. Marco Antonio Lira Pedrín

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

Dr. Aurelio López Colombo  
Dr. José Alberto González González  
Dr. Marco Antonio Lira Pedrín

*XII Gastrotrilogía: Nuevos avances terapéuticos en gastroenterología*  
es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.  
Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.  
La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación  
de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.  
Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,  
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,  
Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.  
Impreso en México. El tiro consta de 500 ejemplares.

1a. edición  
© 2017, Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN: 978-607-437-417-9

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 y Carolina Alessia Villalobos Pagani

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

# XII GASTROTRILOGÍA

**“Nuevos avances  
terapéuticos en  
gastroenterología”**

Dr. Aurelio López Colombo  
Dr. José Alberto González González  
Dr. Marco Antonio Lira Pedrín

## PRÓLOGO

La gastroenterología, al igual que el resto de la medicina, ha experimentado cambios impresionantes en los últimos años. Los nuevos conocimientos han traído consigo nuevas alternativas terapéuticas con grandes beneficios para los pacientes. Un claro ejemplo es el tratamiento de la hepatitis C. Los tratamientos disponibles hasta hace muy poco ofrecían una eficacia muy pobre que apenas superaba 50%. Hoy en día, contamos con tratamientos que eliminan el virus en aproximadamente 95% de los casos, con mucho menos efectos adversos. Podríamos también señalar el caso de los nuevos biológicos que ofrecen una alternativa para el control de la enfermedad inflamatoria intestinal en donde antes no había mucho que ofrecer.

La lista de nuevas alternativas terapéuticas es larga y seguramente seguirá creciendo. Es por eso que el tema de la XII Gastrotrilogía, que se llevará a cabo en la ciudad de Tijuana será "Nuevos avances terapéuticos en gastroenterología".

Entre los profesores nacionales y extranjeros que participaran en esa gastrotrilogía quiero destacar la presencia del Dr. David Kershenobich, Director General del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", expresidente de nuestra asociación y quien recientemente ha recibido la Medalla al Mérito en Ciencias que otorga la Asamblea Legislativa de la Ciudad de México, por lo que le ofrecemos una sincera felicitación.

Los temas de esta Gastrotrilogía han quedado plasmados en este producto académico que tenemos la confianza que será de su agrado.

¡La AMG está cambiando!

**Dr. Aurelio López Colombo**

Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C.

DIRECTORES DE CURSO

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

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

**Dr. Marco Antonio Lira Pedrín**  
Profesor de Gastroenterología la Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Baja California  
Mexicali, Baja California, México

LISTA DE AUTORES

**Dr. Guillermo Rafael Aceves Tavares**  
Jefe de Servicio de Gastroenterología  
Hospital General del Estado Dr. Ernesto Ramos Bours  
Hermosillo, Sonora, México

**Dra. María de Lourdes Altamirano Castañeda**  
Unidad de Endoscopia Gastrointestinal,  
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de  
Especialidades Bernardo Sepúlveda,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México, México

**Dr. Raúl Bernal Reyes**  
Sociedad Española de Beneficencia  
Pachuca, Hidalgo, México

**Dr. Francisco Javier Bosques Padilla**  
Escuela de Medicina del Tec de Monterrey,  
Campus Monterrey  
Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario  
Monterrey, Nuevo León, México

**Dr. Jaime Javier Cantú Pompa**  
Escuela de Medicina del Tec de Monterrey,  
Campus Monterrey  
Monterrey, Nuevo León, México

**Dr. Ramón I. Carmona Sánchez**  
Unidad de Medicina Ambulatoria Christus Muguerza  
San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

**Dra. Luz María Castro Reyes**  
Médico residente de tercer año de Gastroenterología,  
Hospital Español de México  
Ciudad de México, México

**Dr. Enrique Coss Adame**  
Departamento de Gastroenterología  
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México

**Dr. Louis Francois De Giau Triulzi**  
Médico de base del Servicio de Gastroenterología-  
Endoscopia Digestiva  
Hospital Español de México  
Ciudad de México, México

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

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

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

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

**Dr. Óscar Víctor Hernández Mondragón**  
Unidad de Endoscopia Gastrointestinal  
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de  
Especialidades Bernardo Sepúlveda,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México, México

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

**Dr. Marco Antonio Lira Pedrín**  
Profesor de Gastroenterología la Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Baja California  
Mexicali, Baja California, México

**Dr. Aurelio López Colombo**  
Dirección de Educación e Investigación en Salud,  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades,  
Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho, IMSS,  
Puebla, Puebla, México

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

**Dr. Roberto F. Martínez Macías**  
Unidad de Hígado. Depto. de Medicina Interna  
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León, México

**Dra. Linda Elsa Muñoz Espinosa**  
Unidad de Hígado. Depto. de Medicina Interna  
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León, México

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

**Dr. Francisco Miguel Otero Ortiz**  
Escuela de Medicina del Tec de Monterrey,  
Campus Monterrey  
Monterrey, Nuevo León, México

**Dr. Mario Peláez Luna**  
Profesor Asociado de Medicina, División  
Investigación, Facultad de Medicina, UNAM  
Departamento de Gatroenterología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México

**Dr. Eduardo Prado Orozco**  
Presidente de la Asociación Mexicana de Cirugía  
del Aparato Digestivo, A. C.  
Ciudad de México, México

**Dr. José María Remes Troche**  
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad  
Gastrointestinal  
Instituto de Investigaciones  
Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana  
Xalapa, Veracruz, México

**Dra. Celina Rodríguez Leal**  
Departamento de Gastroenterología,  
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México

**Dr. Jesús Alejandro Ruiz Manríquez**  
Departamento de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México



**Dra. Andrea Sarmiento Aguilar**  
Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal,  
Departamento de Gastroenterología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México

**Dra. Andrea Soriano Ríos**  
Departamento de Gastroenterología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México

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

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez**  
Clínica de Páncreas.  
Departamento de Gastroenterología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México

**Dr. Enrique Wolpert Barraza**  
Clínica Lomas Altas y Centro Médico ABC  
Ciudad de México, México

**Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**  
Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal,  
Departamento de Gastroenterología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México

**Dr. Felipe Zamarripa Dorsey**  
Hospital Juárez de México  
Ciudad de México, México

ÍNDICE DE CONTENIDO

|    |                                                                                                                                                                                                                  |     |                                                                                                                                                                                       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | Nuevos métodos diagnósticos y de tratamiento en hemorragia de tubo digestivo<br>Dr. Óscar Víctor Hernández Mondragón<br>Dra. María de Lourdes Altamirano Castañeda<br>Dr. Aurelio López Colombo                  | 79  | Nuevas alternativas en el tratamiento de la Colangitis Biliar Primaria y la Colangitis Esclerosante Primaria<br>Dra. Linda Elsa Muñoz Espinosa<br>Dr. Roberto F. Martínez Macías      |
| 19 | Endoscopia en el paciente con uso de anticoagulantes<br>Dr. Louis Francois De Giau Triulzi<br>Dra. Luz María Castro Reyes                                                                                        | 87  | Terapias emergentes en la esteatohepatitis no alcohólica<br>Dr. Marco Antonio Lira Pedrín                                                                                             |
| 23 | Manejo médico del sangrado variceal<br>Dra. Angélica I. Hernández Guerrero<br>Dra. María del Carmen Manzano Robleda                                                                                              | 97  | Alternativas en el Tratamiento de Ascitis Refractaria y Síndrome Hepatorrenal<br>Dr. Sergio Gabriel Muñoz Martínez<br>Dr. Jesús Alejandro Ruíz Manríquez<br>Dr. Aldo Torre Delgadillo |
| 29 | ¿Cuándo y cómo iniciar el tratamiento con biológicos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)?<br>Dr. Jaime Javier Cantú Pompa<br>Dr. Francisco Miguel Otero Ortiz<br>Dr. Francisco Javier Bosques Padilla | 107 | ¿Existen nuevas alternativas en el tratamiento médico de la obesidad?<br>Dr. Raúl Bernal Reyes                                                                                        |
| 39 | Qué hay de nuevo con los agentes biológicos en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal<br>Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho<br>Dra. Andrea Sarmiento Aguilar                                      | 113 | Los métodos endoscópicos son de utilidad en el tratamiento de la obesidad<br>Dr. Eduardo Prado Orozco                                                                                 |
| 51 | Tratamiento actual de la infección por <i>Clostridium Difficile</i><br>Dr. Guillermo Rafael Aceves Tavares                                                                                                       | 121 | ¿Cuándo y qué cirugía indicar en el tratamiento de la obesidad?<br>Dra. Adriana Díaz Coppe Gutiérrez<br>Dr. Miguel Francisco Herrera Hernández                                        |
| 55 | Trastornos relacionados con la ingesta de gluten<br>Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez                                                                                                                          | 129 | Abordaje en el diagnóstico y tratamiento de la Dispepsia Funcional<br>Dr. Ramón I. Carmona Sánchez                                                                                    |
| 61 | Estenosis biliar: abordaje y tratamiento<br>Dr. Felipe Zamarripa Dorsey                                                                                                                                          | 139 | Cómo evaluar y tratar el estreñimiento crónico<br>Dr. José María Remes Troche                                                                                                         |
| 67 | Nuevas terapias en endoscopia en pancreatitis crónica y pancreatitis aguda<br>Dr. José Alberto González González<br>Dr. Emmanuel I. González Moreno                                                              | 153 | Tratamiento actual del síndrome de colon irritable<br>Dra. Celina Rodríguez Leal<br>Dr. Enrique Coss Adame                                                                            |
| 75 | Abordaje diagnóstico y terapia de lesiones quísticas de páncreas<br>Dra. Andrea Soriano Ríos<br>Dr. Mario Peláez Luna                                                                                            | 165 | Tratamiento actual de la Hepatitis C<br>Enrique Wolpert Barraza                                                                                                                       |

## Nuevos métodos diagnósticos y de tratamiento en hemorragia de tubo digestivo

Dr. Óscar Víctor Hernández Mondragón<sup>1</sup>, Dra. María de Lourdes Altamirano Castañeda<sup>1</sup>, Dr. Aurelio López Colombo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endoscopia Gastrointestinal, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México  
<sup>2</sup>Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla, Puebla, México

### INTRODUCCIÓN

La hemorragia por úlcera péptica es uno de los motivos más frecuentes de hospitalización en patología digestiva con una incidencia de 19.4 a 57 casos por 100,000 individuos por año y una mortalidad de 3.5 a 10% (1, 2). La mayoría de los pacientes muere por causas no relacionadas con la hemorragia. La descompensación cardiopulmonar representa 37% de las causas de mortalidad no relacionada con la hemorragia. Es por ello que una rápida y apropiada resucitación inicial debe preceder a cualquier medida diagnóstica (3, 4). En México no contamos con una estadística adecuada para la valoración de la prevalencia de la enfermedad; sin embargo, representa una de las causas más frecuentes de atención médica dentro de cualquier nivel de atención hospitalaria en nuestro país.

### ENDOSCOPIA PARA EL DIAGNÓSTICO

#### A) Reanimación pre endoscópica

Ante la sospecha de hemorragia digestiva alta se recomienda realizar inmediatamente una valoración clínica correcta para el inicio de resucitación con cristaloides en caso de que exista inestabilidad hemodinámica. Además, está recomendado el inicio pre endoscópico de inhibidor de bomba de protones (IBP) a dosis de 80 mg en bolo en caso de sospecha de origen no variceal y de fármacos vasoactivos como la terlipresina 1-2 mg en bolo en caso de sospecha variceal. El objetivo es llevar la Hb a un valor entre 7 y 9 gr/dl (5-7).

#### B) Escala de estratificación

La escala de Glasgow-Blatchford sigue siendo la base en la estratificación de estos pacientes de forma pre endoscópica. Esta escala determina qué

pacientes requerirán el estudio (>2 puntos) vs. aquellos que no (0-1 puntos) y que podrían ser dados de alta a domicilio sin requerir hospitalización (8-10).

#### C) Fármacos

La utilización de IBP sigue siendo útil en el manejo de estos pacientes, ya que su administración pre endoscópica permite disminuir la incidencia de estigmas de hemorragia de alto riesgo (OR 0.67, IC 95% 0.5-0.84). No se recomienda el uso de fármacos vasoactivos en sospecha de hemorragia no variceal. Pero su uso y el de antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas de 2da o 3era generación y quinolonas) está indicado cuando la sospecha es de hemorragia de origen variceal, y sobre todo en pacientes con datos de hipertensión portal y ascitis (11, 12).

#### D) Sonda nasogástrica

El lavado por sonda tiene una sensibilidad baja de 44% y una especificidad de 95% para la distinción entre causa alta y baja de hemorragia. Éstas aumentan a 77% cuando se intenta determinar una causa severa. Pero su utilidad es limitada para facilitar la visualización endoscópica, establecer el pronóstico de hemorragia o la necesidad de una segunda revisión; su uso se asocia a una tasa de falla de entre 13 y 19% para confirmar el origen superior (13, 14). No se recomienda colocación de sonda nasogástrica cuando se sospecha de hemorragia variceal.

#### E) Momento de la endoscopia

Los pacientes con hemorragia digestiva alta deben ser revisados endoscópicamente dentro de las primeras 24 horas de admisión. La endoscopia muy temprana (<12 horas) se utiliza en pacientes con hemorragia evidente y características de alto riesgo

(taquicardia, hipotensión) que no responden al tratamiento de resucitación inicial (15, 16).

**F) Estratificación endoscópica**

La clasificación de Forrest (17) es un método de estratificación adecuado y ampliamente utilizado en hemorragia gastrointestinal de origen ulceroso para la selección de pacientes que requieren tratamiento endoscópico y la predicción de resangrado. Con los recientes avances en los dispositivos y agentes hemostáticos, esta clasificación continúa desempeñando un papel esencial en la guía de las decisiones de tratamiento (18-20).

Figura 1. Clasificación de Forrest para hemorragia por úlcera péptica

| Clasificación de Forrest                                                                                    | Recurrencia de hemorragia (%) | Necesidad de cirugía (%) | Mortalidad (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------|
| <b>Tipo I: Hemorragia activa</b><br>I a: Pulsátil<br>I b: En capa                                           | 55-100                        | 35                       | 11             |
| <b>Tipo II: Hemorragia reciente</b><br>II a: Vaso visible<br>II b: Coágulo adherente<br>II c: Mancha oscura | 40-50<br>20-30<br>10          | 34<br>10<br>6            | 11<br>7<br>3   |
| <b>Tipo III: Lesión sin estigmas</b><br>Base limpia                                                         | 5                             | 0.5                      | 2              |

Se debe proporcionar tratamiento endoscópico a los pacientes con hemorragia activa (Ia), sangrado en capa (Ib), en aquellos con la presencia de un vaso visible (IIa) y puede ser considerada en quienes hay un coágulo adherido resistente al riego vigoroso (IIb), el resto no se beneficiaría con un tratamiento endoscópico debido a la alta tasa de resolución y baja mortalidad (21-24).

ENDOSCOPIA EN EL TRATAMIENTO

En la actualidad, existen múltiples terapias de tratamiento endoscópico que, de acuerdo con su mecanismo de acción y forma de utilización, se clasifican en métodos de inyección, métodos térmicos, métodos mecánicos y métodos tópicos.

A) Métodos de inyección

El principal mecanismo de acción de la terapia de inyección es el taponamiento resultante del efecto por volumen: la escleroterapia en el caso del alcohol y sus derivados, y la obturación en el caso del cianoacrilato, entre otras sustancias. Hoy en día, se considera a la epinefrina (adrenalina) como un método común y eficaz para el tratamiento de la hemorragia digestiva no variceal; sin embargo, diversos trabajos han demostrado que su utilización como monoterapia

no debe realizarse, debido al alto índice de resangrado (>20%); es por ello que se le considera como un tratamiento “puente”, antes de la aplicación de otros métodos. Por ende, la terapia combinada representa actualmente el estándar de oro en el tratamiento de la hemorragia de origen ulceroso y de otras causas de hemorragia digestiva no variceal, con una eficacia superior a 98% para la coaptación del sangrado y una tasa de resangrado menor a 5%. El uso de esclerosantes aún se encuentra apoyado en su alta efectividad para la coaptación inicial de sangrado y bajas tasas de resangrado inicial. Los eventos adversos e inclusive casos de resangrado documentados por el efecto ulcerogénico secundario han limitado su utilización en distintos centros, por lo que deben ser utilizados con cuidado y no se recomiendan de primera línea en las distintas causas de hemorragia digestiva no variceal, a menos de que no se cuente con otros métodos más seguros y efectivos como los métodos mecánicos (*clips*). Finalmente, el papel de los obturadores (trombina, cianoacrilato) en la hemorragia no variceal está en debate, sin embargo, su utilización en la hemorragia de origen variceal secundaria a la ruptura de várices fúndicas está demostrada por su alta tasa de eficacia y bajos eventos adversos. La aplicación de los métodos de inyección se realiza con agujas de 23 a 25G, que cuentan con una aguja

de 3-5 mm de longitud; sin embargo, existe disponibilidad de agujas especiales con una longitud mayor (2 y 7 mm) (25-27).

B) Métodos térmicos

Los métodos térmicos se dividen en métodos de contacto y no contacto. El objetivo es la utilización de la corriente eléctrica a través de un dispositivo que permite la generación de calor en un punto específico generando la hemostasia secundaria. Estos métodos generan una hemostasia local por medio de la presencia de edema local, coagulación de las proteínas del tejido, contracción de los vasos y activación de la cascada de coagulación de forma indirecta. Existen múltiples tipos de catéteres que se utilizan para este fin y en el caso de los métodos de no contacto, el argón plasma sigue siendo de gran utilidad en el manejo de múltiples lesiones, representando la primera línea en pacientes con lesiones vasculares múltiples en tubo digestivo. Los métodos en general son muy seguros y el ejemplo más importante de ellos es la coagulación bipolar, la cual no tiene necesidad de generar un arco eléctrico en el paciente y, por tanto, aumentando la seguridad, sin embargo, con las unidades electro quirúrgicas de última generación esto no es un problema, ya que en la medición de la impedancia en el paciente la seguridad es superior al compararla con el uso sondas bipolares, pero con acción monopolar (28). En los pacientes que presentan hemorragia digestiva no variceal estos métodos generalmente se combinan con los métodos de inyección para obtener las mejores tasas de eficacia y seguridad (>95%) y la menor tasa de resangrado (<5%). También pueden utilizarse de forma aislada, sobre todo en pacientes con úlceras Forrest Ib y IIa, donde el campo de visión permite su utilización de forma segura a diferencia de pacientes con estigmas de sangrado más activos como el Ia o de incertidumbre (IIb), donde la combinación con inyección es imperativa (29). En pacientes con síndrome de Mallory-Weiss y Lesión de Dieulafoy, este método se debe utilizar con la combinación con un método de inyección. En pacientes con lesiones vasculares del tipo angiodisplasias o en ectasias vasculares antrales, se puede utilizar de manera aislada (30-32).

C) Métodos mecánicos

Probablemente se trata de los métodos que han tenido la mayor evolución durante los últimos años. Esto se debe a su alto índice de efectividad, seguridad y fácil aplicación, por lo que en muchos casos se consideran el tratamiento de elección. Estos métodos

incluyen a los *clips*, que pueden ser de dos tipos: a través del canal del endoscopio y aquellos que se utilizan por fuera del equipo, finalmente también se incluye la ligadura variceal (método de elección en el tratamiento de várices esofágicas). Su mecanismo consiste en generar una compresión local en el sitio de sangrado y con ello poder obtener la coaptación. Los más recientes avances en los *clips* incluyen novedosos sistemas de rotación del clip, mejor forma de posicionamiento y liberación. Sin embargo, aunque este tipo de métodos se pueden aplicar directamente al vaso y el cese de la hemorragia se puede cotejar en el momento de su aplicación, las tasas de éxito disminuyen o son muy variables cuando el tratamiento se realiza en lesiones más extensas o no vasculares (85-98%). Sin embargo, este tipo de métodos no producen un daño tisular alrededor de la lesión como los métodos térmicos, y por tanto, pueden ser preferibles en pacientes con problemas de coagulación, uso de antiagregantes plaquetarios o en condiciones hematológicas desfavorables, aunque esto no ha sido absolutamente evaluado en ensayos clínicos de alta calidad (33-36).

*Ovesco*. Los *clips* que se montan por fuera del equipo tienen la gran ventaja de que pueden alcanzar a comprimir más tejido e inclusive todas las capas de forma transmural y con ello generar una eficacia mayor a otros métodos. El clip Over-The-Scope (OTSC, Ovesco, Tübingen, Alemania) es un moderno dispositivo de corte endoscópico diseñado para la aproximación de tejidos. Se ha utilizado para el cierre de fístulas y perforaciones. El OTSC consiste en un clip de nitinol que se fija a la punta del endoscopio. El clip desplegado captura y cierra el tejido succionado en la tapa del aplicador, comprimiendo así las lesiones hasta la cicatrización. Los estudios en modelos animales y los limitados datos de uso clínico apoyan la eficacia de OTSC para el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal y una serie de pequeños casos han demostrado una hemostasia eficaz resultante del uso de OTSC en pacientes para los cuales la inyección de epinefrina y la colocación de un clip estándar han sido fallidos (37-38).

*Padlock clip*. Es un clip de candado (Aponos Medical, Kingston, NH). Se compone de un anillo de nitinol con 6 agujas internas pre ensambladas sobre capuchón aplicador. El cable de disparo está situado junto al eje del endoscopio, liberando así el canal de trabajo para una succión continua de sangre y secreciones. Este diseño puede permitir una succión más eficaz del tejido dentro de la tapa, por lo que no se requieren otros instrumentos para la retracción del tejido. El candado fue utilizado por Armellini et al. para



tratar a 5 pacientes con sangrado gastrointestinal. Tres pacientes presentaban lesiones hemorrágicas recurrentes por úlcera rectal hemorrágica, una con sangrado post-polipectomía y una hemorragia por lesión duodenal de Dieulafoy. Por tanto, se trata de un clip que tiene la ventaja de liberar el canal de trabajo y poder ser utilizado con endoscopios convencionales; sin embargo, se requieren estudios en un mayor número de pacientes con diferentes condiciones de hemorragia digestiva no variceal para determinar su verdadero papel en el tratamiento de este tipo de pacientes (39).

#### D) Métodos tópicos

**Hemospray.** (Cook Medical, Winston-Salem, Carolina del Norte) Es un polvo inorgánico que se utilizó por primera vez para controlar el sangrado externo en el campo de batalla. Este polvo forma una barrera mecánica sobre el sitio de sangrado. Es absorbente y actúa como un separador de suero, aumentando así la concentración de factores de coagulación. Finalmente, el polvo activa la cascada de coagulación intrínseca. Las ventajas de Hemospray son su facilidad de uso y que actúa como un "extintor", incluso en lugares difíciles. Una desventaja es la incapacidad de usar otra modalidad si la hemostasia falla, ya que el polvo oscurece el sitio objetivo. Además, sólo funciona cuando hay sangrado activo o exudado del vaso o lesión. Hemospray se comercializa actualmente en Europa, Canadá, Asia y Australia, pero no está aprobado por la FDA para su uso en Estados Unidos (40-42).

**Endoclot.** El sistema hemostático de polisacáridos EndoClot (Vitamed, Dural, Australia y Malasia, EndoClot Plus Inc, Santa Clara, CA) está diseñado para ser utilizado como hemostático para controlar el sangrado de vasos capilares, venosos o arteriales en el tracto gastrointestinal. Consiste en almidón, lo que explica su costo relativamente bajo. El aplicador comprende una cámara de mezcla de polvo/gas, un catéter de suministro (7F de ancho, 1800 o 2300 mm de longitud) y un tubo de conexión entre un filtro de gas y una fuente de gas externa. Falta evidencia científica rigurosa de su eficacia. Un estudio describió su utilidad para prevenir y controlar el sangrado asociado a la resección endoscópica de la mucosa (EMR) en 181 lesiones de 81 pacientes. Es fácil de usar, pero claramente se necesitan más estudios para demostrar su eficacia en comparación con las prácticas endoscópicas estándar. Aún no está aprobado por la FDA (43).

### OTROS MÉTODOS NOVEDOSOS EN HEMORRAGIA DIGESTIVA

#### A) Prótesis metálicas autoexpandibles totalmente cubiertas

En los casos de hemorragia inmediata y persistente secundaria a esfinterotomía, cuando las modalidades hemostáticas convencionales fracasan, se ha informado que la colocación de una prótesis metálica autoexpandible totalmente cubierta (FCSEMS) ha logrado una hemostasia duradera (44). El empleo de FCSEMS también ha resultado exitoso como terapia de rescate para pacientes con hemorragia de várices esofágicas refractaria a la ligadura (45). En su informe de consenso reciente, el comité de BAVENO VI ha recomendado que el SEMS sea considerado como un uso alternativo a la colocación de sonda de balones (46).

#### B) Sutura endoscópica

El dispositivo de sutura endoscópica (OverStitch, Apollo Endosurgery, Austin, TX) ha sido aprobado por la FDA para la aproximación de tejidos blandos, por lo que su principal aplicación es el cierre de fístulas o en diversas aplicaciones en pacientes que han sido sometidos a cirugía bariátrica, pero recientemente se ha descrito su uso para el control de hemorragia activa en úlceras gástricas (47). La sutura endoscópica se ha utilizado para prevenir el sangrado gastrointestinal después de la disección endoscópica de la submucosa (DES) (48). Las limitaciones de esta técnica son que requiere endoscopios de doble canal y sólo es compatible con equipos Olympus.

### TERAPIA ENDOSCÓPICA GUIADA POR ULTRASONIDO

La capacidad del ultrasonido endoscópico de guiar una aguja en tiempo real hacia un objetivo dentro o fuera del tracto gastrointestinal ha permitido su uso en hemorragia gastrointestinal tanto de origen variceal como no variceal (49-51).

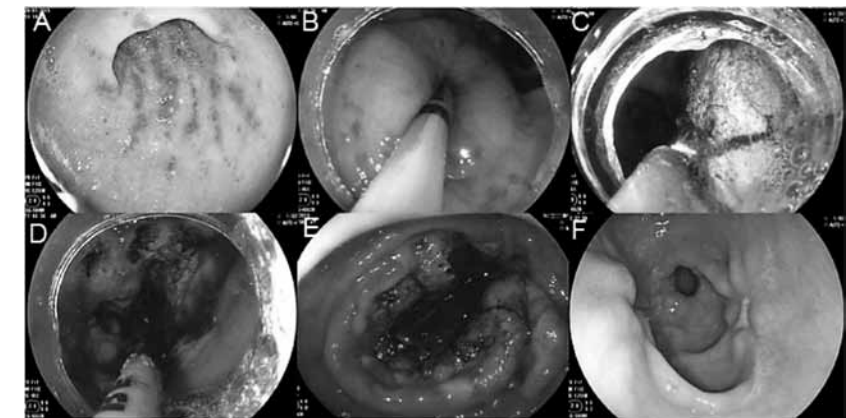
#### C) Tratamiento con argón híbrido

Dentro de los nuevos tratamientos en endoscopia gastrointestinal se creó el argón híbrido, que consiste en la utilización de argón plasma con previa elevación de la submucosa con solución salina combinada con azul de metileno. Todo esto realizado por medio de la utilización de un catéter llamado hybrid-APC (ERBE, Tübingen, Alemania). Este catéter combina la realización de coagulación monopolar directa con argón con la inyección submucosa. La ventaja sobre

otros procedimientos es que permite la ablación de lesiones vasculares con mayor potencia (voltaje) que el argón convencional, a la vez que brinda mayor seguridad por la elevación del espacio submucoso. Nuestro grupo presentó en la Semana Europea de Enfermedades Digestivas un trabajo que evaluó el

papel de este novedoso método en pacientes con ectasias vasculares gástrica antrales (GAVE). Este estudio mostró la eficacia y seguridad de esta técnica en pacientes con GAVE, tanto vírgenes a tratamiento como en aquellos refractarios a tratamientos previos (52).

**Figura 2. Pasos del argón híbrido. A. GAVE de tipo lineal B. Inyección submucosa con el catéter híbrido. C, D y E. Ablación monopolar con gas argón con alta frecuencia F. Cambios postratamiento al mes, donde se observa solamente una úlcera en fase de cicatrización.**



### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:209-224.
2. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011;60:1327-1335.
3. Kwan I, Bunn F, Chinnock P et al. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD002245.
4. Roberts I, Alderson P, Bunn F et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4: CD000567.
5. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-1911.
6. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36:2667-2674.
7. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
8. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-1321.
9. De Groot NL, Bosman JH, A Siersema PD et al. Prediction scores in gastrointestinal bleeding: a systematic review and quantitative appraisal. *Endoscopy* 2012;44:731-739.

10. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999;50:755-761.
11. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD005415.
12. Tsoi KKF, Lau JYW, Sung JJY. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008;67:1056-1063.
13. Strygley FD, Gerardo CJ, Tran T et al. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? *JAMA* 2012;307:1072-1079.
14. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004;59:172-178.
15. Lanás A, Aabakken L, Fonseca J et al. Variability in the management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe: an observational study. *Adv Ther* 2012;29:1026-1036.
16. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161:1393-1404.
17. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394-397.
18. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008;359:928-937.
19. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012;107:345-360.
20. Chung IK, Kim EJ, Lee MS et al. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001;33:969-975.
21. Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M et al. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy* 2002;34:778-786.
22. Marmo R, Del Piano M, Rotondano G et al. Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: a prospective database study in Italy. *Gastrointest Endosc* 2012;75:263-272.
23. Lin HJ, Perng CL, Lee FY et al. Clinical courses and predictors for re-bleeding in patients with peptic ulcers and non-bleeding visible vessels: a prospective study. *Gut* 1994;35:1389-1393.
24. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:33-47.
25. ASGE Technology Committee. Conway JD, Adler DG et al. Endoscopic hemostatic devices. *Gastrointest Endosc* 2009;69:987-996.
26. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009;69:786-799.
27. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002;123:407-413.
28. Laine L. Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. Bipolar/multipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 1990;36:S38-S41.
29. Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ et al. The argon plasma coagulator. *Gastrointest Endosc* 2002;55:807-810.
30. Watson JP, Bennett MK, Griffin SM et al. The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosa. *Gastrointest Endosc* 2000;52: 342-345.
31. Calvet X, Vergara M, Brullet E et al. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004;126:441-450.
32. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T et al. Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1132-1138.

33. Wong Kee Song LM, Banerjee S, Barth BA et al. Emerging technologies for endoscopic hemostasis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:933-937.
34. Sung JJ, Chan FK, Chen M et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011;60:1170-1177.
35. Kataoka M, Kawai T, Hayama Y et al. Comparison of hemostasis using bipolar hemostatic forceps with hemostasis by endoscopic hemoclippping for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in a prospective non-randomized trial. *Surg Endosc* 2013;27:3035-3038.
36. Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2008;68:339-351.
37. Manta R, Galloro G, Mangiavillano B et al. Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques. *Surg Endosc* 2013;27:3162-3164.
38. Raju GS, Gajula L. Endoclips for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;59: 267-279.
39. Armellini E, Crino SF, Orsello M, et al. Novel endoscopic over-the-scope clip system. *World J Gastroenterol* 2015;21:13587-13592.
40. Chen YI, Barkun AN, Soulellis C et al. Use of the endoscopically applied hemostatic powder TC-325 in cancer-related upper GI hemorrhage: preliminary experience. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1278-1281.
41. Giday SA, Kim Y, Krishnamurty DM et al. Long-term randomized controlled trial of a novel nanopowder hemostatic agent (TC-325) for control of severe arterial upper gastrointestinal bleeding in a porcine model. *Endoscopy* 2011;43:296-269.
42. Yau AH, Ou G, Galorport C et al. Safety and efficacy of Hemospray in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:72-76.
43. Huang R, Pan Y, Hui N, et al. Polysaccharide hemostatic system for hemostasis management in colorectal endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2014;26:63-68.
44. Valats JC, Funakoshi N, Bauret P, et al. Covered self-expandable biliary stents for the treatment of bleeding after ERCP. *Gastrointest Endosc* 2013;78:183-187.
45. Hogan BJ, O'Beirne JP. Role of self-expanding metal stents in the management of variceal hemorrhage: hype or hope? *World J Gastrointest Endosc* 2016;8:23-29.
46. De Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop—stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
47. Chiu PW, Chan FK, Lau JY. Endoscopic suturing for ulcer exclusion in patients with massively bleeding large gastric ulcer. *Gastroenterology* 2015;149:29-30.
48. Kantsevoy SV, Bitner M, Mitrov AA, et al. Endoscopic suturing closure of large mucosal defects after endoscopic submucosal dissection is technically feasible, fast, and eliminates the need for hospitalization (with videos). *Gastrointest Endosc* 2014;79:503-507.
49. Wong RC, Chak A, Kobayashi K et al. Role of Doppler US in acute peptic ulcer hemorrhage: can it predict failure of endoscopic therapy? *Gastrointest Endosc* 2000;52:315-121.
50. Chen VK, Wong RC. Endoscopic doppler ultrasound versus endoscopic stigmata-directed management of acute peptic ulcer hemorrhage: a multimodel cost analysis. *Dig Dis Sci* 2007;52:149-160.
51. Van Leerdam ME, Rauws EA, Geraedts A et al. The role of endoscopic Doppler US in patients with peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2003;58:677-684.
52. Hernandez-Mondragon O, Blanco Velasco G, Blancas Valencia J. et al. Safety and efficacy of hybrid-APC in gastric antral vascular ectasia (GAVE): a pilot study. *United European Gastroenterology Journal* 2016; 5 (5S), A10.

## Endoscopia en el paciente con uso de anticoagulantes

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

<sup>1</sup>Médico de base del Servicio de Gastroenterología-Endoscopia Digestiva, Hospital Español de México

<sup>2</sup>Médico residente de tercer año de Gastroenterología, Hospital Español de México  
Ciudad de México, México

### INTRODUCCIÓN

El uso de agentes antitrombóticos en la población mundial se ha expandido, entre ellos se incluyen antiagregantes y anticoagulantes. Estos fármacos han evolucionado con la aparición de nuevas fórmulas con diferentes mecanismos de acción, los cuales debemos conocer para realizar procedimientos endoscópicos diagnósticos, pero sobre todo terapéuticos. Existen guías y consensos para el uso de estos medicamentos avalados por diversas asociaciones científicas a nivel mundial. La Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y la sociedad Española de Cardiología han publicado una guía en conjunto para el adecuado uso de estos fármacos (1). Asimismo, los estudios endoscópicos se llevan a cabo cada vez más en pacientes de edad avanzada, los cuales son más propensos a la utilización de antiagregantes y anticoagulantes. Las guías actuales están basadas en estudios pequeños aleatorizados y en la opinión de expertos, y desde la publicación de la guía ASGE hay mucha mayor evidencia acerca de las nuevas drogas anticoagulantes y su manejo antes y después de la endoscopia.

El uso de agentes específicos como warfarina, heparina, aspirina, clopidogrel, dipiridamol, fondaparinux, antiinflamatorios no esteroideos, heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide y tirofiban), así como los nuevos anticoagulantes antagonistas de los factores no vitamina K dependientes (rivaroxabán, dabigatán y apixabán), son cada vez más comunes en la práctica diaria (2).

Es importante conocer los mecanismos de acción y los efectos deletéreos que pueden tener en los pacientes sometidos a estudios endoscópicos, tanto de rutina como de urgencia, así como los ries-

gos propios de estos fármacos para ejercer efectos adversos en la salud de los pacientes. El principal miedo sobre el uso de estos fármacos es la presentación de hemorragia gastrointestinal, así como determinar adecuadamente el riesgo trombótico de cada paciente para poder suspender o reiniciar los medicamentos sin riesgo de trombosis o hemorragia (2, 3). A continuación, hacemos una descripción de los diferentes fármacos utilizados en la actualidad y de las recomendaciones para cada uno de ellos.

### ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES MÁS UTILIZADOS

#### 1. Antiagregantes

Los antiagregantes inhiben la agregación plaquetaria, siendo ésta su principal función. En general, no existe forma de monitorizar su función y la mayoría de los fármacos ejerce una acción irreversible, con lo cual se debe esperar al recambio fisiológico de las plaquetas para eliminar el efecto antiagregante. Las principales indicaciones del uso de estos fármacos son los síndromes coronarios agudos, la angina inestable, intervencionismo coronario percutáneo, cirugía de revascularización coronaria, enfermedad vascular cerebral, así como la profilaxis primaria y secundaria de la enfermedad aterosclerótica. Se puede prescribir como monoterapia o terapia combinada.

##### a. Ácido acetil salicílico (AAS)

El AAS es el antiagregante más conocido y es ampliamente utilizado en patología cardiovascular. Bloquea de forma irreversible la función plaquetaria al inhibir de forma selectiva la síntesis de tromboxano A2, por bloquear de forma irreversible la ciclooxigenasa 1, por lo que es necesaria la substitución de las plaque-



tas para anular su efecto. Se conoce que a dosis bajas no incrementa el riesgo de hemorragia posterior a intervenciones médicas, por lo que su interrupción no es necesaria en todos los casos, si se efectúa un procedimiento de riesgo bajo para hemorragia.

*b. Tienopiridinas: clopidogrel, prasugrel, ticagrelor*

Son fármacos antagonistas del receptor adenosínico (ADP), que impiden de forma selectiva e irreversible la agregación plaquetaria. Deben ser suspendidos ante todo procedimiento endoscópico, independientemente del riesgo tromboembólico. Ante un alto riesgo tromboembólico se debe considerar la sustitución por AAS 100 mg hasta poder reintroducir la tienopiridina. En caso de que se utilice como un esquema de doble antiagregación, se deberán suspender y mantener el AAS a 100 mg/día.

La dosis habitual de clopidogrel es de 75 mg/día, consiguiendo al segundo día de uso una inhibición plaquetaria irreversible de 25 a 30%, con una inhibición plaquetaria máxima al séptimo día de toma. Estos tiempos se acortan a dosis superiores.

Se debe interrumpir el uso de clopidogrel y ticagrelor al menos 5 días antes del procedimiento endoscópico programado, y el prasugrel 7 a 10 días antes, ya que este fármaco es 10 a 100 veces más potente que el clopidogrel. Se debe conocer que, al suspender los medicamentos, por cada día se suspensión se obtiene una regeneración plaquetaria de 10 a 14%. Este grupo farmacológico no tiene antidoto, por lo que, si se necesita revertir su efecto, se debe plantear una transfusión de plaquetas según el riesgo hemorrágico del procedimiento a realizar. Para procedimientos de alto riesgo se debe de tener una cuenta de >50,000 plaquetas, mientras que procedimientos de bajo riesgo se pueden efectuar con >20,000.

Cada unidad plaquetaria transfundida aporta de 5,000 a 10,000 plaquetas, y deben administrarse en el periodo inmediatamente anterior al inicio del procedimiento endoscópico y durante éste, a una dosis de 1U/10 kg peso.

## 2. Anticoagulantes

*a. Cumarínicos: acenocumarina y warfarina*

Su acción anticoagulante es secundaria a un efecto antagonista directo sobre la vitamina K, inhibiendo factores K dependientes. Requiere de la antitrombina para llevar a cabo su función. Su empleo requiere de una monitorización de su efecto anticoagulante a través de la determinación del INR, ya que tienen un reducido margen terapéutico, y éste puede ser

alterado por interacciones con alimentos y otros fármacos. Se recomienda mantener la anticoagulación ante procedimientos de bajo riesgo de hemorragia, y suspenderla si se realiza un procedimiento de alto riesgo.

Se debe suspender al menos 3 a 5 días antes del procedimiento y se debe verificar el INR <1.5, se puede aplicar como puente heparina de bajo peso molecular en los casos de alto riesgo trombótico, ésta se inicia 2 días después de la suspensión del anticoagulante y la última dosis se debe aplicar al menos 8 horas antes del procedimiento, reiniciando el anticoagulante la noche del procedimiento y manteniendo la heparina de bajo peso molecular hasta conseguir un INR óptimo en rango terapéutico.

En caso de enfrentarnos a una urgencia, antes de la endoscopia se debe revertir el efecto del anticoagulante llevando el INR a 1.5. Esto se consigue con infusión de vitamina K, con un efecto a partir de la sexta hora de la infusión; si fuera necesario, se puede infundir un concentrado de complejo protrombínico, o factor VII recombinante y el plasma fresco 10 a 30 ml/kg.

*b. Nuevos anticoagulantes orales: dabigatán, rivaroxabán, apixabán*

El uso de estos anticoagulantes es cada vez más soportado, se caracterizan por tener una acción directa sin necesidad de antitrombina como mediador para llevar a cabo su acción anticoagulante. No requieren de monitorización, ya que su mecanismo de acción es más estable y no requiere de modificaciones. El efecto anticoagulante y descenso de éste es más rápido tras su administración y suspensión en comparación con la warfarina. El riesgo hemorrágico no se relaciona con los tiempos de coagulación, no existen antidotos específicos que reviertan su acción. Se recomienda que ante eventos hemorrágicos se mantengan los niveles de plaquetas >60,000 y vigilar diuresis, ya que los niveles séricos de dabigatán dependen de su excreción renal. En caso necesario se puede utilizar la infusión de complejo protrombínico para revertir el efecto de estos fármacos.

El dabigatán debe su efecto anticoagulante a una acción directa contra el factor IIa (trombina), con una vida media de 9 a 17 horas, según la edad y la función renal. Tiene un pico máximo de actividad entre 0.5 a 2 horas. Su administración es como profármaco dos veces al día, con absorción intestinal y eliminación renal. No altera el tiempo de protrombina (TP), puede alterar el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). No hay un claro consenso para suspender la anticoa-

gulación con este fármaco para un procedimiento quirúrgico o endoscópico. La Sociedad Europea de Anestesiología establece que no se deben suspender los anticoagulantes de acción directa para la realización de endoscopia gastroduodenal (EGD) ni para la colonoscopia, incluso si está programada la realización de biopsias (sin polipectomía). Sin embargo, otros autores recomiendan realizar los estudios de endoscopia con el menor efecto farmacológico posible. En los pacientes con toma de dabigatán y apixabán, que requieren de dos dosis diarias, se recomienda suspender la toma 10 horas antes del procedimiento, mientras que para rivaroxabán se indica suspenderlo 20 horas antes de los estudios, lo que implica suspender sólo una dosis del fármaco antes del procedimiento de bajo riesgo de hemorragia; para los procedimientos de alto riesgo programados se recomienda valorar la suspensión del fármaco dependiendo de la depuración renal de creatinina, si ésta es de 50 ml/min, suspender 1-2 días; <50 ml/min suspender 3-5 días. Si existe un alto riesgo trombótico se debe realizar terapia puente con heparina de bajo peso molecular de forma similar a los anticoagulantes convencionales.

Cuando reiniciar los anticoagulantes de acción directa posterior a un procedimiento, es un tema controvertido. En teoría, la anticoagulación se debe reintroducir una vez que se establece la hemostasia y existe un grado de curación, esto dependerá de la técnica utilizada para conseguir la hemostasia. Se recomienda de manera empírica utilizar hemoclips o endoloops posterior a polipectomía en pacientes con el uso de estos anticoagulantes, pero no existen estudios clínicos controlados que lo avalen. Ya que el efecto anticoagulante es muy rápido al reiniciar la medicación, se recomienda retrasar el reinicio de uso de 24 a 48 horas después del procedimiento, en caso de haber utilizado terapia puente, ésta se podría mantener hasta la reintroducción del anticoagulante. Es importante valorar la posibilidad de hemorragia tardía hasta 14 días en procedimientos con mayor riesgo de hemorragia. No hay antidoto, se puede valorar el uso de factor VII recombinante o hemodilálisis en caso de urgencia.

## RIVAROXABÁN

Inhibidor directo del factor Xa de la cascada de la coagulación disminuyendo la formación de trombina; se absorbe a nivel gastrointestinal sin interacción de alimentos, con una vida media de 5 a 9 horas; tiene metabolismo hepático y excreción renal, se debe tener cuidado en su uso en pacientes

con cirrosis e insuficiencia renal; se debe de prescribir una vez al día.

Se ha demostrado un aumento de riesgo de hemorragia comparado con warfarina con un riesgo relativo de 1,6.

Tomando en cuenta la tasa de depuración de creatinina, retirar el medicamento dos días antes del procedimiento es seguro, así como reiniciar la terapia un día posterior a éste.

Se puede plantear la estrategia de puente con heparina de bajo peso molecular en pacientes con alto riesgo de trombosis.

## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE HEMORRAGIA

A continuación, enlistamos los procedimientos endoscópicos más frecuentemente realizados y su riesgo de hemorragia, este riesgo per sé nos indica la conducta a seguir en cada uno de ellos para el manejo de los antiagregantes y anticoagulantes, permitiéndonos conocer el mejor manejo para cada uno de los pacientes, disminuyendo los riesgos de hemorragia y de complicaciones por retirar los fármacos.

Procedimientos de alto riesgo de hemorragia:

- Polipectomía
- Esfinterotomía biliar o pancreática
- Tratamiento de várices
- Colocación de sonda de gastrostomía
- Colocación de yeyunostomía
- Enteroscopia asistida por instrumentos terapéutica
- Ultrasonido con biopsia por punción
- Hemostasia endoscópica
- Ablación tumoral
- Cistogastrostomía
- Ampulectomía
- Resección endoscópica de la mucosa
- Disección submucosa
- Dilatación neumática o con bujías

Procedimientos de bajo riesgo

- Panendoscopia, colonoscopia, rectosigmoidoscopia (incluyendo biopsias)
- CPRE con colocación de prótesis biliar o pancreática sin esfinterotomía
- Enteroscopia asistida diagnóstica (incluyendo biopsias)
- Cápsula endoscópica
- Colocación de prótesis enterales
- Coagulación con argón plasma
- Ablación de Barrett
- Ultrasonido endoscópico

CONCLUSIONES

El advenimiento de nuevos fármacos, combinación de éstos, aumento de la esperanza de vida y un incremento en el uso de los fármacos, se ha convertido en un reto para el clínico endoscopista en el manejo de estos pacientes, lo que nos obliga a conocer la farmacocinética, farmacodinamia y mecanismo de acción de los medicamentos para poder realizar en el tiempo idóneo los estudios endoscópicos sin riesgo para el paciente, en caso de urgencias, y en el caso de estudios programados poder suspender los medicamentos en el tiempo indicado para evitar riesgos en el paciente que incrementen la morbilidad y mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asge Standards Of Practice Committee, Ruben D. Acosta, MD, Neena S. Abraham, MD, MSCE, FASGE, et al; The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy; GIE; 83,1:2016:1-16.
2. Sun-Young Lee, MD, Shou-jiang Tang, MD, Don C. Rockey, MD, Douglas Weinstein, MD, Luis Lara, MD, Jayaprakash Sreenarasimhaiah, MD, Kyoo Wan Choi, MD; Managing anticoagulation and antiplatelet medications in GI endoscopy: a survey comparing the East and the West. GIE; 67,7;2008:1077-11081.
3. Lauren B. Gerson, MD, MSc, LeAnn Michaels, BS, Nighat Ullah, MD, Brian Gage, MD, MSc, and Luke Williams, BA; Adverse events associated with anticoagulation therapy in the periendoscopic period; GIE;2013.
4. Emmanuel C. Gorospe, MD, MPH, and Amy S. Oxentenko, MD; Preprocedural Considerations in Gastrointestinal Endoscopy; Mayo Clin Proc. n September 2013;88(9):1010-1016.
5. Sun-Young Lee, MD 1, 2 and Thomas J. Savides, MD; Management of Anticoagulation before and After Gastrointestinal Endoscopy; Letters to the Editor; Am J Gastroenterol 2010;703.
6. Minna Guerrouij, Chitman S. Uppal, Ali Alklabi, James D. Douketis; The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management; J Thromb Thrombolysis 2011;31:419-423.
7. Martha L. González-Bárcenas y Ángeles Pérez-Aisa; Manejo de la antiagregación y anticoagulación periendoscópica: introducción a antiagregantes y anticoagulantes orales más novedosos; Rev Esp Enferm Dig 2016;108, 2:89-96.
8. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 2013;368:2113-24. DOI: 10.1056/NEJM

Manejo médico del sangrado variceal

Dra. Angélica I. Hernández Guerrero,  
Dra. María del Carmen Manzano Robleda

Servicio de Endoscopia  
Instituto Nacional de Cancerología de México  
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

El sangrado digestivo alto es una de las principales urgencias del paciente cirrótico, requiere una rápida atención y manejo, ya que es causa de una alta mortalidad a corto y mediano plazos.

La mayoría (50-90%) de los sangrados en cirróticos son de origen variceal, por lo que cualquier sangrado digestivo alto en estos pacientes se debe considerar como tal hasta no demostrar lo contrario (1-3).

Se estima que aproximadamente 30% de los pacientes cirróticos presentará sangrado variceal agudo en algún momento de su enfermedad (4).

La definición utilizada de sangrado variceal es aquel sangrado de una várice esofágica o gástrica al momento de la endoscopia o la presencia de varices esofágicas grandes con sangre en el estómago sin ninguna otra causa reconocible de sangrado. Un episodio de sangrado es clínicamente significativo cuando se requieren transfusiones de 2 unidades de sangre en >24 h desde el tiempo cero en conjunto con presión sistólica <100 mmHg o cambio postural >20 mmHg y/o >100 latidos por minuto. El episodio de sangrado activo es aquel que se presenta 5 días previos del tiempo cero (momento de admisión al primer hospital al que el paciente es llevado) (5).

Es importante mencionar que esta complicación, a pesar de los avances en su tratamiento, representa aproximadamente un tercio de las muertes relacionadas a cirrosis (6). Lo anterior se ha demostrado por diferentes autores, siendo a 6 semanas entre 17.5 y 28% (7).

Muchas variables clínicas y de laboratorio pueden estar alteradas en estos pacientes, sin embargo, las más consistentes para predecir mortalidad a 6 semanas después de un sangrado variceal son: Child-Pugh C, puntaje MELD y falla para conseguir hemostasia primaria (8).

En las últimas décadas, el progreso del tratamiento ha mejorado la habilidad de los médicos generales, médicos de urgencias, gastroenterólogos y endoscopistas para controlar el sangrado, sin embargo, no se ha conseguido disminuir significativamente la mortalidad.

Dentro del progreso del tratamiento general se incluye inicio temprano de agentes vasoactivos como Terlipresina y Octreotide, antibióticos profilácticos, endoscopia en menos de 24 horas del sangrado y TIPS (7).

Entre las medidas terapéuticas del sangrado variceal se incluyen:

- Manejo médico: estabilidad hemodinámica, control de la vía aérea, agentes vasoactivos y antibióticos
- Procedimientos: endoscopia.
- Procedimientos de salvación: taponade, TIPS y cirugía.

En el presente capítulo se revisará la evidencia del manejo médico del sangrado variceal, por lo que el manejo endoscópico y procedimientos de salvación están más allá de esta revisión.

MANEJO INICIAL DEL SANGRADO VARICEAL

Transfusión de paquetes globulares

La restitución de volumen con el objetivo de preservar la perfusión tisular debe ser el manejo inicial de cualquier paciente con sangrado variceal o no variceal.

La transfusión de paquetes globulares de manera restrictiva, suficiente para mantener una hemoglobina entre 7 y 8 g/dL, es preferible a la transfusión libre. Tal como se demostró en el meta análisis

de 1,965 pacientes publicado por *Odutayo y colaboradores* este año, las transfusiones restringidas se asocian a menor mortalidad por cualquier causa (RR 0.65, IC 95% 0.44-0.97,  $p$  0.03) y menor re-sangrado (RR 0.58, IC 95% 0.40-0.84,  $p$  0.004) (9).

No debemos olvidar que a pesar de las ventajas de la transfusión restringida, al momento de evaluar al paciente siempre se deben considerar otros factores clínicos tales como enfermedades cardiovasculares, edad, estado hemodinámico y sangrado activo, ya que estos aspectos pueden determinar si el paciente requiere cifras de hemoglobina superiores a 8g/d (8).

### Manejo de coagulopatía y trombocitopenia

El tratamiento de la coagulopatía en el paciente cirrótico siempre ha sido un reto para el clínico, ya que es un desequilibrio entre estados de procoagulación y anticoagulación.

En el caso del paciente cirrótico con sangrado variceal, algunas publicaciones recomiendan que si la cuenta plaquetaria es menor a  $50 \times 10^9/\text{L}$  se deben administrar aféresis plaquetarias; también se puede administrar plasma fresco congelado para normalizar el INR a 1.5 cuanto éste está prolongado y crio-precipitados si el fibrinógeno es menor a 1 (5, 10).

Las guías británicas publicadas en 2015 recomiendan que no se ofrezca transfusión de plaquetas a los pacientes cirróticos sin sangrado activo (5).

En el conceso de Baveno VI no se estableció el manejo que se debe seguir en cuanto a la coagulopatía y trombocitopenia por escasos datos publicados (8).

Es importante mencionar que las medidas previamente mencionadas no corrigen por completo la coagulopatía y potencialmente pueden producir sobrecarga de volumen.

Existe evidencia de que el factor VII recombinante ha demostrado mejorar la hemostasia, sin embargo, no mejora la supervivencia de los pacientes (11).

### Manejo de vía aérea

Los pacientes cirróticos con sangrado generalmente presentan alteraciones en el estado de alerta, y por tanto, tienen alto riesgo de neumonía por aspiración, lo que incrementa la mortalidad. Es imprescindible manejar la vía aérea con precaución y valorar intubación oportuna cuando se presente alteración del estado mental, delirium, o en presencia de sangrado severo (12).

### Antibióticos en sangrado variceal

Las infecciones bacterianas se presentan hasta en 40% de los cirróticos en la primera semana después del sangrado variceal (13, 14).

Las infecciones que se presentan con mayor frecuencia incluyen: peritonitis bacteriana espontánea, bacteremia, infecciones urinarias y neumonía. Estas infecciones generalmente son por enterobacterias, por lo que la profilaxis antimicrobiana ha sido ampliamente recomendada.

El uso de antibióticos aumenta la cantidad de pacientes libres de infección y la supervivencia a 14 días. Lo anterior se ha demostrado en diferentes meta análisis como el publicado por K. Soares-Weiser y colaboradores con un RR de 0.70 (IC 95% 0.56-0.89) y 0.39 (IC 95% 0.32-0.48) para mortalidad y prevención de infecciones bacterianas cuando se compararon profilaxis contra placebo o no intervención (15).

Otro meta análisis más reciente publicado por Chávez Tapia y colaboradores demostró que los antibióticos profilácticos, además de reducir mortalidad, mortalidad por infecciones bacterianas e infecciones bacterianas, reducen también las tasas de resangrado y días de estancia hospitalaria (16).

La profilaxis antimicrobiana cambio parcialmente del consenso Baveno V al VI, actualmente se considera fundamental que se inicien antibióticos desde el momento de admisión de los pacientes cirróticos con sangrado digestivo antes o a su llegada al servicio de urgencias.

El antibiótico de elección se debe individualizar según la susceptibilidad de cada hospital. La ceftriaxona intravenosa (1g cada 24 h) se debe considerar en pacientes con cirrosis avanzada en hospitales con alta prevalencia de resistencia a quinolonas o en pacientes con uso previo de profilaxis con quinolonas (8).

El tiempo de la profilaxis antimicrobiana con quinolonas o ceftriaxona se debe continuar por lo menos por 7 días (17, 18).

### Drogas vasoactivas

En sospecha de sangrado variceal los medicamentos vasoactivos se deben iniciar lo más pronto posible, antes de la endoscopia y de ser posible en el traslado al hospital.

Cuando se ha comparado con placebo, el uso de agentes vasoactivos en sangrado variceal ha demostrado disminuir el riesgo de muerte en los siguientes 7 días (RR 0.74, IC 95% 0.57-0.95,  $p$  0.02), mejoría de hemostasia (RR 1.21, IC 95% 1.13-1.30,  $p$  <0.001),

menos requerimientos transfusionales (-0.7 unidades, IC 95% -0.01 a -0.38,  $p$  <0.001), y disminución de la estancia hospitalaria (-0.71 días, IC 95% -1.23 a -0.19,  $p$  0.007) (19).

Los medicamentos más utilizados en este contexto son Terlipresina, Somatostatina y Octreotide.

El meta análisis publicado por M. Wells y colaboradores en 2012 demostró que cuando se compara terlipresina con somatostatina, terlipresina con vasopresina, octreotide con terlipresina y octreotide con somatostatina, no hay diferencia significativa en ningún desenlace. La hemostasia es significativamente mayor con octreotide cuando se comparó con vasopresina en 2 estudios de 204 pacientes (RR 1.31, IC 95% 1.10-1.56,  $p$  0.002), sin embargo, no se demostró diferencia en mortalidad (19).

Otro estudio multicéntrico comparativo determinó que ni la Terlipresina, Octreotide o Somatostatina son superiores en cuanto a éxito terapéutico ( $p$  0.636), control de sangrado sin tratamiento de rescate ( $p$  0.752), resangrado ( $p$  0.739) o mortalidad ( $p$  0.929) (20).

Por lo anterior, la selección del medicamento vasoactivo depende de la disponibilidad con la que se cuente en el hospital.

Los efectos adversos de estos medicamentos son similares, sin embargo, se deben monitorear los niveles de sodio en pacientes bajo tratamiento con Terlipresina, ya que se han descrito casos de hiponatremia.

En el contexto de sangrado variceal, se considera hiponatremia a la caída de sodio sérico  $>5\text{mEq}$  del basal a  $<130\text{mEq/L}$ . Se ha observado que aproximadamente 11.5% de los pacientes en tratamiento con

Terlipresina desarrolla hiponatremia lo que es significativamente superior a los pacientes que utilizan Somatostatina y Octreotide, que sólo la desarrollan en 1.5% y 1.2%, respectivamente ( $p$  <0.001) (19, 21).

Por lo anterior, en el consenso de Baveno VI se recomienda con un grado 1b;A que se monitoricen los niveles de sodio en pacientes recibiendo Terlipresina (8).

El tiempo en que se deben de administrar los medicamentos vasoactivos ha sido controversial y se ha estimado que el tiempo óptimo que se debe mantener son 5 días; este tratamiento se debe iniciar en conjunto con tratamiento endoscópico (8).

### Nutrición

Se debe reiniciar la alimentación oral a las 24 horas de conseguir la hemostasia, y como en otros contextos, siempre se debe preferir la alimentación enteral a la parenteral, ya que se asocia a menos complicaciones (22).

### Prevención de encefalopatía

Con la intención de prevenir encefalopatía hepática en pacientes cirróticos con sangrado variceal, se debe de administrar lactulosa 25 ml vía oral cada 12 horas para obtener de 2 a 3 movimientos intestinales y evacuaciones blandas al día (23).

### Inhibidores de la bomba de protones

El uso de inhibidores de la bomba de protones en pacientes cirróticos con sangrado variceal no se recomienda a menos de que exista otra causa, como úlcera péptica (5).



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hadayat R, Jehangiri AU, Gul R, Khan AN, Said K, Gandapur A. Endoscopic Findings of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Liver Cirrhosis. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2015;27(2):391-4. Epub 2015/09/29.
2. Buccino RV, Bogliolo G, Ferrara M, Pietropaolo V, Pecchioli L, Miscusi G, et al. Endoscopic approach to patients with portal hypertension: a complex diagnosis. A retrospective study based on 10 years' experience. *Surgical endoscopy*. 1990;4(2):76-9. Epub 1990/01/01.
3. Schoppe LE, Roark GD, Patterson M. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension: a correlation of endoscopic findings with etiology. *Southern medical journal*. 1983;76(4):475-6. Epub 1983/04/01.
4. Wright AS, Rikkers LF. Current management of portal hypertension. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2005;9(7):992-1005. Epub 2005/09/03.
5. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015;64(11):1680-704. Epub 2015/04/19.
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-31. Epub 2005/11/22.
7. Tapper EB, Beste L, Curry M, Bonder A, Waljee A, Saini S. Opportunities for Improvement in the Contemporary Management of Acute Variceal Hemorrhage: A Systematic Review of Observational Studies. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017. Epub 2017/03/03.
8. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2015;63(3):743-52. Epub 2015/06/07.
9. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Doree C, Collins GS, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(5):354-60. Epub 2017/04/12.
10. Haq I, Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterology report*. 2017;5(2):113-26. Epub 2017/05/24.
11. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(6):1391-4. Epub 2003/06/24.
12. Satapathy SK, Sanyal AJ. Nonendoscopic management strategies for acute esophagogastric variceal bleeding. *Gastroenterology clinics of North America*. 2014;43(4):819-33. Epub 2014/12/03.
13. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1828-34. Epub 1995/06/01.
14. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(8):2193-7. Epub 1999/08/13.
15. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2003;38(2):193-200. Epub 2003/04/08.
16. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Glud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(5):509-18. Epub 2011/06/29.
17. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(2):CD002907. Epub 2002/06/22.
18. Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointestinal endoscopy*. 2014;80(2):221-7. Epub 2014/07/19.
19. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(11):1267-78. Epub 2012/04/11.
20. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014;60(3):954-63. Epub 2014/01/15.
21. Cabrera L, Tandon P, Abalades JG. An update on the management of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2017;40(1):34-40. Epub 2016/03/08.
22. Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Current medical research and opinion*. 2016;32(3):467-75. Epub 2016/01/26.
23. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35. Epub 2014/07/22.

## ¿Cuándo y cómo iniciar el tratamiento con biológicos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)?

Dr. Jaime Javier Cantú Pompa<sup>1</sup>, Dr. Francisco Miguel Otero Ortiz<sup>1</sup>

Dr. Francisco Javier Bosques Padilla<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Medicina del Tec de Monterrey, Campus Monterrey

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León, México

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el panorama en el tratamiento de la EII ha presentado grandes cambios debido a la aparición de nuevas formas de tratamiento (1). Las terapias biológicas han desempeñado un papel protagónico en este cambio de paradigma (2,3). Estos nuevos fármacos han modificado la forma de manejar la EII porque han demostrado mejores tasas de remisión, modifican el curso natural de la enfermedad y han mejorado la calidad de vida de los pacientes. Esto en contraposición con los esteroides e inmunomoduladores, considerados como el tratamiento estándar o tradicional de la EII (4).

Ante estas transformaciones en el paradigma del manejo de EII, los expertos han evaluado las metas en el tratamiento de la EII y han reivindicado el rol de cada uno de los fármacos de los que se dispone (5,6). La iniciativa STRIDE, así denominada por las siglas en ingles de Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease, es una propuesta de un grupo de expertos internacional que busca emitir recomendaciones en este aspecto.

Debido a la importancia que ocupan estos fármacos, se realiza una breve revisión de los beneficios de los biológicos sobre el resto de terapias. Posteriormente, se describen los beneficios específicos de cada uno de estos grupos de fármacos en el manejo de la EII, dando énfasis a los aspectos de mayor relevancia de cada uno en la práctica clínica. Finalmente, se presentan sugerencias basadas en la experiencia práctica y el nuevo enfoque en el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

### EL PAPEL DE LOS BIOLÓGICOS EN EII

Los denominados medicamentos biológicos, se caracterizan por ser moléculas con un componente

proteico, derivado en forma parcial o total de una inmunoglobulina generada por biología molecular. Dependiendo del modelo en que se genere el biológico, éstos podrán ser derivados de inmunoglobulinas humanas, quiméricos (humanos-animales) o animales. Estos últimos tienen una mayor incidencia de eventos adversos en relación con una mayor inmunogenicidad. Su función farmacológica va dirigida contra una diana, una molécula de interés o moléculas similares, y se unen en forma específica con tal sustancia, bloqueando su acción (7,8). Se trata de drogas de alto peso molecular cuya forma de administración es parenteral. Los avances en la farmacología de estas sustancias han permitido que se puedan administrar por vía intravenosa o subcutánea, esta última puede representar una mayor comodidad para el paciente (9).

El estudio de los mecanismos fisiopatológicos en EII ha demostrado que existe una alteración de la respuesta inmune (10, 11). Con base en esto, se desarrollaron, probaron y sigue estudiando medicamentos cuyo blanco es contrarrestar moléculas vitales en generar una respuesta exagerada de la inmunidad del hospedero en la EII. Actualmente, las dianas que se disponen en la práctica clínica son aquellas que inhiben al factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), las integrinas y la interleucina (IL)-12/23 (1,12). Se dispone de mayor información de los medicamentos que inhiben la acción del TNF- $\alpha$ , pero recientemente han aparecido en la práctica clínica de los medicamentos llamados anti-integrinas y anti-IL-12/23, la información que se dispone de ellos es más limitada.

El metotrexato (MTX), azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MTP) forman parte del grupo de los inmunomoduladores y se consideran todavía como

la terapia estándar para EII (13). Éstos han demostrado ser efectivos para mantener la remisión de la enfermedad, aunque no lo son para la inducción (14–16). En comparación, los biológicos han demostrado su efectividad para inducir y mantener la remisión de la EII (17–22). Es importante resaltar que la combinación de ambas formas de terapia ha mostrado ser más efectiva que el tratamiento en monoterapia en pacientes con enfermedad de grado moderada a severa (23).

Sin embargo, esta ventaja de los biológicos está matizada por los riesgos y sobre todo por los costos elevados.

El riesgo de infecciones es innegable, tanto con los biológicos como con los inmunomoduladores, debido a la inmunosupresión que genera el tratamiento (24). Sin embargo, la evidencia ha demostrado al comparar la monoterapia con biológicos contra inmunomoduladores, e incluso su combinación, que el riesgo de infecciones severas es similar entre los tres esquemas de tratamiento (25). Los pacientes en tratamiento con biológicos son principalmente susceptibles a infecciones virales, micobacterias y hongos encapsulados (26).

El riesgo de neoplasias tanto en el colon (27), como en piel y linfoma (28) no está incrementando con el uso de fármacos anti-TNF- $\alpha$ . Esto supone un beneficio en comparación con los inmunomoduladores y la combinación de ambos tipos de tratamiento. En estos últimos dos casos, se presenta riesgo asociado a cáncer de piel no melanoma (CDP-NM) y linfoma no-Hodgkin, sobre todo, la variedad hepatoesplénico de células T (LCTHP) (29–32). Se debe hacer énfasis en que la tasa de incidencia de neoplasias en este contexto es baja y debe valorarse el beneficio clínico sobre el probable riesgo.

Si bien la terapia con biológicos supone un costo mayor en comparación con la terapia con inmunomoduladores (33), los estudios de farmacoeconomía han apoyado su uso cuando el tratamiento tradicional ha fallado o para lograr la inducción de la EII severa a moderada (34, 35).

## CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA CADA BIOLÓGICO EN EII

### Drogas AntiTNF- $\alpha$

El TNF- $\alpha$  ejerce un rol central en la regulación de la inmunidad humoral y celular y tiene implicaciones importantes para regular la respuesta inmune mediada por linfocitos Th1, enfocada contra las bacterias intracelulares e infecciones virales (36).

La tasa de falla global de este grupo de medicamentos en ensayos clínicos experimentales es de hasta 40% y de 10-20% en series clínicas. Esta falla no es un fenómeno que limite el uso de otro producto dentro del mismo grupo, por lo que cambiar a otro fármaco del mismo grupo pudiera ser efectivo hasta en 50% de los casos (37).

Debido al papel potencial de esta molécula en la falla cardíaca, la recomendación actual es realizar un uso juicioso de este grupo de medicamentos en pacientes con falla cardíaca grado 1-2 de la New York Heart Association (NYHA), monitorizando de forma estrecha cualquier dato de insuficiencia cardíaca. Se debe evitar su uso en pacientes con falla cardíaca grado NYHA 3-4 (38).

Se debe evitar este grupo de fármacos en aquellos pacientes con enfermedades desmielinizantes por el riesgo de exacerbación de la enfermedad (39).

Otras aplicaciones terapéuticas que tienen este grupo de fármacos son en la artritis reumatoide (40), espondilitis anquilosante (41), artritis psorásica (42), entre otras enfermedades reumatológicas.

Con el uso de este tipo de agentes, existe la posibilidad de la pérdida de respuesta debido a la formación de anti-anticuerpos. La adición de inmunomoduladores en pacientes en monoterapia con antiTNF- $\alpha$ , restablece la respuesta y disminuye los niveles de auto-anticuerpos hasta en aproximadamente 80% de los pacientes (43).

### Infliximab

Es un anticuerpo recombinante monoclonal humanizado. Se administra de forma intravenosa. Puede formar rápidamente complejos estables con el TNF $\alpha$ , en su forma soluble o el unido a la membrana y terminar así su actividad biológica (44). Ha demostrado su utilidad tanto para inducir como para mantener la remisión de la enfermedad en EC y la CU (19, 20, 36, 45). Ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la forma fistulizante de la EC y en la cicatrización de la mucosa intestinal (46). Además, es efectivo para el manejo de las manifestaciones extraintestinales de la EII (47, 48).

Es el medicamento del que mayor evidencia se dispone para recomendar su utilización en la terapia de combinación con inmunomoduladores (23).

### Adalimumab

Es una inmunoglobulina humana recombinante. Su forma de administración es subcutánea (49). En la EII ha demostrado ser útil tanto para la inducción y para el mantenimiento de remisión (19, 20). Ade-

más, en la EC ha demostrado tener un papel en el manejo de la forma fistulizante y cicatrización de la mucosa intestinal (46), evita la recurrencia postoperatoria (50) y evita el manejo quirúrgico en la enfermedad con presencia de estenosis intestinal (51). Se tiene menos información, en comparación con infliximab, sobre su utilidad en la terapia de combinación con inmunomoduladores. En general, se considera que su uso en la terapia de combinación supone un beneficio para los pacientes (23, 52).

Pudiera ser usado como terapia de rescate en aquellos pacientes con EC que no toleran el uso de infliximab o persisten con síntomas de actividad pese a la terapia infliximab (53).

### Certolizumab

Es un derivado de anticuerpo monoclocal humano, con un fragmento clave que bloquea al TNF- $\alpha$  y que se encuentra unido a polietilenglicol (54). Se administra de forma subcutánea. Se considera útil para la inducción y mantenimiento de remisión en la EC (46, 55). También ha demostrado utilidad en la forma fistulizante de la enfermedad, mejoría endoscópica de la mucosa y como terapia de rescate (56-58). Aún no se dispone de datos para recomendar su utilidad en la CU.

### Golimumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano que se administra de forma subcutánea (59). Demostró su eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión en la CU (60), así como mejoría en la cicatrización de la mucosa intestinal. Aun se requiere de información para recomendar su uso en EC.

## ANTI-INTEGRINAS

En la EII la activación celular y su traslado hacia la mucosa intestinal genera un círculo vicioso donde estas mismas células generan mayor presentación de antígenos, lo que a la vez provoca mayor activación celular (61). Este traslado de los leucocitos es dependiente de proteínas específicas en la membrana celular y endotelial, éstas son las denominadas integrinas, que al facilitar la unión entre los leucocitos y las células endoteliales permiten una mayor migración de leucocitos dentro del tejido intestinal (62).

### Natalizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra la subunidad  $\alpha 4$  de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ . Se ha demostrado su utilidad tanto en la inducción y el mantenimiento de remisión de la EC moderada a

severa (22). Inicialmente fue aprobado y demostró ser eficaz para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante (63). Se retiró del mercado porque durante su uso se presentaron casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), una infección grave del sistema nervioso central asociada con el virus John Cunningham (JC) (61). Este riesgo ha limitado considerablemente su uso. Gracias a la aparición reciente de pruebas altamente sensibles y específicas para la detección de anticuerpos contra el virus JC, se ha podido identificar a 40% de la población sin infección latente (64). Estos pacientes pudieran ser tratados con este producto con bajo riesgo. Aunque existen opiniones recientes en los que se considera que se subestima el riesgo con la forma de clasificación actual (65).

### Vedolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$  (66), esta última tiene principalmente una selectividad gastrointestinal. Este fármaco ha demostrado su efectividad para la inducción y mantenimiento de remisión de la CU (21, 67). En EC los pacientes en tratamiento con Vedolizumab tienden a lograr mayores tasas de remisión en comparación con el placebo, pero no así una respuesta terapéutica valorada mediante el puntaje CDAI en el periodo establecido (67). De igual forma, en el grupo de pacientes con EC sin respuesta terapéutica al tratamiento previo con TNF- $\alpha$  no demostró ser efectivo (68), lo que limita su uso como fármaco de segunda opción en estos casos. Como ventaja presenta que en su uso clínico no se ha documentado casos de LMP. Asimismo, no ha presentado mayor incidencia de infecciones, malignidad y reacciones adversas durante su infusión al conjuntar la evidencia actual y compararlo contra el placebo (69). Además, se está estudiando su utilidad como tratamiento en la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), ya que en esta enfermedad se presenta la expresión aberrante de una citosina específica del intestino que provoca que los leucocitos intestinales migren al hígado mediante la activación de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  (70, 71). La importancia de esto radica en la asociación de EII con CEP, y abre la posibilidad de una indicación a futuro en los pacientes con ambas patologías.

### Etrolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de desarrollo reciente que inhibe la unión de la integrina  $\beta 7$  a las proteínas de anclaje MAdCAM-1 y E-cadherina (61, 72, 73). Su mecanismo de acción es doble impidiendo el movimiento de los leucocitos a nivel vas-



cular entre la integrina y el MAdCAM-1 y al mismo tiempo impide su estancia intraepitelial mediante la interacción con la E-cadherina (74). La evidencia actual apoya su uso para la inducción de la remisión en CU en pacientes que han fallado a la terapia con anti-TNFα (17, 75). De forma similar al Vedolizumab, su uso no ha presentado mayor incidencia de infecciones y malignidad. Un estudio clínico abierto se encuentra en marcha para estudiar su seguridad y eficacia en la EC (76).

ANTI- IL12/23

Las citosinas ejercen un papel importante en la activación de la autoinmunidad en la EII. Específicamente en la EC se ha demostrado que la IL12 se encuentra sobreexpresada y es producida activamente por las células mononucleares de la lámina propia intestinal (77). Asimismo, estudios genéticos han relacionado la EC con un gen involucrado en la vía IL12/23 (78). El mecanismo de acción de estos medicamentos es limitar la unión de estas citosinas con su receptor y de esta forma reducir la activación celular inmune.

Ustekinumab

Se trata de un anticuerpo dirigido contra la subunidad p40 de la IL 12 y 23. Es un anticuerpo humanizado cuya aplicación para EC recientemente fue aprobado por la FDA. Tiene aplicaciones en artritis psoriasica y psoriasis (79). Su utilidad ha sido demostrada en pacientes con EC que han tenido exposición previa a antiTNF-α tanto en la inducción como en el mantenimiento de la enfermedad (18, 80). La administración del medicamento se puede asociar con cefalea, artralgia, sinusitis y dolor lumbar. Existen reportes de casos de leucoencefalopatía (81), erupción linfomatoide (82) y alopecia areata (83) asociados con su uso. Cierta grupo de pacientes con artritis psoriatica en los que se ha usado este medicamento han presentado exacerbación de la enfermedad (84), aunque esto pudiera no ser transferible a la enfermedad celiaca a la EII.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Ante la exposición de los aspectos previos, el uso de los biológicos es útil y efectivo para el tratamiento de la EII, presenta vicisitudes, pero supone un avance en comparación con el resto de las terapias de que se dispone. Esto hace considerar al uso de los medicamentos biológicos como los fármacos de primera línea para un grupo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

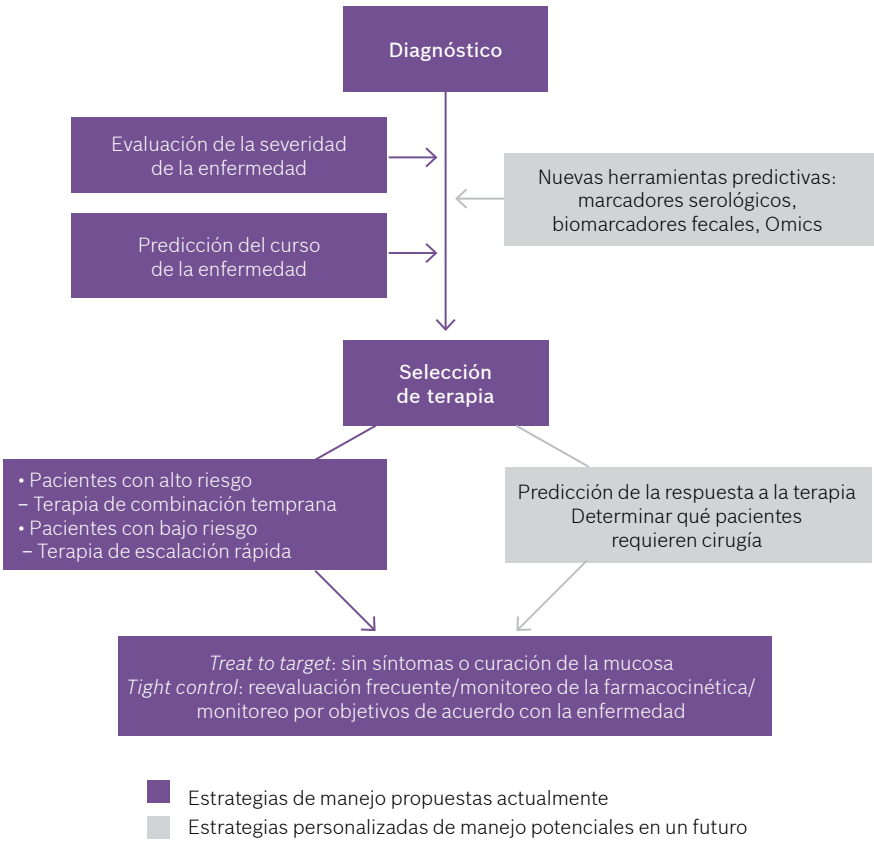
Los pacientes con EII son complejos porque la enfermedad se manifiesta en grados variables de intensidad y porque una considerable parte de los pacientes presenta múltiples patologías, lo que dificulta estandarizar el tratamiento para todos los pacientes. El clínico deberá reconocer, basado en las características clínicas de su paciente, el fármaco adecuado para éste, personalizando el tratamiento.

El manejo terapéutico en la EII ha cambiado significativamente en las últimas décadas con el advenimiento de las terapias biológicas. Esto ha resultado en nuevas metas de tratamiento aparte del control de síntomas. La estratificación en el estadio temprano de la enfermedad es un paso importante para identificar a los pacientes con pobre pronóstico y que pudieran beneficiarse de un manejo con biológicos evitando complicaciones en el curso posterior de la enfermedad. Actualmente, se han realizado ensayos clínicos dirigidos al uso de biológicos que han demostrado entre otras cosas la necesidad de monitorizar la enfermedad mediante el uso de biomarcadores (PCR y calprotectina), buscar la curación de la mucosa, más allá del control de síntomas.

Se ha demostrado que el uso de un fármaco biológico desde el diagnóstico de la enfermedad genera remisión temprana. El beneficio del control temprano de la enfermedad no sólo evita las complicaciones de la enfermedad, va más allá de eso, se enfoca en limitar el proceso autoinmune y esto último previene que se perpetúe el proceso de inflamación crónica (85).

Se debe monitorizar estrechamente al paciente, la EII puede exacerbarse en cualquier momento y el tratamiento esta inherentemente asociado a complicaciones. Una evaluación global del paciente de forma rutinaria permitirá reconocer oportunamente estas circunstancias. La recomendación de los expertos, en el consenso STRIDE (5, 6, 86, 87), considera el uso de marcadores objetivos para vigilar el tratamiento en estos pacientes. En la CU, se sugiere enfocar la terapia a lograr una remisión clínica (hematoquezia y normalización del hábito intestinal) y endoscópica (puntaje de Mayo), siendo un objetivo secundario establecer un control histológico. En la EC, la meta principal se enfoca en un control de los síntomas (dolor abdominal y diarrea) y endoscópico, con resolución de la ulceración en la ileocolonoscopía. En aquellos pacientes que no se pueda evaluar la remisión de forma endoscópica, se puede sustituir con el uso de estudios radiológicos. Los biomarcadores, proteína C reactiva y calprotectina pueden considerarse como un objetivo secundario.

Figura 1.



Esta propuesta se puede observar gráficamente en la figura 1.

El control de la efectividad del tratamiento le permitirá al médico detallar un proyecto enfocado en reducción de complicaciones y mejoría en la calidad de vida del paciente. Además, le permitirá ajustar la terapia ante una pérdida de respuesta, pudiendo considerar la terapia de combinación o algún otro biológico con base en la información anteriormente expuesta.

CONCLUSIONES

Los biológicos son fármacos con capacidad de bloquear la actividad de las vías implicadas en el desorden de la inmunidad de la EII. Su uso es seguro

en comparación con otros tratamientos disponibles para la enfermedad. Cada grupo farmacológico de biológicos tiene determinada utilidad en el manejo de la EII, así como efectos adversos. El conocer estos dos aspectos debe permitir reconocer el tratamiento que se ajusta a las necesidades y características del paciente. Cuando está indicado, el inicio temprano de los biológicos permite un control rápido de la enfermedad buscando evitar la progresión de ésta y prolongar su quiescencia. Los consensos de expertos sugieren el uso individual de enfoques objetivos para ajustar y evaluar el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(5):269–78.
2. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):537–45.
3. Hanauer S B et al. The expanding role of biologic therapy for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(2):63–4.
4. Palmela C, Torres J, Cravo M. New Trends in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 22, *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2015:103–11.
5. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. Vol. 13, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015:1042–1050.e2.
6. Darr U, Khan N. Treat to Target in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Review of Literature. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017 Mar;15(1):116-125.
7. Sekhon BS. Biopharmaceuticals: An overview. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;34:1–19.
8. Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *Generics Biosimilars Initiat J*. 2012;1(1):13–6.
9. Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(9):655–72.
10. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066–78.
11. de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):13–27.
12. Sario AD, Bendia E, Schiada L, Sassaroli P, Benedetti A. Biologic drugs in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Safety profile. *Curr Drug Saf*. 2016;11(1):55–61.
13. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1827–37.
14. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM arie, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;8:CD007560.
15. Patel V, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
16. Timmer A, Patton P, Chande N, McDonald J, JK M. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis (Review) Summary of findings for the main comparison. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;18(5):CD00048.
17. Rosenfeld G, Parker CE, MacDonald JK, Bressler B. Etrolizumab for Induction of Remission in Ulcerative Colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12).
18. Khanna R, Preiss JC, MacDonald JK, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;5:CD007572.
19. K AA, Mary Z. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. Akobeng Anthony K, Zachos Mary. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2003 Issue 4 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD003574.pub2*. 2003.
20. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD006893.
21. Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK, Khanna R, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2014;8(8):CD007571.
22. MacDonald JK, McDonald JWD, MacDonald J. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
23. Sultan K, Berkowitz J, Khan S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(2):103–13.
24. Toruner M, Loftus E V., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929–36.
25. Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):52.
26. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut*. 2008;57(4):549–58.
27. Axelrad JE, Lichtiger S, Jaynik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. May 28;22(20):4794–801.
28. Chaparro M, Ramas M, Benitez JM, Lopez-Garcia A, Juan A, Guardiola J, et al. Extracolonic Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Data from the GETECCU Eneida Registry. *Am J Gastroenterol*. 2017 May; 23. doi: 10.1038/ajg.2017.96
29. Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, Tillack C, Breitenicher S, John JM, et al. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jul;23(7):735–44.
30. Dulai PS, Siegel CA. The Risk of Malignancy Associated with the Use of Biological Agents in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(3):525–41.
31. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(8):874–81.
32. Biancone L, Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Pallone F. Cancer and Immunomodulators in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(3):674–98.
33. Jackson B, Con D, Ma R, Gorelik A, Liew D, De Cruz P. Health care costs associated with Australian tertiary inflammatory bowel disease care. *Scand J Gastroenterol*. 2017 May;1–6.
34. Lindsay J, Puneekar YS, Morris J, Chung-Faye G. Health-economic analysis: Cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease - Modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(1):76–87.
35. Rencz F, Gulacsi L, Pentek M, Gecse KB, Dignass A, Halfvarson J, et al. Cost-utility of biological treatment sequences for luminal Crohn's disease in Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017 Apr;1–10. doi: 10.1080/14737167.2017.1322509
36. Levy RA, Guzman R, Castaneda-Hernandez G, Martinez-Vazquez M, Damian G, Cara C. Biology of anti-TNF agents in immune-mediated inflammatory diseases: therapeutic implications. *Immunotherapy*. 2016 Dec;8(12):1427–36.
37. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. 2014. p. 24–30.
38. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: A rheumatological dilemma. Vol. 4, *Autoimmunity Reviews*. 2005 Mar; 4(3):153–61.
39. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF-alpha Blockers. Vol. 17, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;17(4):36.
40. Conti F, Ceccarelli F, Massaro L, Cipriano E, Di Franco M, Alessandri C, et al. Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin Ter*. 2013;164(5):e413-28.
41. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;4:CD005468.
42. Reddy SM, Crean S, Martin AL, Burns MD, Palmer JB. Real-world effectiveness of anti-TNF switching in psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clinical Rheumatology*. 2016. Dec;35(12):2955–66.
43. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Lowenberg M, D'Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(8):1128–34.

44. Guo Y, Lu N, Bai A. Clinical use and mechanisms of infliximab treatment on inflammatory bowel disease: a recent update. *Biomed Res Int*. 2013;2013:581631.
45. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):2–4.
46. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel J-F, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United Eur Gastroenterol J*. 2015;3(5):419–28.
47. Siemanowski B, Regueiro M. Efficacy of infliximab for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Vol. 10, *Current Treat Options Gastroenterol*. 2007 Jun;10(3):178–84.
48. Vavricka SR, Scharl M, Gubler M, Rogler G. Biologics for Extraintestinal Manifestations of IBD. *Curr Drug Targets*. 2014;15:1064–73.
49. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35–45.
50. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, Beltran B, Iborra M, Sanchez-Montes C, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol*. 2012;18(32):4391–8.
51. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, Stefanescu C, Hebuterne X, Abitbol V, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut*. 2017 Jan 24. pii: gutjnl-2016-312581.
52. Nielsen OH, Seidelin JB, Munck LK, Rogler G. Use of biological molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Intern Med*. 2011 Jul;270(1):15–28.
53. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):829–38.
54. Deeks ED. Certolizumab Pegol: A Review in Inflammatory Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2016;30(6):607–17.
55. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):228–38.
56. Smith LS, Nelson M, Dolder CR. Certolizumab pegol: a TNF- $\alpha$  antagonist for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease. *Ann Pharmacother*. 2010;44(2):333–42.
57. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel J-F, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(8):688–695.e2.
58. Shafran I, Burgunder P, DePaniicis R, et al. Evaluation of mucosal healing in small bowel crohn's disease treated with certolizumab pegol assessed by wireless capsule endoscopy. Vol. 18, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012:S67-S68.
59. Lowenberg M, de Boer NK, Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7(1):53–9.
60. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96-109.e1.
61. Sands BE. Leukocyte Anti-Trafficking Strategies: Current Status and Future Directions. *Dig Dis*. 2017;35(1–2):13–20.
62. Janowitz HD. Novel Therapeutic Approaches in Medical Therapy Leukocyte Anti-Trafficking Strategies: Current Status and Future Directions. *Dig Dis*. 2017;35:13–20.
63. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Sep;(9):CD011381.
64. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870–80.
65. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML: Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*. 2017 Mar;88(12):1197–205.
66. Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, Vaughan D, Lowe DK. Vedolizumab: an  $\alpha 4\beta 7$  integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(5):224–33.
67. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711–21.
68. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618–627.e3.
69. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017 May;66(5):839-851.
70. Petkau JM, Eksteen B. Selective biologics for ulcerative colitis and Crohn's disease - clinical utility of vedolizumab. *Biologics*. 2016;10:33–52.
71. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update. *Br Med Bull*. 2015 Jun;114(1):53–64.
72. Makker J, Hommes DW. Etrolizumab for ulcerative colitis: the new kid on the block? *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(4):567–72.
73. McLean LP, Cross RK. Integrin antagonists as potential therapeutic options for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(3):263–73.
74. Fiorino G, Gilardi D, Danese S. The clinical potential of etrolizumab in ulcerative colitis: hypes and hopes. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Jul;9(4):503–12.
75. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):309–18.
76. National Institutes of Health. Open-label extension and safety study for patients with Crohn's disease previously enrolled in the etrolizumab phase III study GA29144. *Natl Institutes Heal*. 2015;
77. Strober W, Zhang F, Kitani A, Fuss I, Fichtner-Feigl S. Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(4):310–7.
78. Wang K, Zhang H, Kugathasan S, Annese V, Bradfield JP, Russell RK, et al. Diverse Genome-wide Association Studies Associate the IL12 / IL23 Pathway with Crohn Disease. *Am J Hum Genet*. 2009;84(3):399–405.
79. Hansen T, Targownik LE. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(9):989–94.
80. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519–28.
81. Gratton D, Szapary P, Goyal K, Fakharzadeh S, Germain V, Saltiel P. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in a Patient Treated With Ustekinumab: Case Report and Review of the Literature. *Arch Dermatol*. 2011;147(10):1197–202.
82. Jung J, Levin EC, Jarrett R, Lu D, Mann C. Lymphomatoid drug reaction to ustekinumab. Vol. 147, *Archives of dermatology*. United States; 2011:992–3.
83. Verros C, Rallis E, Crowe M. Letter: Alopecia areata during ustekinumab administration: Coexistence or an adverse reaction? Vol. 18, *Dermatology Online Journal*. 2012.
84. Stamell EF, Kutner A, Viola K, Cohen SR. Ustekinumab Associated With Flares of Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatology*. 2013;149(12):1410.
85. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):298–306.
86. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9):1324–38.
87. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, Panés J, Wilson S, Petersson J, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis*. 2014 Sep;8(9):927–35.



# Qué hay de nuevo con los agentes biológicos en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, Dra. Andrea Sarmiento Aguilar

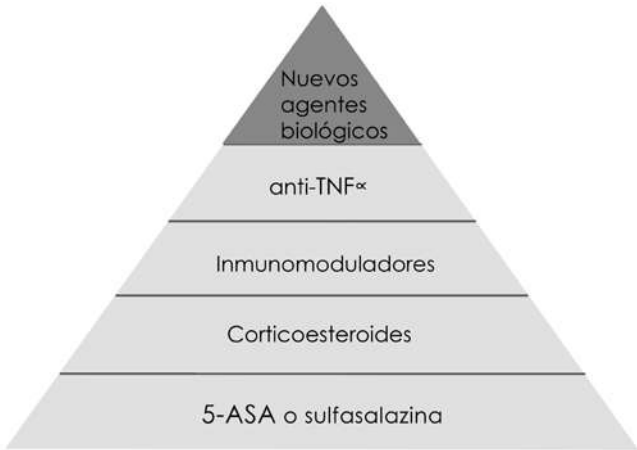
Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México

## INTRODUCCIÓN

La Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) y la Enfermedad de Crohn (EC) representan los dos tipos principales de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), la cual es una condición inflamatoria crónica, de compleja y todavía desconocida etiología. Dentro de los múltiples factores que participan en ella, sabemos que el sistema inmunológico desempeña un papel crucial, caracterizado por respuestas inapropiadas al componente antigénico de las bacterias intestinales. Precisamente, el intestino no sólo es el lugar de residencia de una gran parte del tejido linfoide asociado a mucosas, sino también de la más grande y diversa microbiota, que en condiciones normales, se mantiene en un balance bien controlado con el sistema inmunológico. Sin embargo, cuando existe EII, este balance se pierde, desencadenando una compleja cascada donde

participan diversas células y moléculas, como las citocinas pro-inflamatorias, diversas interleucinas y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (1–3). A lo largo de la historia, los avances científicos en investigación básica han permitido dilucidar en gran parte estos mecanismos inflamatorios, y con ello, abrir la posibilidad de encontrar en ellos blancos terapéuticos. En efecto, fue en el año 1998 cuando la clásica pirámide terapéutica, descrita en la figura 1, se vio modificada por la introducción de los agentes biológicos con la intención de atacar de forma más específica a la cascada inflamatoria, y evitar hasta cierto punto las desventajas del uso crónico de esteroides como el sobrepeso, el síndrome de Cushing y la osteoporosis (4), pero todavía sin poder evitar el incremento en el riesgo de infecciones y neoplasias (5).

Figura 1. Pirámide terapéutica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). TNF-  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , 5-ASA: 5-aminosalicilatos.



Las principales indicaciones al introducir el tratamiento biológico a pacientes con EII son refractariedad e intolerancia al tratamiento médico convencional (6, 7).

A pesar de los años de experiencia en el uso de agentes biológicos anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa), seguimos enfrentándonos a diversas desventajas y efectos adversos de su uso. Por esa razón, la investigación continúa con el fin de encontrar cada vez mejores blancos terapéuticos que nos permitan acercarnos al objetivo final de inducir y mantener la remisión clínica, endoscópica e inclusive histológica (8), evitando en lo posible el tratamiento quirúrgico, que a pesar de los avances tecnológicos, todavía es una opción algunas veces inevitable que asocia una importante morbilidad y mortalidad (9).

A continuación encontraremos una breve explicación acerca del mecanismo de acción de los diferentes agentes biológicos, analizando primero la experiencia obtenida respecto del uso, eficacia y desventajas de los más antiguos, para finalmente introducir los nuevos agentes biológicos que están siendo estudiados en el contexto de la EII, así como las ventajas y adversidades a las que nos enfrentamos.

MECANISMO DE ACCIÓN  
DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS

Los mecanismos moleculares exactos involucrados en el desarrollo de la EII todavía son desconocidos; sin embargo, se sugiere que la etiología de esta inflamación crónica está basada en una respuesta inmune innata inapropiada a la microbiota en personas genéticamente predispuestas, expuestas a desencadenantes ambientales poco comprendidos hasta el momento. Finalmente, el compromiso de la integridad de la mucosa y el epitelio, así como la interacción del sistema inmunológico con las bacterias en disbiosis, provocan también una respuesta inmunológica adaptativa, donde se suprime la actividad de los linfocitos T reguladores y se activan linfocitos T cooperadores, principalmente Th1, Th2, Th17 y Th22. Dentro de una inmensa cantidad de citocinas y moléculas que participan en esta cascada inflamatoria existen algunas especialmente importantes que están siendo utilizadas o estudiadas como blancos terapéuticos. En la tabla 1 se muestran sus principales características y funciones (10-13).

TERAPIA ANTI-TNF-α

Infliximab (IFX)

Este es el agente biológico más antiguo y estudiado en el contexto de la EII (14), actualmente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de CUCI y EC, el cual actúa uniéndose a la forma soluble y transmembranal del TNF-α, terminando así su actividad biológica (2). La experiencia con su uso fue alentadora desde el comienzo, y a la fecha es un tratamiento comúnmente utilizado vía intravenosa con diversas indicaciones, por ejemplo, como terapia de rescate en pacientes con CUCI grave refractario a esteroides o inmunomoduladores (7), mostrando ser útil para inducir remisión clínica y endoscópica, así como para reducir las exacerbaciones y la necesidad de colectomía (15) y en el caso de EC, para los pacientes no respondedores a la terapia inicial, no candidatos a cirugía (6). Sin embargo, uno de los problemas a los que nos hemos enfrentado con su uso es que alrededor de 20-30% de los pacientes con EC y 30-40% de los pacientes con CUCI no responden o dejan de responder al tratamiento, grupos que hemos definido como no respondedores primarios o secundarios (16), lo cual se ha podido asociar a la formación de anticuerpos que neutralizan su efecto (17). Una de las tendencias que han demostrado ser útiles alternativas ante estas desventajas, aunque todavía con evidencia controversial en cuanto a los riesgos de infección y malignidad, es el protocolo Top-down o descendente, el cual consiste en invertir la pirámide terapéutica utilizando de manera inicial anti-TNFα combinado con inmunomoduladores y cuya eficacia se ha demostrado previamente en un estudio (18), en especial en el caso de la combinación IFX con azatioprina (12). Existe evidencia de que esta combinación disminuye la inmunogenicidad del agente biológico anti-TNF, pudiendo atribuir a este hecho la razón de la eficacia de la terapia combinada (21).

Adalimumab (ADA)

Este es también un agente biológico anti-TNFα, que se une a la forma soluble y transmembranal de la molécula y termina su actividad biológica (2), aprobado para su uso en EC y CUCI (22). Este agente es conveniente porque puede ser aplicado por el propio paciente vía subcutánea, además de que es aceptado como una opción efectiva para la inducción y mantenimiento de la remisión de pacientes con EC o CUCI moderado a grave refractario a la terapia convencional (6, 23). Al igual que lo ocurrido con IFX, nos hemos enfrentado a la inmunoge-

Tabla 1. Blancos terapéuticos y su papel en la cascada inflamatoria

| Blanco<br>terapéutico | Funciones<br>biológicas                                                                                                                         | Células                                                                                                                                                                          |                                               | Agente<br>biológico                                   |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                       |                                                                                                                                                 | Productora                                                                                                                                                                       | Blanco                                        |                                                       |
| TNF- α                | Promueve la inflamación, activación de células endoteliales y neutrófilos. Induce apoptosis de células epiteliales y compromete su integridad.  | Macrófagos, NK, LT                                                                                                                                                               | Células endoteliales, neutrófilos             | Infliximab<br>Adalimumab<br>Certolizumab<br>Golimumab |
| α4β7                  | Media la interacción entre los linfocitos y las células endoteliales de las vénulas intestinales                                                | Linfocitos de GALT                                                                                                                                                               | Se une a MAd-CAM1 en las células endoteliales | Vedolizumab<br>Etrolizumab<br>Abrilumab               |
| αEβ7                  | Media la retención de los LT en las superficies mucosas                                                                                         | Linfocitos de GALT                                                                                                                                                               | Interacciona con E-cadherina                  | Etrolizumab                                           |
| MAd-CAM1              | Media la interacción entre los linfocitos y las células endoteliales de las vénulas intestinales                                                | Células endoteliales de las vénulas intestinales                                                                                                                                 | Su ligando es α4β7 en los linfocitos          | PF-00547659                                           |
| IL-12                 | Activación de células NK, activación de células Th1                                                                                             | Macrófagos y CD                                                                                                                                                                  | Linfocitos NK y T                             | Ustekinumab                                           |
| IL-23                 | Induce la proliferación y diferenciación de Th17                                                                                                | Macrófagos y CD                                                                                                                                                                  | Linfocitos T                                  | Ustekinumab                                           |
| JAK1, JAK3            | Miembros de la familia Janus, forman parte de las vías de transducción de señales inducidas por citocinas inflamatorias de respuestas Th1, Th17 | Tras la unión de una citocina a su receptor celular, se activa una cascada de transducción de señales que tiene como consecuencia la activación de diversas funciones celulares. |                                               | Tofacitinib                                           |
| SP-1                  | Esfingolipido bioactivo cuyo gradiente de concentración entre tejido y sangre regula la circulación linfocitaria                                |                                                                                                                                                                                  |                                               | Ozanimod                                              |
| Smad-7                | Proteína participe en la cascada de transducción de señales inducida por TGF-β1                                                                 |                                                                                                                                                                                  |                                               | Mongersen                                             |

TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral α. IL: interleucina, NK: Natural Killer, Th: T- helper (T- cooperador), CD: células dendríticas, GALT: Tejido linfoide asociado al tracto gastrointestinal, TGF-β1: Factor de crecimiento transformante β1

nicidad de este agente biológico que disminuye su acción terapéutica. Incluso se ha dicho que una gran proporción de los pacientes que pierden respuesta a un primer agente anti-TNF desarrolla una resistencia genuina a esta clase de fármacos (6); sin embargo, en estos casos la terapia combinada ha demostrado ser útil para contrarrestar este hecho antes de decidir cambiar a otro agente biológico (17).

#### Certolizumab pegol

Este es un fragmento Fab de anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  humanizado pegilado, que a pesar de su falta de efectos pro-apoptóticos, ha demostrado eficacia clínica. La pegilación de una molécula biológica se refiere a la conjugación covalente de ésta con polietilenglicol (PEG), cambiando así sus propiedades físicas y químicas, mejorando su solubilidad, incrementando su estabilidad y disminuyendo su inmunogenicidad (24, 25). Este agente biológico tiene la ventaja de administrarse por vía subcutánea, su uso es recomendado en pacientes con EC (11).

#### Efectos adversos de los anti-TNF- $\alpha$

En general, los efectos adversos graves que enfrentamos con el uso de estos agentes biológicos son el incremento en el riesgo de infecciones y malignidad, además de otros relativamente leves como las lesiones dérmicas o el dolor en el sitio de aplicación en el caso de los de aplicación subcutánea. De igual forma, se ha descrito la asociación del uso de estos agentes con anomalías neurológicas como eventos vasculares cerebrales, desmielinización y neuropatía periférica, así como con el desarrollo de lesión pulmonar e incluso inflamación cutánea paradójica en forma de psoriasis (26). Con las herramientas que contamos actualmente no podemos evitar los riesgos y efectos adversos del tratamiento anti-TNF; sin embargo, podemos tomar ciertas precauciones como evitar su uso en pacientes con enfermedades desmielinizantes o infecciosas concomitantes previamente establecidas, así como identificar intencionalmente estados de tuberculosis latente e infección por Virus de Hepatitis B (VHB), evitar vacunas vivas atenuadas antes de iniciar el tratamiento, durante éste y 3 meses después, actualizar oportuna y correctamente el esquema de vacunación, así como extremar las precauciones cuando se utilice tratamiento combinado. De igual forma, se puede disminuir el riesgo incrementado de cáncer de piel con la recomendación del uso diario de bloqueador solar y las visitas regulares al dermatólogo, así como el riesgo incrementado de cáncer cérvico-uterino al realizar regularmente las revisiones y estudios ginecológicos pertinentes y

evitar la terapia combinada en pacientes masculinos menores de 35 años con el fin de reducir el riesgo de linfoma hepatoesplénico (5).

Finalmente, debido a estos efectos adversos y riesgos, a la gran proporción de pacientes que no responden o dejan de responder a la terapia biológica anti-TNF, la investigación se ha dirigido en contar con nuevos blancos terapéuticos que describiremos a continuación.

### NUEVOS AGENTES BIOLÓGICOS

#### a. Anti-TNF- $\alpha$

##### *Golimumab (GLB)*

Éste es un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG1, recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de CUCI de administración subcutánea (11), el cual teniendo como blanco un epítipo único en la molécula de TNF- $\alpha$ , se une a su forma soluble y transmembranal terminando así su actividad biológica, con la ventaja de que tiene más afinidad para el TNF- $\alpha$  soluble que IFX y ADA (2). Se ha demostrado que hasta 54.9% de los pacientes responde al tratamiento con GLB y hasta 45.1% logra la remisión endoscópica a la semana 6. En cuanto a la terapia de mantenimiento, a la semana 54 se obtiene respuesta hasta en 49.7% de los pacientes y 42.4% alcanza la remisión endoscópica, todo esto de forma estadísticamente significativa comparado con placebo y sin una diferencia significativa en cuanto a efectos adversos comparado con otros anti-TNF- $\alpha$  (15, 27, 28). No existen suficientes estudios que permitan emitir recomendaciones en cuanto a su uso en terapia combinada, sin embargo, se sabe que el uso concomitante de inmunomoduladores disminuye su inmunogenicidad, aunque no parece afectar su eficacia (7). Hasta ahora, la evidencia nos permite concluir que el uso de GLB como terapia de mantenimiento cada 4 semanas por hasta 2 años es benéfico y permite reducir el uso de esteroides, sin agregar efectos adversos o riesgos a los ya comentados (2, 29).

#### b. Anti-integrinas

##### *Vedolizumab (VLZ)*

Es un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado para el tratamiento de CUCI y EC, de administración intravenosa, que reconoce el heterodímero  $\alpha 4\beta 7$  y bloquea selectivamente el tráfico de leucocitos. Su mayor ventaja es que su mecanismo de acción altamente selectivo restringe sus efectos inmunosupresores al intestino (30). A pesar de los avances en la experiencia clínica, los mecanismos detrás de su efi-

cacia continúan siendo descritos y todavía son objeto de intensa investigación (31). Es eficaz como terapia de inducción y mantenimiento de CUCI moderado a grave tanto en pacientes vírgenes como refractarios a anti-TNF- $\alpha$ . Se ha demostrado que se observa respuesta a la semana 6 hasta en 47.1% de los pacientes, remisión clínica hasta en 16.9% de los pacientes y remisión endoscópica hasta en 40.9%. En cuanto a la terapia de mantenimiento, se observa remisión clínica hasta en 41.8% de los pacientes cuando se administra cada 8 semanas y hasta en 44.8% cuando se administra cada 4 semanas, todo esto estadísticamente significativo comparado con placebo (2, 32). Las guías de tratamiento recomiendan también su uso en pacientes con EC que continúan con actividad a pesar del tratamiento con esteroides y anti-TNF- $\alpha$  de primera o segunda línea, ha demostrado su eficacia a la semana 6 hasta en 15% de los pacientes y a la semana 10 hasta en 26.6% de ellos (6). Análisis posteriores han demostrado que a la semana 52, 48.9% de los pacientes vírgenes a anti-TNF- $\alpha$  y 27.7% de los refractarios, alcanzan la remisión con VLZ (33). A largo plazo se ha mostrado que en el contexto de EC, los beneficios clínicos de VLZ continúan sin importar la historia previa de exposición a anti-TNF- $\alpha$ , y que aquellos casos que no responden a la dosis bimestral convencional se pueden beneficiar de dosis a intervalos más cortos de este mismo agente biológico (34); en cuanto a CUCI, la continuación del tratamiento a largo plazo conlleva mejoría clínica e incluso en calidad de vida, y también se recomienda aplicar dosis mensuales a aquellos pacientes que no respondan adecuadamente a las dosis bimestrales convencionales (35). Recientemente, se ha reportado que su uso no está asociado a complicaciones infecciosas postoperatorias a corto plazo en pacientes sometidos a proctocolecotomía con formación de reservorio ileal (36). Debido a la baja incidencia que se ha observado en cuanto a infecciones, malignidad y reacciones a la infusión (<5% de los casos), comparado con otros agentes biológicos e incluso placebo, se recomienda su uso en pacientes mayores que implican mayor riesgo en este sentido. Por otra parte, el riesgo de malignidad y mortalidad es similar al de la población general con CUCI y no se ha reportado ningún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (30). Sin embargo, también tiene la desventaja de desarrollar inmunogenicidad, aunque esto no ha demostrado ser clínicamente relevante, lo cual implica una clara ventaja frente a los otros tratamientos biológicos que están siendo utilizados (26, 37). Por todo lo anterior, VLZ se puede considerar una alternativa de primera línea

para los agentes anti-TNF- $\alpha$ , en pacientes con CUCI moderado a grave que fallan a éstos o con respuesta inadecuada a esteroides o inmunosupresores (2).

#### *Abrilumab*

Éste es un anticuerpo monoclonal humano anti- $\alpha 4\beta 7$ , estudiado en el contexto de CUCI con historia de respuesta inadecuada a anti-TNF- $\alpha$  o inmunomoduladores, actualmente en estudios fase II donde se reportan tasas de remisión hasta en 13.5% de los pacientes, respuesta clínica hasta en 49.4% y cicatrización de la mucosa hasta en 32.2%. De forma interesante, no se ha reportado la aparición de anticuerpos neutralizantes de este agente biológico (38). También se ha estudiado en EC, donde se reporta remisión clínica hasta en 21.9% de los pacientes a la semana 8 y hasta en 30.8% a la semana 12. Específicamente en los pacientes con historia previa de falla al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  se reporta que hasta 16.3% de los pacientes a la semana 8 y 24.8% a la semana 12 alcanzan la remisión clínica con abrilumab, y en el caso de los pacientes vírgenes a anti-TNF- $\alpha$ , 26.5% de los pacientes a la semana 8 y 29.2% a la semana 12 alcanzan la remisión clínica (39).

#### *Etrolizumab*

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une selectivamente a la subunidad  $\beta 7$  del heterodímero  $\alpha 4\beta 7$  y el  $\alpha E\beta 7$ , inhibiendo las interacciones  $\alpha 4\beta 7$ -MadCam-1 y  $\alpha E\beta 7$ -E-cadherina y previniendo así la migración de linfocitos y la retención intraepitelial de leucocitos en la mucosa intestinal (11). Actualmente está en estudios Fase III para el tratamiento de CUCI y EC, con la ventaja de ser también de administración subcutánea. Se ha reportado que la remisión clínica ocurre a la semana 10 en 20.5% de los pacientes, y que el uso de inmunomoduladores y esteroides en pacientes vírgenes al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  se asocia a tasas más altas de remisión (40, 41). Existen todavía datos limitados en cuanto a su eficacia como tratamiento posterior a la falla de anti-TNF- $\alpha$  e inducción de remisión endoscópica; sin embargo, recientemente se ha reportado mejoría sintomática en casos de CUCI moderado a grave desde las 4 semanas de tratamiento en pacientes refractarios a anti-TNF- $\alpha$  (42). En cuanto a efectos adversos, no se han presentado efectos adversos serios, siendo estos similares a los presentados por placebo (2, 15).



#### *Anti MAD-CAM1* *PF-00547659*

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2K que se une específicamente a la molécula de adhesión MADCAM-1, expresada en las vénulas intestinales, inhibiendo la adhesión y migración transendotelial de los leucocitos. Actualmente se encuentra en estudios de Fase II, donde hasta ahora se ha demostrado que existe respuesta clínica en hasta 54.2% de los pacientes con CUCI y remisión endoscópica hasta en 27.8%, con una diferencia estadísticamente significativa comparada con placebo. Por otro lado, en el caso de EC los resultados no son tan favorables como en CUCI, donde no se observó una respuesta clínica significativamente diferente en los pacientes con EC comparado con placebo (43).

#### **c. Antagonistas de interleucinas**

##### *Ustekinumab*

Las interleucinas IL-12 e IL-23 son citocinas que participan en la respuesta inmune innata que comparten una subunidad en común, p40 (2). Este agente biológico es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une a esta subunidad, interfiriendo así con las respuestas Th1 y Th17. Está aprobado por la FDA y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) por su eficacia en relación con la EC, tanto para inducir como para mantener la remisión. Se administra de forma intravenosa para la fase de inducción y de forma subcutánea en las dosis de mantenimiento (6, 11, 44). Se ha estudiado su eficacia en pacientes con EC moderada a grave con historia previa de falla al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , donde a la semana 6, hasta 34.3% de los pacientes presenta respuesta clínica. Por otra parte, en pacientes que son vírgenes al tratamiento anti-TNF, se observa también a la semana 6 respuesta clínica hasta en 55.5% de los pacientes. Es interesante observar que este agente biológico, administrado de forma intravenosa, se caracteriza por tener un rápido inicio de acción, observado incluso a las 3 semanas de tratamiento. De igual forma, como terapia de mantenimiento, a la semana 44 se observa remisión clínica hasta en 53.1% de los pacientes (45). Se especula que durante el año 2018 se tengan resultados de los ensayos que estudian actualmente su eficacia para inducción y mantenimiento de la remisión en CUCI (2).

#### **d. Inhibidores de JAK-cinasas**

##### *Tofacitinib*

Las tirosina cinasas, incluyendo las cinasas Janus (JAKs), desempeñan un papel importante en la cascada de transducción de señales iniciada por

interleucinas. Tofacitinib es un inhibidor de administración oral de las JAK cinasas 1 y 3, que actúa bloqueando la señalización mediada por las citocinas que contienen cadenas gamma, como son IL-2, 4, 7, 9, 15, y 21 (2). Los ensayos hasta ahora muestran su eficacia en pacientes que han fallado al tratamiento con azatioprina, esteroides o anti-TNF- $\alpha$ , donde 78% de los pacientes que reciben 15 mg dos veces al día presentan una respuesta clínica favorable (46), por lo que se podrá considerar una opción para pacientes con CUCI moderado a grave refractario a tiopurinas una vez que se apruebe. Recientemente, se reportaron resultados hasta la semana 52, donde se ha observado respuesta clínica en 61.9% de los pacientes, remisión clínica en 40.6% y cicatrización de la mucosa en 45.7% (47). Por otra parte, para el tratamiento de EC, Tofacitinib no ha demostrado mejores resultados que el placebo (7). Sus efectos adversos parecen ser similares a los de otros biológicos, incluyendo un riesgo aumentado de infecciones, tumores sólidos y linfoma, así como un incremento en los niveles de colesterol y creatininfosfoquinasa en los pacientes que lo utilizan (15).

##### *Filgotinib*

Se piensa que la inhibición selectiva de JAK1 puede ser más eficaz y tener la ventaja de evitar efectos adversos asociados a la inhibición de otras enzimas (48). Este es un agente biológico anti-JAK1 (49) que se ha estudiado en pacientes con EC moderada a grave, donde a las 20 semanas de tratamiento, hasta 71% de los pacientes que desde la semana 10 responden adecuadamente al tratamiento logran alcanzar la remisión clínica, manteniendo también su calidad de vida, observando infecciones graves en 3% de los pacientes (50). Se plantea que para la fase III de este estudio se evalúe su eficacia tanto para CUCI y EC (51).

#### **e. Moduladores del receptor de Esfingosina-1 Fosfato (SP-1)**

##### *Ozanimod*

La Esfingosina-1 Fosfato (SP-1) es un esfingolípido bioactivo cuyo gradiente de concentración entre tejido y sangre regula la circulación linfocitaria. Este agente biológico de administración oral es un agonista selectivo de los receptores 1 y 5 de SP-1, hasta ahora estudiado en CUCI, que impide el tráfico linfocitario al sitio de inflamación reteniendo a los linfocitos en los ganglios linfáticos (43). Se ha observado respuesta clínica hasta en 56.7% y remisión clínica hasta en 16.4% de los pacientes y remisión histológica hasta en 34.4%, con diferencias estadísticamente significativas comparado con placebo. En cuanto a

su seguridad, aunque los efectos adversos son comparables entre altas o bajas dosis y placebo, se ha observado empeoramiento de CUCI en 1.5% de los pacientes y anemia en 4.6% de ellos (52). Está en curso la fase III en pacientes con CUCI y en fase II en pacientes con EC (43).

#### **f. Anti-Smad7**

##### *Mongersen*

Los oligonucleótidos anti-sentido son secuencias cortas de ácidos nucleicos químicamente modificadas para incrementar su estabilidad en fluidos biológicos, que sirven como secuencias pares a secuencias específicas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), regulando así la traducción del material genético a proteínas funcionales (53). *Mongersen* es un agente biológico, oligonucleótido anti-sentido anti-Smad-7, evaluado en EC. Tiene la ventaja de administrarse por vía oral y de ser liberado principalmente en el íleon terminal y colon derecho gracias a su cubierta de copolímeros. Por su parte, Smad7 es una proteína que participa en la cascada de transducción inducida por la estimulación de la vía TGF- $\beta$ 1, previniendo la fosforilación de Smad2 y 3, así como suprimiendo los efectos reguladores de la activación de esta vía, amplificando la expresión de genes que favorezcan la expresión de proteínas inflamatorias (54). Hasta ahora, se han reportado resultados del ensayo que lo estudia en fase II, donde su efectividad para inducir remisión clínica está presente hasta en 60% de los pacientes con EC activa. Los estudios que se han hecho en relación con este agente biológico han sido criticados por la falta de una definición objetiva en cuanto a los desenlaces, por lo cual actualmente se acepta que hacen falta más estudios para poder hacer recomendaciones específicas en cuanto a su uso (6). Asimismo, los efectos adversos que se presentan con su uso son similares a los del grupo placebo y se considera un tratamiento seguro y bien tolerado (55).

Finalmente, se mencionará al trasplante de microbiota fecal, que aunque no se considera terapia biológica, se comentará por su potencial uso en el tratamiento de pacientes con CUCI en el futuro.

#### **TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL**

La relación simbiótica que existe entre la microbiota y el cuerpo humano se ha estudiado desde hace varios años; sin embargo, hasta ahora seguimos descubriéndola y dándonos cuenta de que apenas comenzamos a entender no sólo su impacto en la homeostasis, el metabolismo y el sistema inmune, sino también la restauración de su balance como una es-

trategia terapéutica (56). El trasplante de microbiota fecal ha adquirido cada vez mayor interés como una opción terapéutica para EII, en general considerada segura, pero con eficacia variable entre los diferentes estudios reportados (57), por lo cual la evidencia todavía se considera controversial. Se ha demostrado su potencial utilidad en CUCI para inducir la remisión y en casos esteroide-dependientes (58, 59), y aunque hasta el día de hoy todavía no existen ensayos que evalúen su eficacia en EC, ha sido reportado en un meta análisis que se obtiene respuesta clínica hasta en 60.5% de los pacientes (11, 60). Recientemente, se ha reportado que el trasplante de microbiota anaerobia con duración de una semana es efectivo para inducir respuesta clínica y endoscópica a la semana 8, sugiriendo que una duración corta del tratamiento puede ser una buena estrategia para obtener mejores resultados (61). A pesar de ello, todavía hacen falta más estudios para poder tener evidencia para recomendar esta estrategia terapéutica ampliamente, así como también es necesaria más información en cuanto a la forma óptima de seleccionar a los donadores, el procesamiento de las heces donadas y los métodos de administración. De igual forma, aunque son menos frecuentes cuando la ruta de administración es el tracto gastrointestinal inferior, todavía nos enfrentamos a los efectos adversos de este tipo de terapia, dentro de los cuales podemos mencionar desde lo más leve como el dolor o incomodidad abdominal, hasta efectos más severos como infección, recaída de la enfermedad o incluso la muerte, por lo cual se recomienda la vigilancia estrecha de los pacientes durante el trasplante (62) y todavía no podemos afirmar su recomendación como tratamiento aprobado en enfermedad inflamatoria intestinal.

#### **CONCLUSIÓN**

Los avances en investigación y la necesidad de tener mejores opciones terapéuticas que nos permitan ofrecer a nuestros pacientes con EII un tratamiento personalizado de acuerdo con su perfil fisiopatológico, harán que en el futuro se disponga de nuevos blancos terapéuticos, además de la terapia actual disponible dirigida en contra del TNF- $\alpha$ , con el objetivo de mejorar la eficacia y reducir los efectos adversos. Múltiples terapias están bajo evaluación para su potencial uso en la práctica clínica en el futuro. En este mismo sentido, recientemente los expertos han aceptado que la rápida evolución y desarrollo de la terapia biológica seguramente ampliará en el futuro la pirámide terapéutica como la conocemos hoy en día.

Tabla 2. Principales agentes biológicos actualmente utilizados y en investigación para EII

| Agente biológico | Mecanismo de acción       | Utilizado o estudiado en |    | Investigación                      |
|------------------|---------------------------|--------------------------|----|------------------------------------|
|                  |                           | CUCI                     | EC |                                    |
| Infliximab (IFX) | anti-TNF α                | ✓                        |    | SONIC trial<br>SUCCESS<br>COMMIT   |
| Adalimumab (ADA) | anti-TNF α                | ✓                        |    | CHARM<br>CLASSIC<br>EXTEND<br>GAIN |
| Certolizumab     | anti-TNF α                |                          | ✓  | WELCOME                            |
| Golimumab        | anti-TNF α                | ✓                        |    | PURSUIT 1, 2                       |
| Vedolizumab      | anti- α4β7                | ✓                        | ✓  | GEMINI 1, 2, 3                     |
| Abrilumab        | anti- α4β7                | ✓                        | ✓  | Fase II AMG181                     |
| Etrolizumab      | (sub β7) de α4β7 y αEβ7   | ✓                        | ✓  | EUCALYPTUS, ETRO, HICKORY          |
| Ustekinumab      | (sub p40) de IL-12, IL-23 |                          | ✓  | UNITI 1, 2<br>IMUNITI              |
| Tofacitinib      | Jak1 y 3                  | ✓                        |    | OCTAVE                             |
| Filgotinib       | Jak1                      |                          | ✓  | FITZROY                            |
| PF-00547659      | MAd-CAM1                  | ✓                        |    | TURANDOT<br>OPERA                  |
| Ozanimod         | agonista SP-1             | ✓                        |    | TOUCHSTONE                         |
| Mongersen        | anti-Smad7                |                          | ✓  | Fase II GED-0301                   |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. Lancet. 2007;369(9573):1627–40.
2. Aggarwal A, Sabol T, Vaziri H. Update on the Use of Biologic Therapy in Ulcerative Colitis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2017;15(1):155–67.
3. Kucharzik T, Maaser C, Luger A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(11):1068–83.
4. Zhao X, Zhou C, Chen H, Zhu Y, Wang P, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with Crohn disease. Medicine. 2017;96(11):e6378.
5. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, Daffra P, De-Paula J, Etchevers J, Galiano MT, et al. Situaciones especiales en la enfermedad inflamatoria intestinal: primer consenso latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO). Rev Gastroenterol México. 2017.
6. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Assche G Van, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management on behalf of ECCO. J Crohn's Colitis. 2016;1–23.
7. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohn's Colitis. 2017;1–24.
8. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel J-F. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(1):15–29.
9. Buchs NC, Bloemendaal ALA, Wood CPJ, Travis S, Mortensen NJ, Guy RJ GB. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: lessons learned from a tertiary centre. Color Dis. 2017 doi: 10.1111/codi.13658
10. Kmiec Z, Cyman M, Ślebioda TJ. Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease. Adv Med Sci. 2017;62(1):1–16.
11. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. Immune Netw. 2017;17(1):25.
12. Lamb CA, Mansfield JC, Tew GW, Gibbons D, Long AK, Irving P, et al. alphaEbeta7 Integrin Identifies Subsets of Pro-Inflammatory Colonic CD4+ T Lymphocytes in Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2016; pii: jjw189
13. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez J-B. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. Am J Physiol. 2016;310(3):G155–62.
14. Freeman TR, Piascik P. Monoclonal antibody approved for treatment of Crohn's disease. J Am Pharm Assoc. 1998;38(6):770–2.
15. Ungar B, Kopylov U. Advances in the development of new biologics in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol. 2016;29(3):243–8.
16. Naija N, Karoui S, Serghini M, Kallel L, Boubaker J, Filali A. Management of failure of infliximab in inflammatory bowel disease. Tunis Med. 2011;89(6):517–21.
17. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Lowenberg M, D'Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(8):1128–34.
18. Ward MG, Irving PM, Sparrow MP. How should immunomodulators be optimized when used as combination therapy with anti-tumor necrosis factor agents in the management of inflammatory bowel disease? World J Gastroenterol. 2015;21(40):11331–42.
19. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet. 2008;371(9613):660–7.
20. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: Deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - A SONIC post hoc analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(8):734–46.

21. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: Pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(S3):S60–74.
22. Olivera P, Thiriet L, Luc A, Baumann C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Treatment Persistence for Infliximab Versus Adalimumab in Crohn's Disease: A 14-Year Single-Center Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; doi: 10.1097/MIB.0000000000001072
23. Sparrow MP. Adalimumab in Ulcerative Colitis - Efficacy, Safety and Optimization in the Era of Treat-to-Target. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17(5):613-621.
24. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(6):375–89.
25. Veronese FM, Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies. *BioDrugs*. 2008;22(5):315–29.
26. Fiorino G, Bonovas S, Cicerone C, Allocca M, Furfaro F, Correale C, et al. Expert Opinion on Drug Safety The safety of biological pharmacotherapy for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017:1–7.
27. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johannis J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85.
28. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johannis J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):96–109.e1.
29. Gibson PR, Feagan BG, Sandborn WJ, Marano C, Strauss R, Johannis J, et al. Maintenance of Efficacy and Continuing Safety of Golimumab for Active Ulcerative Colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study Extension Through 1 Year. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e168.
30. Novak G, Hindryckx P, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;3;16(4):501–7.
31. Zundler S, Neurath MF. Novel Insights into the Mechanisms of Gut Homing and Antiadhesion Therapies in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):617–27.
32. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):704–11.
33. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):97–106.
34. Vermeire S, Loftus EVJ, Colombel J-F, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):412–24.
35. Loftus EVJ, Colombel J-F, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):400–11.
36. Ferrante M, Schils N, De Buck van Overstraeten A, Vermeire S., Van Assche G, Wolthuis A DA. Perioperative use of vedolizumab is not associated with short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis undergoing (procto)colectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *Eur Crohn's Colitis Organ*. 2017;OP012.
37. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699–710.
38. Sandborn WJ, Cyrille M et al. HM. Efficacy and safety of abrilumab in subjects with moderate to severe ulcerative colitis: results of a phase 2b, randomised, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled study. *Eur Crohn's Colitis Organ*. 2017;OP034.
39. Sandborn WJ, Cyrille M et al BHM. Efficacy and safety of abrilumab (AMG 181/MEDI 7183) therapy for moderate to severe Crohn's disease. *Eur Crohn's Colitis Organ*. 2017;OP035.
40. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):309–18.
41. Fiorino G, Danese S. Etrolizumab in ulcerative colitis: tightening leukocyte traffic control in the inflamed mucosa. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1433–5.
42. Peyrin-Biroulet L, Feagan B.G., Mansfield J, Rubin D.T., Arulmani U., Maciucă R., Tyrrell H., Thommes J. TS. Etrolizumab treatment leads to early improvement in symptoms and inflammatory biomarkers in anti-TNF-refractory patients in the open-label induction cohort of the phase 3 HICKORY study. *Eur Crohn's Colitis Organ*. 2017;OP011 Abst.
43. Rivera-Nieves J. Strategies that Target Leukocyte Traffic in IBD: Recent Developments. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(6):441–8.
44. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–60.
45. Khanna R, Afif W. Ustekinumab for Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2017; doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.038
46. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367(7):616–24.
47. Sandborn WJ, Sands BE et al DS. Efficacy and safety of oral tofacitinib as maintenance therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from a phase 3 randomised controlled trial. *Eur Crohn's Colitis Organ*. 2017;OP032.
48. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Burmester GR, Meerwein S, Camp HS, et al. Efficacy and Safety of ABT 494, a Selective JAK1 Inhibitor, in a Phase IIb Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol*. 2016;28;68(12):2857–66.
49. Namour F, Diderichsen PM, Cox E, Vayssi re B, Van der Aa A, Tasset C, et al. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Filgotinib (GLPG0634), a Selective JAK1 Inhibitor, in Support of Phase IIB Dose Selection. *Clin Pharmacokinet*. 2015;14;54(8):859–74.
50. Vermeire S, Schreiber S et al PR. Maintenance of clinical effect in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib, a selective JAK1 inhibitor: exploratory 20-week data analysis of the phase 2 FITZROY study. *Eur Crohn's Colitis Organ*. 2017;OP023.
51. Sandborn WJ. The Present and Future of Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;12(7):438–41.
52. Sandborn W et al. The TOUCHSTONE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Trial of an Oral S1P Receptor Modulator (RPC1063) in Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterol*. 445AD;(148:S–93).
53. Miller CM, Harris EN. Antisense Oligonucleotides: Treatment Strategies and Cellular Internalization. *RNA Dis*. 2016;15;3(4):e1393.
54. Ardizzone S, Bevivino G, Monteleone G. Mongersen , an oral Smad7 antisense oligonucleotide , in patients with active Crohn ' s disease. 2016;527–32.
55. Monteleone G, Sabatino A Di, Ardizzone S, Pallone F, Usiskin K, Zhan X, et al. Impact of patient characteristics on the clinical efficacy of mongersen ( GED-0301 ), an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in active Crohn ' s disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;717–24.
56. Lee WJ, Lattimer LDN, Stephen S, Borum ML, Doman DB. Fecal Microbiota Transplantation: A Review of Emerging Indications Beyond Relapsing Clostridium difficile Toxin Colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;11(1):24–32.
57. Colman RJ, Rubin DT. Fecal Microbiota Transplantation as Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;1;8(12):1569–81.
58. Cui B, Li P, Xu L, Zhao Y, Wang H, Peng Z, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Transl Med*. 2015;12;13:298.
59. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102–109.e6.

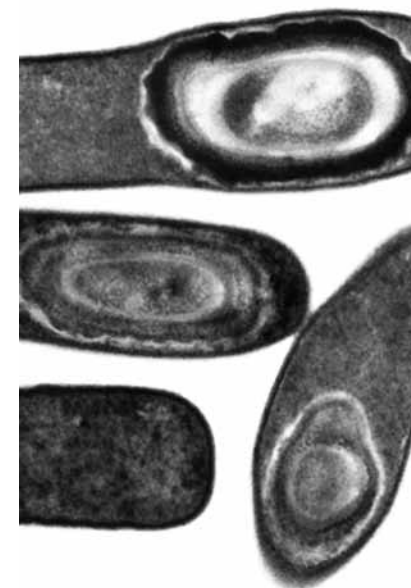


60. Sun D, Li W, Li S, Cen Y, Xu Q, Li Y, et al. Fecal Microbiota Transplantation as a Novel Therapy for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Kantarceken. B, editor. Medicine. 2016;10;95(23):e3765.
61. Costello S, Waters O et al BR. Short duration, low intensity pooled faecal microbiota transplantation induces remission in patients with mild-moderately active ulcerative colitis: a randomised controlled trial. Eur Crohn`s Colitis Organ. 2017;OP036.
62. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. Grivennikov S, editor. PLoS One [Internet]. 2016;16;11(8):e0161174.
63. Hirschmann S, Neurath MF. Top-down approach to biological therapy of Crohn's disease. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(3):285–93.

## Tratamiento actual de la infección por *Clostridium Difficile*

Dr. Guillermo Rafael Aceves Tavares

Jefe de Servicio de Gastroenterología  
Hospital General del Estado Dr. Ernesto Ramos Bours  
Hermosillo, Sonora, México



### INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridium difficile* es oportunista en pacientes con una alteración en la microbiota intestinal. Esta alteración predispone a los pacientes a desarrollar la infección al contaminarse con las esporas de la bacteria por la vía fecal-oral. Esto puede llevar a escenarios clínicos que van desde la ausencia de síntomas hasta una enfermedad fulminante. Estos cuadros especialmente se relacionan con una cepa virulenta llamada NAP1/B1/027 (1); otra característica muy importante de esta infección es que una vez resuelta, la recurrencia es muy frecuente.

Esta infección sucede habitualmente con el uso pasado o actual de antibióticos, y otros casos se relacionan al uso de inhibidores de bomba de protones; se estima que sólo 25% de los casos sucede en medios hospitalarios y el resto en centros de aten-

ción a personas y las adquiridas en la comunidad (2). Es importante mencionar que el *Clostridium difficile* es comensal asintomático en 2-3% de la población adulta; es importante hacer notar que la exposición a antibióticos no es necesaria para la adquisición de la infección por *Clostridium difficile*. En un estudio se demostró que 24% de los pacientes no tuvo exposición a antibióticos y 9% los recibió por tres días o menos; de los pacientes que no tuvieron exposición a antibióticos, 75% estaba hospitalizado o tuvo contacto con pacientes con diarrea (9).

La prevención sin duda constituye la mejor y más valiosa estrategia para combatir la infección por *Clostridium difficile*, esto es mediante el uso juicioso de antibióticos. Algunos estudios han demostrado que hasta 30-50% de las indicaciones de uso de antibióticos son inapropiadas, incluyendo una duración más larga que la necesaria, el tratamiento de infecciones no bacterianas, control de contaminantes o flora colonizadora y además el abuso en la indicación de esquemas de múltiples antibióticos de manera simultánea y que involucran a la flora anaerobia (3).

Se estima que el riesgo de adquirir la infección aumenta de 7 a 10 veces durante el uso de antibióticos y el riesgo perdura por un mes después de haberlos descontinuado y aumenta hasta en tres veces la posibilidad en los siguientes dos y tres meses (1).

Igual de importante es la detección temprana y prevención de la diseminación de la infección mediante el aislamiento estricto de los pacientes identificados con infección activa.

### DIAGNÓSTICO

Debido a que el *Clostridium difficile* puede ser a la vez comensal y patógeno, todas las pruebas diagnósticas disponibles carecen de sensibilidad y especificidad óptimas, por lo que ninguna prueba utilizable es capaz de confirmar o refutar el diagnóstico.

Como tamizaje se indica la prueba de glutamato deshidrogenasa con el inconveniente de ser poco específica.

Mediante PCR (reacción de polimerasa en cadena) es posible la medición de Toxinas A/B y ésta es una prueba cuyo reporte está disponible en horas.

La detección de las toxinas A/B tiene una sensibilidad variable y su presencia en el escenario de diarrea, sugiere de manera importante el diagnóstico, inclusive reportes recientes mencionan la relación positiva entre el nivel de estas toxinas y la severidad del cuadro.

Todas estas pruebas son consumidoras de tiempo y en la mayor parte de los casos la decisión de tratamiento debe tomarse rápidamente, por lo que puede ser útil realizar una sigmoidoscopia flexible, ya que es característico de la infección el involucro del colon distal, encontrando pseudomembranas en 41% de los casos (10).

#### TRATAMIENTO

##### Manejo farmacológico

Para tomar una decisión correcta de tratamiento es fundamental definir la gravedad de la enfermedad.

El American College of Gastroenterology define a la enfermedad severa como aquella en que el nivel de albúmina es  $<3$  g/dl más cualquiera de los siguientes: leucocitosis  $\geq 15,000$  cels/mm<sup>3</sup> y/o resistencia abdominal.

La enfermedad es severa y complicada cuando se presenta cualquiera de los siguientes: admisión a Cuidados Intensivos por la infección, hipotensión con o sin necesidad de vasopresores, temperatura  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , íleo, deterioro del estado de conciencia, leucocitos  $\geq 35,000$  cels/mm<sup>3</sup> o  $<2,000$  cels/mm<sup>3</sup>; lactato sérico  $>2.2$  mmol/l y falla orgánica.

La recurrencia se define como aquella que se presenta dentro de las primeras 8 semanas posterior a haber completado el tratamiento (10).

**Enfermedad leve.** El suspender el tratamiento antibiótico puede ser suficiente si no se tienen indicadores de gravedad, a saber: hipertermia, dolor abdominal o leucocitosis; la simple suspensión permite a la flora intestinal reconstituirse. En aquellos casos en que por alguna razón sea necesario mantener un tratamiento antibiótico, deberán utilizarse aquellos fármacos menos relacionados con la infección por *Clostridium difficile*, por ejemplo: aminoglucósidos, sulfonamidas, macrólidos, tetraciclina o vancomicina.

**Enfermedad moderada.** En la ausencia de leucocitosis, daño renal agudo, hipertermia, sepsis o

megacolon, iniciar antibioterapia con metronidazol o vancomicina oral por 10 a 14 días. Se prefiere al primero en dosis de 500 mg vía oral cada 8 horas.

**Enfermedad severa.** Iniciar el tratamiento de manera empírica aun sin las pruebas confirmatorias; administrar vancomicina oral 125 mg cada 6 horas por 10 a 14 días como primera línea; se obtienen mejores resultados que con el metronidazol y no se absorbe por vía oral; esperar mejoría en 2 a 3 días de tratamiento.

**Enfermedad fulminante.** Utilizar la combinación de metronidazol 500 mg IV cada 8 horas más vancomicina 500 mg cada 6 horas vía oral y la misma dosis por vía rectal como enema de retención en un volumen de 500 ml de solución salina o de Ringer lactato (si existe el riesgo de hipercloremia) (11).

Una alternativa interesante la constituye la fidaxomicina, que es un antibiótico macrocíclico de espectro limitado; se recomienda utilizar dosis de 200 mg vía oral cada 12 horas por 10 días. Este fármaco prácticamente no se absorbe, lo que permite alcanzar dosis inhibitorias para *Clostridium difficile* de hasta 10,000 veces superiores a las requeridas; además, preserva a las especies de bacteroides, lo que permite modificar menos el microbioma intestinal (11).

Ha estado disponible en Europa desde hace varios años y existen reportes donde su utilización se asocia con muy buenos resultados de curación y también menos recurrencias (4). Una limitante es el precio extremadamente alto en comparación con el metronidazol o la vancomicina; no se ha demostrado superioridad contra estos dos medicamentos.

Como una alternativa en los casos fulminantes, podrá utilizarse inmunoglobulina intravenosa en dosis de 400 mg/kg de peso como dosis única; algunos reportes confirman su utilidad. La inmunoglobulina tiene la capacidad de neutralizar a la toxina A producida por el *Clostridium difficile*.

#### ASOCIACIÓN CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Independientemente de la severidad del cuadro, se recomienda siempre utilizar la vancomicina, ya que ésta se relaciona con menos recurrencias y mejores resultados en cuanto a necesidad de cirugía y mortalidad.

##### Manejo quirúrgico

Los pacientes con colitis fulminante o megacolon tóxico pueden requerir de colectomía; habitualmen-

te, la cirugía se hace preservando el recto y realizando una ileostomía.

La elevación del lactato sérico ( $>5$  mmol/L) y leucocitos ( $>50,000$  por microL) pueden ser indicadores de necesidad de intervención quirúrgica, sin embargo, el riesgo de mortalidad es elevado. Se ha demostrado que la intervención temprana mejora los resultados en cuanto a la mortalidad, por lo que es recomendable solicitar la valoración quirúrgica en tiempo adecuado (11). Entre los indicadores de mal pronóstico sobresale la edad  $>80$  años que implica un aumento en 9 veces el riesgo de mortalidad; otros indicadores son el estado de shock preoperatorio, uso de diálisis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trombocitopenia, coagulopatía y falla renal (6).

Recientemente, en un estudio de casos y controles con 42 pacientes se demostró que una ileostomía en asa, con lavado intraoperatorio del colon con una solución tibia de polietilenglicol/solución electrolítica por vía laparoscópica y seguida de la instilación anterógrada por la ileostomía de vancomicina en solución, disminuye la mortalidad de 50% a 19% (11).

##### Recaídas

Éstas se presentan de 20 a 27% de los casos, generalmente antes de las tres semanas después de suspendida la terapia antibiótica específica. Las causas más frecuentes son la incompleta eliminación de la bacteria o la reinfección.

El tratamiento debe ser igual que el utilizado en el primer episodio, esto es, a base de metronidazol. En el caso de recaídas de repetición es mejor opción utilizar vancomicina (5).

En octubre de 2016, la Food and Drug Administration de Estados Unidos de América autorizó para su uso el bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal humano que se une a la toxina B y neutraliza sus efectos. Se utiliza en una sola dosis en combinación con antibióticos (8).

##### Trasplante de microbiota fecal

Este procedimiento consiste en transferir heces de un donador sano a un paciente con infección por *Clostridium difficile* con el fin de reconstituir la flora colónica normal; se reporta un éxito superior a

90% aun en casos refractarios a antibióticos (7). El preparado puede ser infundido vía sonda nasogástrica, enema, o bien, mediante instilación por colonoscopia.

Como en otros trasplantes, se corre el riesgo de transmisión de infecciones, principalmente VIH, hepatitis y retrovirus. Se continúa trabajando en este apartado para lograr otras presentaciones y combinaciones bacterianas más seguras como por ejemplo cápsulas conteniendo heces recién emitidas. Entre los efectos indeseables más frecuentes están la diarrea, dolor abdominal y meteorismo que generalmente cede en menos de 3 horas; no se ha establecido la seguridad a largo plazo del trasplante fecal.

#### Tratamientos en desarrollo 11

**Rifalazil:** se trata de un antibiótico absorbible relacionado con la rifampicina; en estudios en animales demuestra en comparación con la vancomicina menos infiltración de neutrófilos, edema y recurrencias.

**Ramoplanina:** es un glicopéptido no absorbible de amplio espectro; no se ha demostrado resistencia del *Clostridium difficile* y a diferencia de la vancomicina que no tiene efecto sobre las esporas, este medicamento tiene acción sobre la forma vegetativa, así como también sobre las esporas.

**Rep3123:** es un inhibidor de la sintetasa metionil tRNA la cual se requiere para el crecimiento bacteriano; esta sustancia, además, inhibe la formación de toxina, previene la formación de esporas y la muerte de las células humanas expuestas a la toxina de *Clostridium difficile*; también tiene actividad contra 108 diferentes aislados de la bacteria.

**Tolevamer:** se trata de un polímero no absorbible de alto peso molecular que neutraliza de forma potente las toxinas A y B de *Clostridium difficile*; como no es un antibiótico, no modifica el microbioma, por lo que disminuye el riesgo de recaídas.

**Anticuerpos monoclonales:** el mecanismo de acción se da a través de la habilidad para modular los efectos de las toxinas A y B de *Clostridium difficile*.

**Vacuna:** ésta es dirigida contra las toxinas A y B, ha sido eficaz en modelos animales y los estudios en humanos se encuentran en fase avanzada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: preventing *Clostridium Difficile* infections. Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(9);157-62.

2. Lessa F et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Eng J Med 2015;372:825-834.

3. Hecker MT, Aron DC, Patel NP et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. Arch Int Med 2003; 163(8):972-978.

4. Feher C, Munez Rubio E, Merino Amador P, et al. The efficacy of fidaxomicin in the treatment of *Clostridium Difficile* infection in a real-world clinical setting: a Spanish multi-centre retrospective cohort. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;12(4):281-289.

5. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium Difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the Infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(5):431-455.

6. Lee DY, Chung EL, Guend H et al. Predictors of mortality after emergency colectomy for *Clostridium difficile* colitis: an analysis of ACS-NSQIP. Ann Surg. 2014;259(1):148-156.

7. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9(12):1044-1049.

8. Kelly CP, Gerding DN, Rahav G et al. The monoclonal antibody, bezlotoxumab targeting *C. difficile* toxin B shows efficacy in preventing recurrent *C. difficile* infection (CDI) in patients at high risk of recurrence or of CDI-related adverse outcomes. Gastroenterology 2016;150(4 suppl 1):S122.

9. Centers for Disease Control and Prevention. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk—four states, 2005. Morb Mortal Wkly Rep 2005;54:1201-1205.

10. Surawicz ChM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium Difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2013;108:478-498.

11. Oldfield IV EC, Oldfield III, EC, Johnson DA. Clinical update for the diagnosis and treatment of *Clostridium Difficile* infection. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2014;6,5(1):1-26.

Trastornos relacionados con la ingesta de gluten

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

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

INTRODUCCIÓN

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

Actualmente, se reconocen tres condiciones dentro de los TRIG. En dos, Enfermedad Celiaca (EC) y Alergia a Gluten, se han identificado los mecanismos fisiopatológicos y existe un tratamiento efectivo (dieta sin gluten). La tercera, conocida como Sensibilidad a Gluten No-Celiaca (SGNC), es una entidad mal definida que agrupa a personas con manifestaciones extra-intestinales mal sistematizadas y síntomas de tubo digestivo similares a los descritos por los enfermos con síndrome de intestino irritable y en la que no se han identificado los componentes que la causan (1).

No trataré la alergia a gluten más común en ciertos gremios que por razones laborales están expuestos a la harina, como es el caso de los panaderos. En cambio, intentaré establecer una ruta de diagnóstico que permita distinguir Enfermedad Celiaca y Sensibilidad a Gluten No-Celiaca.

SENSIBILIDAD A GLUTEN  
O SENSIBILIDAD A TRIGO

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

que elabora alimentos sin gluten en un negocio muy lucrativo con ganancias proyectadas para el año 2019 de 7,000 millones de dólares (2).

La DSG es la única medida terapéutica de utilidad reconocida en personas que sufren EC. Sin embargo, los consumidores actuales de estas dietas no sufren ni EC ni alergia a gluten. La importancia del tema radica en que una dieta sin trigo, cebada y centeno, además de costosa y difícil de seguir, se ha asociado a deficiencias nutricias que pueden pasar desapercibidas. Por otro lado, limita el diagnóstico correcto de EC (3).

Un aspecto relevante para el tema que nos ocupa es la noción de que trigo y gluten no son lo mismo, aunque se usen de manera intercambiable.

El *gluten* es una prolamina, esto es, una proteína estructural y de almacenamiento que forma parte del *trigo*. La prolamina del centeno se llama *cecalina* y la de la cebada *hordeina*. Debido a que las tres comparten una composición química similar, que se caracteriza por un elevado contenido en prolina y glutamina, se les agrupa coloquialmente como gluten.

El gluten está constituido por dos fracciones: gliadinas (insolubles en agua y solubles en alcohol) y gluteninas. Aunque en algunos casos las gluteninas pueden producir daño, son las gliadinas las directamente responsables de activar la cascada inflamatoria en los enfermos celiacos (4). Hasta aquí, el engranaje teórico parece encajar de manera perfecta: bajo ciertas condiciones determinadas primordialmente por el estatus HLA DQ2/DQ8 (susceptibilidad genética) un antígeno (gluten) ocasiona una enfermedad autoinmune generalizada que afecta primordialmente al intestino delgado ocasionando absorción deficiente de nutrientes (EC). Estos enfermos requieren sin ninguna duda una dieta libre de gluten. Pero inesperadamente, re-aparece



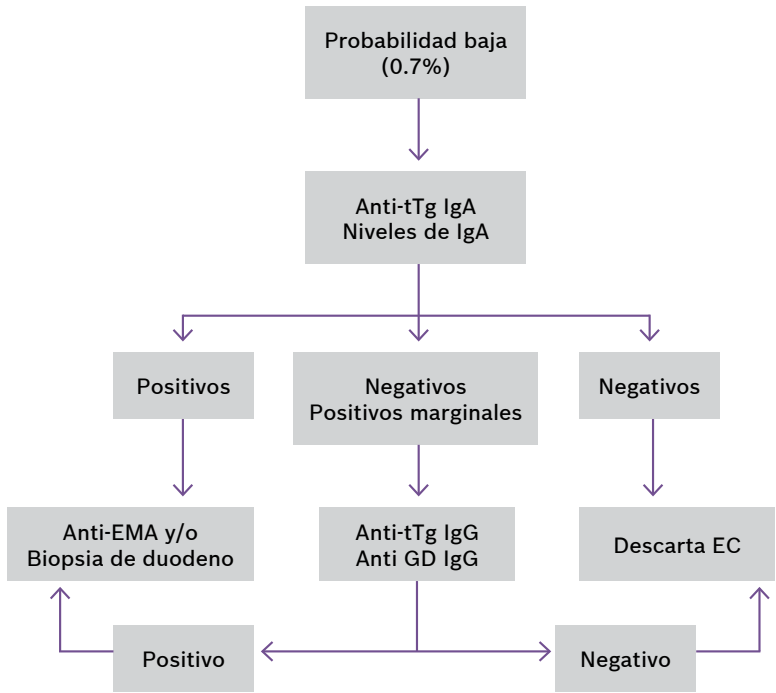
en el escenario clínico un grupo de personas que manifiestan síntomas cuando consumen alimentos preparados con cereales que contienen gluten, pero que no reúnen los criterios para ser considerados como celíacos. Éstos son los agrupados dentro de la SGNC y la forman un número cada vez mayor de personas que se auto imponen un régimen dietético restrictivo (5). Se debate actualmente si es el gluten o son otros componentes del trigo los que ocasionan los síntomas en este grupo de sujetos. En este punto, conviene señalar que el endospermo, principal constituyente del grano de trigo, contiene otros compuestos como enzimas proteolíticas, inhibidores enzimáticos y carbohidratos fermentables (FODMAP) que podrían ser la causa de los síntomas de las personas que aseguran tener molestias cuando consumen trigo (6, 7). Este hecho ha llevado a proponer que el término *sensibilidad a gluten* sea cambiado por *sensibilidad a trigo* que, sin embargo, tiene el inconveniente de excluir a los otros cereales que también causan síntomas, como cebada, centeno y los híbridos de éstos.

Que el gluten puede causar síntomas en personas autodenominadas sensibles al trigo, cebada y centeno, ha quedado claramente demostrado en los estudios que evalúan la respuesta de los enfermos

con SGNC sometidos a retos y pruebas doblemente a ciegas donde se han utilizado cápsulas o sobres con y sin gluten y han evaluado con cuestionarios validados el impacto que el gluten ejerce sobre la calidad de vida y los síntomas de los enfermos con SGNC (8, 9).

Con base en estos hallazgos, es posible especular que existen personas sensibles a trigo, la mayoría de ellas reúne criterios para síndrome de intestino irritable y posiblemente los síntomas se deban a FODMAP presentes en los cereales y otros que verdaderamente son sensibles a gluten, que de acuerdo con los estudios antes mencionados varía entre 16% y 30% de la población que se autodenomina sensible al gluten (10). En este grupo se debate si gliadinas, gluteninas u otros elementos presentes en el endospermo (inhibidores de tripsina-amilasa, ATI, por sus siglas en inglés) son los responsables de los síntomas y del daño intestinal y sistémico que diferencia la respuesta inmune extensamente demostrada en los enfermos celíacos de la actualmente descrita en sujetos con SGNC (adaptativa vs. innata) (6, 11).

**Figura 1. Estrategia de diagnóstico en personas con sospecha de Enfermedad Celíaca.**  
Se considera la prevalencia en México de 0.7%. tTg= anticuerpos anti transglutaminasa tisular.  
EC= Enfermedad Celíaca. EMA= anticuerpos antiendomiso



**ENFERMEDAD CELIACA O SENSIBILIDAD A GLUTEN NO CELIACA**

Con mucha frecuencia vemos personas que se auto designan intolerantes a gluten y que sin ser estudiadas correctamente siguen por su cuenta DLG. El problema no es menor. Actualmente, se sabe que la dieta sin gluten es seguida por muchos individuos que no padecen o en quienes no se ha descartado EC y el inconveniente radica en que pudiendo ser celíacos no se atienden en forma apropiada. Bajo esta premisa, la tarea inicial es eliminar la posibilidad de EC. La ruta clínica para este objetivo ha sido ampliamente documentada y publicada en la literatura (Fig. 1) (12, 13).

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

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

Si alguno de los marcadores es positivo, deberá confirmarse la posibilidad de EC con anticuerpos anti-endomiso (EMA) y/o biopsia de mucosa duodenal. Con el fin de facilitar el diagnóstico y sobre todo, iniciar de manera oportuna el tratamiento, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatolo-

gía y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en inglés) propuso evitar la biopsia de duodeno en aquellos casos con títulos de auto-anticuerpos 10 veces por arriba del valor de referencia (14).

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

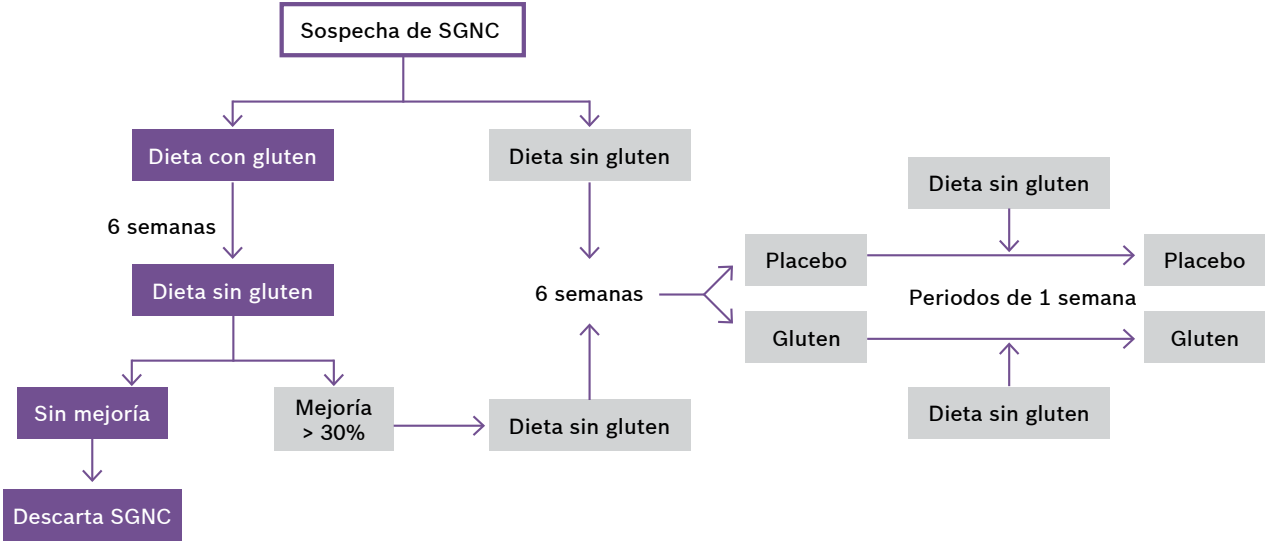
Con respecto del reto con gluten es conveniente recordar varios puntos: 1. La utilidad de los autoanticuerpos es menor en los sujetos que han consumido DLG por mucho tiempo. Si la dieta restrictiva no se ha llevado por más de 30 días puede aplicarse la estrategia de diagnóstico que se sigue en los enfermos que consumen gluten de manera habitual; 2. Si la serología es positiva, conviene confirmar el diagnóstico con una biopsia de duodeno; 3. Estudios recientes han demostrado que con 3 gramos de gluten por día ingeridos durante dos semanas es posible detectar a 70% de los enfermos celíacos (15).

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

La clara identificación del enfermo con SGNC ha sido motivo de mucha investigación en los últimos años. Al no existir un bio-marcador, como los autoanticuerpos en el caso de EC, el diagnóstico se ha hecho por exclusión (Fig. 2). La sospecha clínica se establece cuando una persona relaciona sus síntomas con la ingesta de cereales que contienen gluten. Las molestias pueden ser atribuidas al aparato digestivo o a otros órganos y sistemas, desaparecen con la dieta de restricción y reaparecen cuando se consume gluten (17).

La necesidad de estandarizar un método de diagnóstico que permita la plena identificación del pade-

**Figura 2. Criterios de Salerno para SGNC.** La estrategia varía si el enfermo está o no con una dieta sin gluten. Los síntomas se evalúan con una escala visual análoga y se considera mejoría cuando existe una disminución de al menos 30% sobre el basal. Cuando la persona consume una dieta normal y hay mejoría con una dieta sin gluten se debe confirmar el diagnóstico con un reto placebo vs gluten que también se sigue en caso de que el enfermo haya decidido hacer una dieta sin gluten.



cimiento y la comparación de los muchos estudios que el campo de los TRIG ha generado en los últimos años, motivó la reunión de un grupo de expertos para intentar unificar criterios y diseñar una ruta de diagnóstico (18). Los autores consideraron dos pasos esenciales en la evaluación de los enfermos con sospecha de SGNC: 1. Definir la respuesta a la DLG en el sujeto que está con dieta normal, no restrictiva, y 2. En el paciente que sigue DLG realizar una prueba de reto administrando de manera ciega gluten o placebo en un diseño de estudio cruzado.

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

respondió y, por tanto, tiene SGNC cuando existe mejoría de >30% de al menos uno de los 3 síntomas dominantes sin empeoramiento de los demás durante la mitad del tiempo de observación.

El segundo paso es más complicado. Lo dividen en dos fases: la primera, que sugieren se utilice en la clínica, es la evaluación de la intensidad de los síntomas empleando el mismo cuestionario y administrando 8 gramos de gluten de manera ciega. La dosis se escogió con base en el consumo cotidiano de gluten en la dieta occidental. El vehículo y forma de administración del gluten no se ha determinado por completo, sugieren que no se utilice cápsulas de gelatina y que se explore la posibilidad de que sea pan sin gluten, muffin o una barrita de cereales. Al igual que en la fase uno, se define positividad al reto cuando hay un incremento en la intensidad de los síntomas >30%. Para fines de investigación, el reto debe ser doblemente a ciegas y aquí el problema se complica más. Se debe hacer un periodo de lavado entre las aplicaciones y certificar que no existe una mayor cantidad de otras proteínas (ATI) en los 8 gramos de gluten que deben ser administrados. El placebo tiene que ser idéntico en forma, sabor y textura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo Definition for Coeliac Disease and Related Disorders. *Gut* 2013;62:43-52.
2. Gluten-Free Products Market worth \$6839.9 Million by 2019. Available from: URL: <http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/gluten-free-products.asp>
3. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, et al. Prevalence of Gluten-free Diet Adherence Among Individual Without Celiac Disease in USA: Results From The Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:921-925.
4. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac Disease: An Immunological Jigsaw. *Immunity* 2012;36:907-919.
5. Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13>.
6. Schuppan D, Zevallos V. Wheat Amylase Trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis* 2015;33:260-263.
7. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 2011;24:154-76.
8. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavatio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1898-1906.
9. Zanini B, Basche R, Ferraresi A, Ricci C, Lanzarotto F, Marullo M, Villanaci V, Hidalgo A, Lanzini A. Randomized clinical study. Gluten challenge induces recurrence in only a minority of patients who meet criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:968-76.
10. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected Non-Celiac Gluten Sensitivity confirmed in few patients after gluten challenge in double-blind placebo-controlled trial. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.007>.
11. Schuppan D, Pickert G, Ashfak-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2015;29:469-76.
12. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-676.
13. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferreti F, Roncoroni L, Bardella MT. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac Disease, Wheat Allergy and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015;21:7110-19.
14. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-160.
15. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with celiac disease. *Gut* 2013; 62:996-1004.
16. 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(4):1171-1178.
17. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-1204.
18. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carricio A, Castillejo Gemma, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten sensitivity (NCGS): The Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77; doi: 10.3390/nu7064966

## Estenosis biliar: abordaje y tratamiento

Dr. Felipe Zamarripa Dorsey

Hospital Juárez de México  
Ciudad de México, México

El diagnóstico de las estenosis biliares puede ser un reto. La endoscopia tiene un papel establecido en el diagnóstico y la terapia de las estenosis biliares.

La diferenciación más pertinente y crítica es entre etiología benigna y maligna. Esta diferenciación a menudo plantea un desafío diagnóstico y terapéutico importante y puede requerirse un extenso estudio investigativo.

Las mejoras en las tecnologías existentes, así como la implementación de nuevas tecnologías y técnicas, tienen el potencial de mejorar el desempeño diagnóstico de la endoscopia y ampliar su función terapéutica.

La mayoría de las estenosis biliares son de etiología maligna, ya sea adenocarcinoma pancreático, colangiocarcinoma o cáncer peri-ampular y tienden a presentarse en una etapa avanzada (que los hace no resecables).

Las causas malignas menos comunes pueden incluir cáncer de la vesícula biliar, carcinoma hepatocelular, enfermedad linfoproliferativa y metastásica.

### ESTENOSIS BILIAR BENIGNA

La terapia endoscópica se considera la primera línea en la gestión de estenosis biliares benignas (EBB). El uso de múltiples *stents* de plástico (MPS) es ampliamente considerado el "estándar de oro" para el tratamiento de EBB, particularmente por debajo del hilio. Un nuevo paradigma está evolucionando con los *stents* de metal completamente cubiertos que se investigan extensamente (1).

Hasta un tercio de las estenosis biliares es benigno. Las causas benignas incluyen los cálculos biliares (síndrome de Mirizzi o estenosis inflamatoria), pancreatitis crónica, colangitis escamosa primaria, colangitis esclerosante relacionada con IgG4, lesión del conducto biliar iatrogénico (después de la colecistectomía) y otras condiciones menos frecuentes (2).

Los dos principales tipos de estenosis pueden desglosarse en causas quirúrgicas *versus* no quirúrgicas. Dentro de las causas postquirúrgicas consta la colecistectomía y según ésta sea abierta o laparoscópica, están presentes en 0.1-0.2% y 0.4-0.6%, respectivamente; otra cirugía en donde es frecuente un EBB secundaria es en la resección hepática/trasplante hepático.

De manera general, 10% de las EBB se presentan 1 semana después de la cirugía, mientras que hasta 70-80% se presentará 6-12 meses después de la cirugía (3).

El pilar del tratamiento en los escenarios anatómicos no alterados es endoscópico con intervenciones quirúrgicas o percutáneas reservadas para las fallas endoscópicas.

La *dilatación endoscópica* facilita la colocación de múltiples *stents*, por lo que el uso de dilatadores de balón es lo indicado. El uso de los dilatadores graduados está indicado para la colocación de *stents* metálicos totalmente cubiertos, aunque el uso de éstos debe ser evitado, ya que la migración es una de sus complicaciones (4).

Se ha sugerido que la dilatación como terapia única podría ser mejor para las estenosis de la colangitis esclerosante primaria; sin embargo, múltiples publicaciones recientes han mostrado beneficios con la colocación adicional de *stent* para las estenosis dominantes (5).

En cuanto a las estenosis anastomóticas bilioentéricas, la dilatación con balón tiene un gran valor, especialmente cuando el abordaje es percutáneo. Aunque se han visto buenos resultados en la monoterapia con balón, son necesarias varias sesiones a través del acceso percutáneo antes de obtener resultados. La colocación de *stents* también podría llevarse a cabo, mas representan cierto grado de dificultad para retirarlos por la vía de acceso (6).



El uso de los *stent plásticos únicos* ha demostrado tener altas tasas de éxito técnico, pero con poca durabilidad en las estenosis extrahepáticas en donde su uso es como puente para el tratamiento definitivo; en este grupo no se incluyen las estenosis intrahepáticas como la colangitis esclerosante primaria, donde el calibre del ducto puede ser tan reducido que no permite la colocación de un segundo *stent* (7).

La colocación de *múltiples stents plásticos* es el estándar de oro en el manejo de las estenosis biliares benignas extrahepáticas refiriéndonos a los *stents* metálicos auto expandibles descubiertos. La tasa de eventos adversos reportada en la literatura alcanza 20%, siendo la obstrucción temprana la que más se ha reportado. Se han hecho varias propuestas en cuanto al uso de múltiples prótesis plásticas, una de ellas es el Protocolo Costamagna, donde se hace recambio cada 3 meses de estas prótesis con un éxito hasta de 89% y una tasa de recurrencia de 11.4% a 14 años. Otra propuesta es el protocolo de Amsterdam, donde se usan 2 prótesis plásticas 10Fr por un periodo de un año, el éxito inicial se reporta de 80% con tasa de recurrencia de 20% a 9 años (8, 9, 10).

Los *stents metálicos autoexpandibles* totalmente cubiertos (SMATC) en diversas revisiones sistemáticas han demostrado tasas de éxito de hasta 90%, comparable con el uso de múltiples *stents* plásticos. Existen 2 tipos de estos stens: tradicional (extremo distal que se asienta en duodeno) e intraductal (todo el *stent* queda dentro del conducto principal); la indicación para los *stents* tradicionales según reportes de literatura, tiene mayor éxito (80%) en estenosis distales secundaria a pancreatitis crónica. Las tasas de migración continúan siendo un reto, ya que se reporta 40% de este evento adverso; se continúan desarrollando nuevas técnicas para disminuir esta tasa, tal como la inserción de un *stent* plástico dentro del SMATC como anclaje (11, 12).

### ESTENOSIS BILIAR INDETERMINADA

Algunas estenosis biliares no pueden ser fácilmente clasificadas como benignas o malignas sobre la base de estudios de imagen y muestreo de tejidos. Aproximadamente, de 15-24% serán clasificadas como indeterminadas después de una CPRE con muestreo convencional. Técnicas adicionales en la CPRE consisten en biopsia biliar con cepillos biliares y biopsia intraductal. Otras técnicas incluyen USE, US intraductal US, coledocoscopia directa con o sin biopsia dirigida y endomicroscopia láser confocal basada en sonda. En algunos pacientes, el diagnóstico final

sólo se puede establecer durante el seguimiento a largo plazo o en la exploración quirúrgica y la resección (13).

### ESTENOSIS BILIAR MALIGNA

El diagnóstico de obstrucción biliar maligna sigue siendo un desafío clínico importante. Las 2 causas más comunes son el colangiocarcinoma (CCA) y el cáncer de páncreas. El diagnóstico de estas neoplasias malignas en una etapa temprana puede permitir la resección quirúrgica curativa o incluso el trasplante de hígado para CCA en etapas tempranas. El diagnóstico de malignidades pancreo-biliares en tejido mediante abordaje endoscópico se ve limitado por el bajo rendimiento celular, por lo que con frecuencia es necesaria la exploración quirúrgica.

El cáncer de páncreas frecuentemente se presenta como una estenosis del conducto biliar común secundaria a la compresión extrínseca del conducto extra-hepático en relación con una masa de la cabeza del páncreas. Al contrario, el CCA se desarrolla a lo largo del conducto biliar, por lo que su detección temprana se dificulta ya que no hay un crecimiento visible en las imágenes.

Otras causas menos comunes de estenosis biliar maligna son el carcinoma hepatocelular intraductal, lesión metastásica y compresión extrínseca del árbol biliar de una masa visible asociada o linfadenopatía (14, 15).

Para el diagnóstico de estas estenosis, la resonancia magnética y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) son parte esencial del abordaje en la evaluación de estenosis biliares. La sensibilidad de la CPRM alcanza 99%, pero una especificidad de 85% para diferenciar causas benignas de malignas. La tomografía computarizada está reservada para estadificación (afectación nodal, vascular y metastásica en presencia de una masa manifiesta) con una sensibilidad en CCA de 40-63%; sin embargo, tiene gran utilidad en la planificación de intervenciones a realizar en la CPRE, así como la estadificación pre-quirúrgica (16, 17).

La *evaluación endoscópica* debe cumplir con 2 objetivos fundamentales: a) Obtención del diagnóstico definitivo evitando la cirugía exploratoria, y b) paliación de la obstrucción biliar mediante la colocación de *stent*.

El diagnóstico se hará mediante el estándar oro que es la CPRE con citología por cepillado y/o biopsia biliar. La citología por cepillado tiene baja sensibilidad para diagnosticar malignidad (23%-56%) a pesar de una especificidad de más de 95% (18).

La biopsia endobiliar tiene mayor rendimiento diagnóstico comparado con la citología sola, cuando ambas modalidades se combinan se puede aumentar la sensibilidad a 70% con especificidad preservada de 100%. La adición de aspiración por aguja fina endoluminal a las otras 2 modalidades, o triple muestreo de tejidos, tiene la sensibilidad más alta (77%) (19).

Una herramienta de diagnóstico promisorio basada en tejidos para mejorar el rendimiento diagnóstico de CPRE es la *fluorescencia por hibridación* in situ (FISH) para detectar aneuploidía o polisomía cromosómica. Se cree que estos cambios están presentes en 80% de las neoplasias malignas pancreoplásicas. FISH utiliza sondas de ADN marcadas fluorescentemente para detectar células con un número anormal de cromosomas o mutaciones en un locus específico de un cromosoma. La principal ventaja de FISH es la facilidad de uso, ya que se puede realizar en células obtenidas de muestras de rutina por citología de cepillado durante la CPRE (20).

La *ultrasonografía endoscópica* (USE) proporciona la capacidad de identificar una lesión no detectada por otras modalidades de imagen, permite la formación de imágenes de alta definición de la morfología de estenosis. Además, facilita la estadificación evaluando la linfadenopatía regional y la afectación vascular. También se puede realizar la adquisición de tejido mediante aspiración con aguja fina guiada por USE (USE-AAF). Un reciente meta análisis de 20 estudios demostró que la sensibilidad y la especificidad de USE-AAF para el diagnóstico de EBM fueron de 80% y de 97%, respectivamente. La sensibilidad diagnóstica fue mayor en las estenosis distales (83%) que proximales (76%) (21).

El *ultrasonido intraductal* se realiza durante la CPRE y consiste en avanzar una sonda mini-US guiada en el conducto biliar, lo que permitirá una imagen tridimensional y circunferencial del conducto biliar extrahepático y vascularización cercana. Aunque el US-ID proporciona un diagnóstico preciso y evalúa la linfadenopatía, no se utiliza ampliamente (22).

La *colangioscopia* implica la visualización directa de los conductos biliares, pero su uso se ha complicado debido a la necesidad de múltiples operadores endoscópicos, así como visibilidad subóptima y claridad de imagen. En la última década se ha desarrollado el sistema de *colangioscopia digital* de un solo operador (SOC); el colangioscopio per-oral más utilizado (Spyglass, Boston Scientific) se puede insertar a través del canal terapéutico de un duodenoscopia y pasar directamente en el conducto biliar (23).

El Spyglass digital (Boston Scientific) ofrece un ángulo de visión más amplio con una mejora signi-

ficativa en la calidad de imagen. En un reciente estudio multicéntrico, la sensibilidad y especificidad de la impresión visual SOC para el diagnóstico de malignidad fue de 90% y 95.8%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de las biopsias guiadas por SOC para el diagnóstico de malignidad fueron de 85% y de 100%, respectivamente (24).

La *endomicroscopia láser confocal* basada en sondas (pCLE, Cellvizio, Mauna Kea Technologies) es una tecnología novedosa que permite el análisis histológico en tiempo real de alta resolución del tejido obtenido durante la endoscopia.

La sonda se pasa a través de un catéter dentro del conducto biliar o un colangioscopio y se pone en contacto con la mucosa del conducto biliar. El tejido es iluminado por un láser de baja potencia enfocado en un solo punto. Una inyección intravenosa de fluoresceína se administra inmediatamente antes del procedimiento y tiñe el citoplasma celular y la matriz extracelular. La imagen obtenida es similar a la de un microscopio de baja potencia, pero en un plano horizontal en lugar de vertical (25).

### COLANGIOCARCINOMA EN COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA (CEP)

La CEP es un estado inflamatorio crónico progresivo de los conductos biliares intra y extrahepáticos que puede conducir a cirrosis biliar y aumenta el riesgo de CCA y cáncer colorrectal. Los estudios de historia natural muestran que entre 10 y 30% de los pacientes con CEP desarrollan CCA. El trasplante hepático es el único tratamiento curativo tanto de la cirrosis biliar en etapa terminal como del CCA hilar en estadio temprano, con una sobrevida postrasplante a 5 años de 65% a 88 por ciento.

Sin embargo, debido a la cronicidad de la enfermedad, la diferenciación entre estenosis benigna y maligna en esta población es particularmente difícil.

En el colangiograma, la presencia de una estenosis dominante se cree que es sugestiva de malignidad, pero el diagnóstico de tejido puede ser elusivo.

Un meta análisis reciente mostró que la sensibilidad de FISH para CCA en CEP es de sólo 51%, aunque la especificidad se conserva en 93%. De manera similar, el inconveniente principal de la microscopia confocal es su menor confiabilidad en distinguir los cambios benignos inflamatorios crónicos de la transformación maligna. La colangioscopia puede ser la más prometedora, con algunos estudios prospectivos que sugieren sensibilidad para CCA en pacientes con CEP de 92%, especificidad de 93% y precisión general de 93%, pero en la mitad de los pacientes se

necesitó una segunda colangioscopia para el diagnóstico tisular (26, 27).

El abordaje de primera línea debe incluir CPRE con cepillado y FISH; si no es diagnóstica, se deberá considerar un estudio de imagen endobiliar adjunto, dependiendo de la experiencia y disponibilidad local, para confirmar sospechas clínicas o para continuar vigilando. Las estenosis biliares proximales pueden ser mejor visualizadas por US-ID. Las prácticas en el uso de colangioscopia y endomicroscopia confocal variarán más ampliamente dependiendo de su disponibilidad, experiencia del operador y definición adicional de criterios diagnósticos (28).

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de las estenosis biliares indeterminadas sigue siendo un reto diagnóstico para los endoscopistas. La CPRE con toma de muestras convencionales necesita de otros métodos moleculares y métodos de imagen avanzados para aumentar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. Se deberán realizar más estudios de costo-eficacia de las modalidades actuales para el diagnóstico de estenosis biliar y así desarrollar un algoritmo que unifique criterios para diferenciar estenosis biliares benignas de malignas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Draganov P, Hoffman B, Marsh W, Cotton P, et al. Outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:680-6.
- Bowlus CL, Olson KA, Gershwin ME. Evaluation of indeterminate biliary strictures. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:28-37.
- Pottakkat B, Sikora SS, Kumar A, et al. Recurrent bile duct stricture: Causes and long-term results of surgical management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:171-6.
- Judah JR, Draganov PV. Endoscopic therapy of benign biliary strictures. *World J Gastroenterology*. 2007;13:3531-9.
- Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ, et al. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB (Oxford)*. 2011;13:79-90.
- Bonnell DH, Fingerhut AL. Percutaneous transhepatic balloon dilatation of benign bilioenteric strictures: long-term results in 110 patients. *Am J Surg*. 2012;203:675-83.
- van Boeckel P, Vleggaar FP, Siersema PD. Plastic or metal stents for benign extrahepatic biliary strictures: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:96.
- Todd H, Baron. Management of Benign Biliary Strictures. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:680-686.
- Hoi-Poh T, Martin J, Arthur K. Placement of removable metal biliary stent in post-orthotopic liver transplantation anastomotic stricture. *Gastrointest Endosc*. 2001;54:162-168.
- Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: Long-term results. *Endoscopy* 2006; 38:254-9.
- Kaffes AJ, Liu K, Kaffes AJ. Fully covered self-expandable metal stents for treatment of benign biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:13-21.
- Devière J, Reddy DN, Püspök A, Ponchon T, Bruno MJ, Bourke MJ, et al. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents. *Gastroenterology*. 2014;147:385-95.
- Bowlus CL, Olson KA, Gershwin ME. Evaluation of indeterminate biliary strictures. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:28-37.
- Vauthey J, Blumgart L. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis* 1994;14:109-14.
- Mizumoto R, Ogura Y, Kusuda T. Definition and diagnosis of early cancer of the biliary tract. *Hepato-gastroenterology* 1993;40:69-77.
- Romagnuolo J. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547-57.
- Tillich M, Mischinger H, Preisegger K, et al. Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* 1998;171:651-8.
- Burnett A, Calvert T, Chokshi R. Sensitivity of endoscopic retrograde cholangiopancreatography standard cytology: 10-y review of the literature. *J Surg Res* 2013;184:304-11.
- Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, et al. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000;51:383-90.
- Levy MJ, Baron TH, Clayton AC, et al. Prospective evaluation of advanced molecular markers and imaging techniques in patients with indeterminate bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1263-73.
- Sadeghi A, Mohamadnejad M, Islami F, et al. Diagnostic yield of EUS-guided FNA for malignant biliary stricture: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016;83:290-8.e1.
- Heinzow H, Kammerer S, Rammes C, et al. Comparative analysis of ERCP, IDUS, EUS and CT in predicting malignant bile duct strictures. *World J Gastroenterol* 2014;20:10495-503.
- Kalaitzakis E, Webster GJ, Oppong KW, et al. Diagnostic and therapeutic utility of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary lesions and bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:656-64.
- Navaneethan U, Hasan M, Kommaraju K, et al. Digital, single-operator cholangiopancreatography in the diagnosis and management of pancreatobiliary disorders: a multicenter clinical experience (with video). *Gastrointest Endosc* 2016;84:649-55.
- Yang J, Sharaiha R, Francis G, et al. Diagnostic accuracy of directed cholangioscopic biopsies and confocal laser endomicroscopy in cytology-negative indeterminate bile duct stricture: a multicenter comparison trial. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016;62:227-33.
- Farrant J, Hayllar K, Wilkinson M, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991;100:1710-7.
- MacFaul G, Chapman R. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:288-93.
- Navaneethan U, Njei B, Venkatesh P, et al. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;79:943-50.

## Nuevas terapias en endoscopia en pancreatitis crónica y pancreatitis aguda

Dr. José A. González González, Dr. Emmanuel I. González Moreno

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

### INTRODUCCIÓN

En esta revisión nos centramos en publicaciones recientes que tratan temas relacionados con el manejo endoscópico de la pancreatitis crónica y de las complicaciones de la pancreatitis aguda.

La pancreatitis crónica (PC) es un síndrome caracterizado por inflamación, fibrosis y pérdida de células acinares y de islotes (1). Las primeras etapas de la PC se caracterizan por episodios recurrentes de pancreatitis aguda (PA), sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, se produce formación de cálculos intraductales, distorsión ductal pancreática, estenosis, pseudoquistes y atrofia pancreática (2).

La etapa final de la PC tiene múltiples complicaciones como dolor, insuficiencia pancreática (endocrina y/o exocrina), enfermedad ósea metabólica y alto riesgo de desarrollar adenocarcinoma pancreático (3). El manejo de esta condición es desafiante, ya que la mayoría de los pacientes permanece sintomáticos (dolor) y sufre complicaciones a pesar de la terapia médica, endoscópica o quirúrgica (4).

El dolor en pacientes con PC puede ser causado por múltiples factores, incluyendo neuropatía, aumento de la presión pancreática intraductal y parenquimatosa, isquemia pancreática, inflamación aguda, así como por las complicaciones como pseudoquistes, litiasis y estenosis del conducto biliar común o del pancreático principal (CPP) y cáncer de páncreas (5).

### LITIASIS DEL CONDUCTO PANCREÁTICO PRINCIPAL

El razonamiento clínico del tratamiento de la litiasis y estenosis del CPP se origina en el principio de que la disminución de la presión intraductal puede resultar en disminución del dolor, esto mediante

tratamiento quirúrgico y/o endoscópico. Un estudio aleatorizado en 39 pacientes con PC y dolor, asignados a tratamiento endoscópico versus quirúrgico, documentó que después de 24 meses de seguimiento, el grupo de drenaje quirúrgico tuvo mayor tasa de control del dolor (75%) *versus* el grupo de endoscopia (32%). En el seguimiento a largo plazo de 79 meses, la mayoría el grupo de endoscopia requirió más reintervenciones: 68% *versus* 5% en el grupo de cirugía (6, 7).

La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE, por sus siglas en inglés) recomienda la endoscopia como primera línea en el tratamiento en PC, reconociendo la evidencia de que la cirugía tiene resultados superiores, sin embargo, la terapia endoscópica proporciona un alivio significativo del dolor con un bajo riesgo de complicaciones en comparación con la cirugía pancreática (8).

La litotricia de ondas de choque extracorpórea (ESWL, por sus siglas en inglés) seguida de la eliminación endoscópica de los fragmentos ha mostrado excelentes resultados. En el estudio más grande (636 pacientes), 68.7% estaba libre de dolor a los 2-5 años de seguimiento y 60.3% permanecía sin dolor después de 5 años con mejoría en la calidad de vida. Esto sugiere que una cirugía mayor pudiese ser evitada en >80% de los pacientes (9, 10).

Un estudio aleatorizado encontró que la ESWL como único tratamiento es segura y eficaz, con resultados similares cuando se compara con ESWL más endoterapia (11). Si bien la endoterapia única es aceptable para cálculos del CPP <5 mm, las piedras >5 mm suelen ser espiculadas y se adhieren a la pared del conducto. Las piedras más grandes requieren fragmentación para facilitar la extracción y reducir el riesgo de complicaciones (8).



Uno de los predictores más fuertes asociados con el éxito es la enfermedad predominantemente localizada en la cabeza pancreática (11). Los pacientes con calcificaciones en la cola pancreática probablemente se benefician de resección pancreática distal, ya que la efectividad de ESWL y endoterapia en esta población de pacientes no está clara. Los pacientes que fuman deben ser motivados a suspenderlo (10).

La mayoría de los estudios que muestran la efectividad de la litotricia intraductal guiada por pancreatoscopia (láser o litotriptor electrohidráulico) son pequeños. Un estudio multicéntrico de 28 pacientes durante 3 años encontró que el éxito técnico fue de 79% y 89% tuvo reducción del dolor y del uso de narcóticos (12). Los pacientes con litos grandes refractarios a ESWL y endoterapia, calcificaciones en todo el CPP y de las ramas laterales deben ser referidos a descompresión quirúrgica o pancreatomectomía total con auto-trasplante de islotes (13).

#### ESTENOSIS DEL CONDUCTO PANCREÁTICO PRINCIPAL

Las estenosis del CPP se identifican en 18-50% de los pacientes con PC, y siempre se debe descartar malignidad (14). El abordaje se realiza mediante esfinterotomía pancreática, seguida de dilatación de la estenosis (balón o dispositivo de retiro de *stents* Soehendra) y colocación de un *stent* pancreático. El alivio inmediato y sostenido del dolor ha sido reportado en 65-95% y 32-68%, respectivamente (15, 16). No hay consenso en cuanto a la duración del tratamiento, aunque se puede considerar la resolución al documentar drenaje de contraste proximal a la estenosis o fácil paso de un *stent* 6-Fr.

Hay diferentes opciones en cuanto al tipo de *stent* que se puede utilizar para las estenosis del CPP (17). En un estudio de 19 pacientes seguidos durante 5 años después de la colocación de *stent* plástico en el CPP, 17 de ellos tuvieron una intervención endoscópica inicial exitosa y todos informaron alivio inmediato del dolor. Después de 5 años, 57% reportó beneficio persistente (18). La mayor serie incluyó 100 pacientes sometidos a colocación de un *stent* plástico en el CPP. Asimismo, 70% de los pacientes logró un adecuado control del dolor, aunque 30% de los pacientes requirió colocación repetida de *stent* dentro de un año; 40% necesitó de una reintervención endoscópica (19).

Existe evidencia de la ventaja en el uso de *stents* de plástico de diámetro mayor (es decir, 10 Fr. frente a 8.5 F) en readmisiones por dolor abdominal

(20). Una de las limitaciones más frecuentes de los *stents* plásticos es su tendencia a la oclusión, lo que lleva a un intercambio periódico de *stents*, sin embargo, la frecuencia y el momento en que debe programarse es un tema de debate. Se han estudiado intercambios programados a intervalos de 2 a 3 meses, y "bajo demanda" (según los síntomas), pero no se ha establecido qué método es superior (21, 22).

En la CPRE inicial, la meta debe ser colocar un *stent* de plástico del mayor diámetro posible, e intercambios con aumento progresivo del tamaño de los *stents* durante un periodo de 1 año (8). En pacientes con estenosis persistente, después de 12 meses de colocación de un solo *stent*, la colocación de múltiples *stents* plásticos puede proporcionar beneficio, pero está asociado con tasas altas de migración y necesidad de reintervención (23).

El uso de *stents* metálicos autoexpandibles (SMAS) completamente cubiertos para el tratamiento de estenosis de CPC también es eficaz. En una revisión sistemática que comparó la colocación de *stent* plástico versus SMAS, se incluyó a 80 pacientes en los cuales se colocaron SMAS. El éxito técnico, las tasas de reintervención, migración del *stent* y alivio de dolor fueron similares (24). Está proscrito el uso de *stents* metálicos descubiertos para tratar estenosis benignas del CPP (25).

#### PSEUDOQUISTES PANCREÁTICOS EN PANCREATITIS CRÓNICA

Los pseudoquistes pancreáticos (PP) en pancreatitis crónica son colecciones de líquido pancreático encapsulado por una pared inflamatoria bien definida y se desarrollan en 20-40% de los pacientes con PC (26, 27). A diferencia de lo que ocurre en la PA, sólo una minoría de PP se resuelve espontáneamente en pacientes con PC, sin embargo, el riesgo de complicaciones graves potencialmente mortales es relativamente bajo (10%) y la mayoría permanecen asintomáticos y se resuelven sin intervención (28). El tratamiento está indicado al existir síntomas abdominales (dolor, náusea, vómito, saciedad temprana y pérdida de peso), obstrucción gástrica o biliar e infección (29, 30).

El éxito técnico de la terapia endoscópica para pseudoquistes supera el 90%, el éxito del tratamiento es entre 70 y 90% (31, 32). En comparación con el drenaje percutáneo, la terapia endoscópica se asocia con mayores tasas de éxito, menor costo y morbilidad en comparación con la cirugía (33, 34). Un estudio aleatorizado controlado en el que se in-

cluyó a 40 pacientes demostró que la terapia endoscópica tiene una eficacia similar al drenaje quirúrgico y se asoció con una mejor calidad de vida y una menor tasa de reintervención (35). Un meta análisis reciente mostró resultados similares que favorecían un abordaje endoscópico; sin embargo, estos hallazgos se basaron en estudios de baja calidad y deben ser interpretados con reserva (33). Hay dos enfoques endoscópicos usados para tratar pseudoquistes. El drenaje transmural (DTM) implica la colocación de *stents* a través de un tracto formado endoscópicamente desde la luz gastrointestinal hasta el pseudoquiste. Los *stents* plásticos de doble cola de cochino son una elección frecuente y se asocian a menor sangrado que los *stents* rectos, sin embargo, el número, el tipo y la duración de la terapia no se ha estandarizado (36-38). También se han utilizado *stents* metálicos auto-expandibles, y aquellos con sistemas de aproximación, pero aún no está claro si éstos realmente conducen a mejores resultados y si son costo-efectivos.

El otro método endoscópico utilizado para el drenaje de PP es el drenaje transpapilar (DTP) y es factible sólo cuando hay un defecto que une el conducto pancreático a la colección. Una comunicación como ésta puede ser identificable en casi 50% de todos los PP. El drenaje transpapilar generalmente implica la inserción directa de un *stent* a través del conducto pancreático en la colección, o tratando de unir el defecto con un *stent* para evitar nuevas fugas y redirigir el flujo hacia el intestino. Las tasas de éxito clínico con ambos enfoques endoscópicos son a menudo muy altas, pero el éxito técnico de DTP es mucho menor (39) y existe poca o ninguna ventaja terapéutica de realizarla sobre el DTM (40, 41).

El DTP se reserva para colecciones <5 cm comunicados con el CPP y es probablemente más exitosa cuando el *stent* pancreático es posicionado puenteando la fuga (42). Las desventajas de DTP incluyen los riesgos de PA, fibrosis del CPP, sobreinfección del PP, y la imposibilidad de drenar colecciones más grandes.

El uso del ultrasonido endoscópico (USE) para el DTM tiene un cierto número de ventaja, sobre todo cuando una protrusión luminal no es aparente en la endoscopia superior, el USE proporciona una manera de localizar mejor la colección, identificar estructuras vasculares (29).

#### ESTENOSIS BILIAR BENIGNA

Su prevalencia varía de 3 a 46% de los pacientes con PC (43). Cuando se identifican, es importante

excluir malignidad. Los pacientes pueden experimentar dolor, náuseas, pérdida de peso, ictericia, prurito, y 10% puede llegar a desarrollar colangitis o cirrosis biliar secundaria (29).

Una indicación de tratamiento es en los casos en que un paciente presenta una complicación inmediata como la colangitis y datos de obstrucción biliar clínica y/o por laboratorio (44, 45). El manejo endoscópico de las estenosis biliares benignas en la CP usualmente involucra la colocación de *stent*(s) biliar(es) por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). La dilatación con balón como tratamiento único no se realiza porque estas estenosis no se resuelven fácilmente y la re-estenosis con recidiva clínica es frecuente después del retiro del *stent*. Las opciones actuales son colocar *stents* de plástico individuales o múltiples, o colocar un SMAS. El éxito medio a largo plazo con colocación endoscópica de *stents* biliares de plástico es de alrededor de 37%, la permeabilidad de los SMAS varió de 37 a 100% con un seguimiento medio de 45 meses (46). En una revisión sistemática que comparó estos dos enfoques, el éxito clínico fue mayor con SMAS no cubiertos (80%) que con *stent* plástico único (36%), pero los estudios seleccionados no incluyeron datos del uso de múltiples *stents* plásticos (47). Otros estudios han demostrado tasas de éxito muy altas con múltiples *stents* de plástico (48, 49). La opinión de los expertos lo favorece como el enfoque inicial y todavía no apoya el uso rutinario de SMAS (8, 50, 51). No existe un consenso sobre la duración de la terapia endoscópica antes de considerar el tratamiento quirúrgico.

#### OBSTRUCCIÓN DUODENAL

Entre los pacientes hospitalizados con PA o PC, la incidencia de obstrucción duodenal es de aproximadamente 1% (43). La obstrucción es transitoria, se produce en el contexto de un episodio de PA, mientras que la obstrucción progresiva ocurre debido a la compresión de una colección peripancreática (pseudoquistes o necrosis amurallada) o cambios fibróticos en la cabeza del páncreas. La pancreatitis del surco (Groove Pancreatitis) describe un subtipo anatómico de PC que involucra principalmente la cabeza del páncreas cerca del surco pancreatoduodenal; este subtipo frecuentemente se complica con obstrucción duodenal (52). Los pacientes con compresión por un pseudoquiste pancreático deben ser manejados endoscópicamente en forma preferente (como se discutió previamente). Aunque una prótesis duodenal es técnicamente factible, por

lo general no se considera en patologías benignas debido al riesgo de perforación tardía. El manejo de la obstrucción duodenal por cambios fibróticos es principalmente quirúrgico (3).

### BLOQUEO DEL PLEXO CELÍACO

El bloqueo del plexo celíaco (BPC) es una opción de tratamiento dirigida a interrumpir la transmisión de las señales de dolor aferentes desde el páncreas. Típicamente, esto implica inyectar en el plexo celíaco un anestésico local mezclado con un corticosteroide (distinto de la neulolisis del plexo celíaco con la inyección de etanol, que no debe usarse en el tratamiento de la enfermedad pancreática benigna). La combinación de bupivacaína y triamcinolona también es el régimen seleccionado en los principales estudios prospectivos de BPC guiada por USE (53). El uso de 20 ml de bupivacaína al 0.25% con 4 ml o 80 mg de triamcinolona ha sido sugerido en la literatura (54,55).

Los estudios aleatorizados que comparan el BPC guiado por USE contra BPC guiado por fluoroscopia o por TC, han demostrado que el BPC guiado por USE es superior en cuanto al alivio del dolor y la preferencia del paciente (56, 59, 60).

### TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO EN PANCREATITIS AGUDA

El manejo endoscópico de las colecciones pancreáticas inicia con un reporte de punción por endoscopia de una colección pancreática en 1975 (61).

En la última década, ha existido un gran avance y cambios en los paradigmas del abordaje terapéutico de las colecciones pancreáticas y peri-pancreáticas.

Un gran avance fue la definición de las colecciones en la pancreatitis aguda, en la revisión de los Criterios de Atlanta (2012) (62, 63), donde se define como sigue: 1. Colección aguda peri pancreática, la cual ocurre en pancreatitis aguda intersticial. 2. Pseudoquiste pancreático, como una complicación tardía >4 semanas de la colección aguda. 3. Colección necrótica aguda, etapa temprana antes de la demarcación de la necrosis pancreática. 4. Wall off necrosis, es una necrosis delimitada por una cápsula identificable, generalmente después de 4 semanas del evento de pancreatitis.

Los factores más importantes para intervenir en las colecciones pancreáticas son la presencia de síntomas como: dolor abdominal persistente, obstrucción al vaciamiento gástrico, obstrucción del colédoco, fuga del conducto pancreático y la más relevante: la infección de la colección, pues esto conlleva una

mortalidad de 12 a 39% (64).

El tratamiento de las colecciones por pancreatitis aguda ha cambiado radicalmente, primero a ser multidisciplinario, interviniendo el gastroenterólogo, endoscopista, radiólogo, cirujano-laparoscopista. Utilizando drenajes endoscópicos transluminales por vía dirigida-eco, percutánea, laparoscópica vía retroperitoneal o peritoneal. A partir del uso del USE (ultrasonido endoscópico), esto ha cambiado el abordaje diagnóstico y terapéutico de las colecciones debido a que se caracteriza mejor las colecciones y han disminuido las complicaciones como sangrado de manera considerable. Comparado con la intervención quirúrgica, donde se reportan complicaciones de 64% y mortalidad de un 15 a 40% (65, 35).

El éxito global de tratamiento por USE es de 80 a 100%, dependiendo la colección tratada (66-67).

El abordaje propuesto por el grupo de Páncreas Holandés de "step-up" para drenar las colecciones-necrosis pancreáticas cambió en mucho la perspectiva de su manejo demostrando que utilizar el drenaje percutáneo para posteriormente hacer un drenaje laparoscópico retroperitoneal mejoraba con mucho la morbilidad de estos pacientes (68).

Se utilizan prótesis de plástico y recientemente prótesis metálicas, pero existe una serie de preguntas acerca de si se utiliza un drenaje nasoquístico, drenaje combinado transluminal más percutáneo, sólo drenaje transluminal con prótesis metálica, realizar necrosectomía endoscópica o sólo irrigar e inclusive sólo colocar una prótesis metálica y que drene espontáneamente.

El colocar un drenaje nasoquístico parece que disminuye la estancia hospitalaria y los eventos adversos, pero aún no se ha definido su utilidad al usar prótesis metálicas.

El drenaje transpapilar al combinarse con drenaje transluminal por USE es mejor en los pacientes con ruptura parcial del conducto pancreático, no en aquellos con ruptura total (39). Una de las preguntas más relevantes es cuánto tiempo debemos de dejar las prótesis, por ejemplo, en los pacientes con síndrome de desconexión del conducto pancreático se recomienda dejar de manera permanente las prótesis plásticas y las metálicas retirarlas y dejar las de plástico una vez que se colapsa la cavidad (69-70). La debridación del tejido necrótico pancreático por endoscopia fue reportada en el estudio GEPARD (66), con 80% de éxito, 26% de complicaciones y mortalidad de 7.5%, y un meta análisis reporta un éxito de 81% con un porcentaje de complicaciones semejantes (71).

Se ha descrito por Varadarajulu et al. un método que trata de evitar la necrosectomía endoscópica:

"Multiple Transluminal Gateway Technique" (MTGT), donde se colocan múltiples drenajes en las colecciones más un drenaje nasoquístico. Incluyen a 60 pacientes con un éxito de 92% y mínimas complicaciones (72).

Se ha publicado la técnica dual usando drenaje percutáneo con prótesis incrementando el tamaño progresivamente hasta un 24 F, más drenaje transluminal con éxito (53-54). Otro método utiliza irrigación con solución salina 700 a 1200cc usando wáter-jet con éxito de 82% (73).

### CONCLUSIONES

La selección adecuada de pacientes es primordial para lograr un equilibrio razonable de riesgos y beneficios de la terapia endoscópica tanto en paciente

con pancreatitis crónica como en las colecciones y/o necrosis en la pancreatitis aguda, además, la atención de éstos debe ser multidisciplinaria, involucrando gastroenterólogos, endoscopistas, cirujanos, psiquiatras y personal de enfermería. El paciente que es un candidato ideal para alguno de estos procedimientos debe ser cuidadosamente seleccionado para disminuir las complicaciones, mortalidad e incrementar el éxito de los procedimientos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1282-91.e3.
2. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016;387(10031):1957-66.
3. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017.
4. Gupte AR, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(5):500-5.
5. Dumonceau JM. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013;23(4):821-32.
6. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007;356(7):676-84.
7. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1690-5.
8. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Dominguez-Munoz JE, Poley JW, Arvanitaki M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2012;44(8):784-800.
9. Tandan M, Reddy DN, Talukdar R, Vinod K, Santosh D, Lakhtakia S, et al. Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(5):726-33.
10. Seven G, Schreiner MA, Ross AS, Lin OS, Gluck M, Gan SI, et al. Long-term outcomes associated with pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(5):997-1004.e1.
11. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhaye M, Hittlet A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut*. 2007;56(4):545-52.
12. Attwell AR, Patel S, Kahaleh M, Rajman IL, Yen R, Shah RJ. ERCP with per-oral pancreatoscopy-guided laser lithotripsy for calcific chronic pancreatitis: a multicenter U.S. experience. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(2):311-8.
13. Chinnakotla S, Radosevich DM, Dunn TB, Bellin MD, Freeman ML, Schwarzenberg SJ, et al. Long-term outcomes of total pancreatectomy and islet auto transplantation for hereditary/genetic pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2014;218(4):530-43.

14. Rosch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy*. 2002;34(10):765-71.
15. Ponchon T, Bory RM, Hedelius F, Roubein LD, Paliard P, Napoleon B, et al. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc*. 1995;42(5):452-6.
16. Smits ME, Badiga SM, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 1995;42(5):461-7.
17. Moon SH, Kim MH, Park DH, Song TJ, Eum J, Lee SS, et al. Modified fully covered self-expandable 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(1):86-91.
18. Weber A, Schneider J, Neu B, Meining A, Born P, von Delius S, et al. Endoscopic stent therapy in patients with chronic pancreatitis: a 5-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2013;19(5):715-20.
19. Eleftherladis N, Dinu F, Delhay M, Le Moine O, Baize M, Vandermeeren A, et al. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2005;37(3):223-30.
20. Sauer BG, Gurka MJ, Ellen K, Shami VM, Kahaleh M. Effect of pancreatic duct stent diameter on hospitalization in chronic pancreatitis: does size matter? *Pancreas*. 2009;38(7):728-31.
21. Binmoeller KF, Jue P, Seifert H, Nam WC, Izbicki J, Soehendra N. Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: long-term results. *Endoscopy*. 1995;27(9):638-44.
22. Vitale GC, Cothron K, Vitale EA, Rangnekar N, Zavaleta CM, Larson GM, et al. Role of pancreatic duct stenting in the treatment of chronic pancreatitis. *Surg Endosc*. 2004;18(10):1431-4.
23. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, Pandolfi M, Gabbrielli A, Spada C, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy*. 2006;38(3):254-9.
24. Shen Y, Liu M, Chen M, Li Y, Lu Y, Zou X. Covered metal stent or multiple plastic stents for refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis: a systematic review. *Pancreatol*. 2014;14(2):87-90.
25. Morgan DE, Smith JK, Hawkins K, Wilcox CM. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):821-6.
26. Andren-Sandberg A, Dervenis C. Pancreatic pseudocysts in the 21st century. Part I: classification, pathophysiology, anatomic considerations and treatment. *Jop*. 2004;5(1):8-24.
27. Andren-Sandberg A, Dervenis C. Pancreatic pseudocysts in the 21st century. Part II: natural history. *Jop*. 2004;5(2):64-70.
28. Cheruvu CV, Clarke MG, Prentice M, Eyre-Brook IA. Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst. *Ann R Coll Surg Engl*. 2003;85(5):313-6.
29. Adler JM, Gardner TB. Endoscopic Therapies for Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017.
30. Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(38):614-21.
31. Varadarajulu S, Bang JY, Phadnis MA, Christein JD, Wilcox CM. Endoscopic transmural drainage of peripancreatic fluid collections: outcomes and predictors of treatment success in 211 consecutive patients. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(11):2080-8.
32. Ng PY, Rasmussen DN, Vilman P, Hassan H, Gheorman V, Burtea D, et al. Endoscopic Ultrasound-guided Drainage of Pancreatic Pseudocysts: Medium-Term Assessment of Outcomes and Complications. *Endosc Ultrasound*. 2013;2(4):199-203.
33. Gurusamy KS, Pallari E, Hawkins N, Pereira SP, Davidson BR. Management strategies for pancreatic pseudocysts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:Cd011392.
34. Keane MG, Sze SF, Cieplik N, Murray S, Johnson GJ, Webster GJ, et al. Endoscopic versus percutaneous drainage of symptomatic pancreatic fluid collections: a 14-year experience from a tertiary hepatobiliary centre. *Surg Endosc*. 2016;30(9):3730-40.
35. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145(3):583-90.e1.
36. Cahen D, Rauws E, Fockens P, Weverling G, Huibregtse K, Bruno M. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: long-term outcome and procedural factors associated with safe and successful treatment. *Endoscopy*. 2005;37(10):977-83.
37. Bang JY, Wilcox CM, Trevino JM, Ramesh J, Hasan M, Hawes RH, et al. Relationship between stent characteristics and treatment outcomes in endoscopic transmural drainage of uncomplicated pancreatic pseudocysts. *Surg Endosc*. 2014;28(10):2877-83.
38. Arvanitakis M, Delhay M, Bali MA, Matos C, De Maertelaer V, Le Moine O, et al. Pancreatic-fluid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(4):609-19.
39. Shrode CW, Macdonough P, Gaidhane M, Northup PG, Sauer B, Ku J, et al. Multimodality endoscopic treatment of pancreatic duct disruption with stenting and pseudocyst drainage: how efficacious is it? *Dig Liver Dis*. 2013;45(2):129-33.
40. Yang D, Amin S, Gonzalez S, Mullady D, Hasak S, Gaddam 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(4):720-9.
41. Amin S, Yang DJ, Lucas AL, Gonzalez S, DiMaio CJ. There Is No Advantage to Transpapillary Pancreatic Duct Stenting for the Transmural Endoscopic Drainage of Pancreatic Fluid Collections: A Meta-Analysis. *Clin Endosc*. 2017.
42. Varadarajulu S, Rana SS, Bhasin DK. Endoscopic therapy for pancreatic duct leaks and disruptions. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013;23(4):863-92.
43. Vijungco JD, Prinz RA. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World J Surg*. 2003;27(11):1258-70.
44. Sand JA, Nordback IH. Management of cholestasis in patients with chronic pancreatitis: evaluation of a treatment protocol. *Eur J Surg*. 1995;161(8):587-92.
45. Frey CF, Suzuki M, Isaji S. Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum. *World J Surg*. 1990;14(1):59-69.
46. Arslanlar S, Jain R. Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10(5):369-75.
47. van Boeckel PG, Vleggaar FP, Siersema PD. Plastic or metal stents for benign extrahepatic biliary strictures: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:96.
48. Catalano MF, Linder JD, George S, Alcocer E, Geenen JE. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(6):945-52.
49. Pozsar J, Sahin P, Laszlo F, Forro G, Topa L. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(2):118-23.
50. Adler DG, Lichtenstein D, Baron TH, Davila R, Egan JV, Gan SL, et al. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(7):933-7.
51. Lawrence C, Romagnuolo J, Payne KM, Hawes RH, Cotton PB. Low symptomatic premature stent occlusion of multiple plastic stents for benign biliary structures: comparing standard and prolonged stent change intervals. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(3):558-63.
52. Oza VM, Skeans JM, Muscarella P, Walker JP, Sklaw BC, Cronley KM, et al. Groove Pancreatitis, a Masquerading Yet Distinct Clinicopathological Entity: Analysis of Risk Factors and Differentiation. *Pancreas*. 2015;44(6):901-8.
53. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):409-16.



54. Collins D, Penman I, Mishra G, Draganov P. EUS-guided celiac block and neurolysis. *Endoscopy*. 2006;38(9):935-9.
55. Stevens T, Costanzo A, Lopez R, Kapural L, Parsi MA, Vargo JJ. Adding triamcinolone to endoscopic ultrasound-guided celiac plexus blockade does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):186-91, 91.e1.
56. Santosh D, Lakhtakia S, Gupta R, Reddy DN, Rao GV, Tandan M, et al. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of coeliac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(9):979-84.
57. Kaufman M, Singh G, Das S, Concha-Parra R, Erber J, Micames C, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(2):127-34.
58. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2009;54(11):2330-7.
59. Sey MS, Schmaltz L, Al-Haddad MA, DeWitt JM, Calley CS, Juan M, et al. Effectiveness and safety of serial endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis. *Endosc Int Open*. 2015;3(1):E56-9.
60. LeBlanc JK, DeWitt J, Johnson C, Okumu W, McGreevy K, Symms M, et al. A prospective randomized trial of 1 versus 2 injections during EUS-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis pain. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(4):835-42.
61. Rogers Bh, Circurel Ns, Seed RW. Transgastric needle aspiration of pancreatic pseudocyst through an endoscope *Gastrointest Endosc* 1975;21:133-34
62. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012. Revision of the Atlanta Classification and definitions by international consensus. *GUT* 2013;62:102-11.
63. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis; its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012;262:751-64.
64. Baron TH, Morgan DE. The diagnosis and management of fluid collections associated with pancreatitis. *Am J Med* 1997;102:555-563.
65. Gamatos IP, Halloran CM, Ghaneh P et al. Outcomes from minimal Access retroperitoneal and open necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. *Am Surg* 2016;263:992-1001.
66. Seifert H, Biermer M, Schmitt W et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis; a multicenter study with long-term follow up (the GEPARD study). *GUT* 2009;58:1260-1266.
67. Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, et al Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected Wall off pancreatic necrosis; the JENIPa study. *Endoscopy* 2013;45:627-634.
68. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ et al. A step up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Eng J Med* 2010;362:1491-1502.
69. Pelaez-Lina M, Vegge SS, Petersen BT. Et al. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases. *Gastrointest Endosc* 2008;68:91-97.
70. Varadarajulu S, Wilcox CM. Endoscopic placement of permanent dwelling transmural stents in disconnected pancreatic duct syndrome: does benefit outweigh the risks? *Gastrointest Endosc* 2011;74:1408-12.
71. van Brunschot S, Fockens P, Bakker OJ et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis; a systematic review. *Surg Endosc* 2014;28:1425-1438.
72. Varadarajulu S, Phadnis MA, Christein JD, Wilcox CM. Multiples transluminal Gateway technique for EUS guided drainage of symptomatic pancreatic Wall off necrosis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:79-84.
73. Smith IB, Guitierrez JP, Ramesh J, Wilcox CM, Mönkenmüller KE, et al. Endoscopic extra-cavitary drainage of pancreatic necrosis with fully covered self-expanding metal stents (FcSEMS) and staged lavage with high flow water jet system. *Endosc Int Open* 2015;3:E154-E160.

## Abordaje diagnóstico y terapia de lesiones quísticas de páncreas

Dra. Andrea Soriano Ríos<sup>1</sup>, Dr. Mario Peláez Luna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología,

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

<sup>2</sup>Profesor Asociado de Medicina, División Investigación, Facultad de Medicina, UNAM

Departamento de Gastroenterología,

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Ciudad de México, México

### INTRODUCCIÓN

Las mejoras y uso incrementado de estudios de imagen (tomografía, resonancia magnética, entre otros) han incrementado la frecuencia de las neoplasias quísticas del páncreas. Se estima que hasta en 2% de todas las personas sometidas a tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) se reporta la presencia de una lesión quística en el páncreas. La incidencia incrementa con la edad y un porcentaje considerable de estos casos se detecta de manera incidental, es decir, durante estudios realizados por enfermedades y/o síntomas no relacionados con el páncreas (1, 2, 3, 4). La presencia de uno o varios quistes en el páncreas no es sinónimo de malignidad o de un pronóstico sombrío; el diferencial es amplio e incluye patologías completamente benignas, así como neoplasias agresivas con desenlaces fatales que representan poco más de la mitad de estos hallazgos incidentales (5, 6, 7, 8). Así, el diagnóstico preciso es importante, pues algunas lesiones quísticas no requerirán tratamiento o vigilancia, otras necesitarán seguimiento periódico cuya frecuencia y método se elige con base en sus características, y otras deberán ser tratadas quirúrgicamente o mediante algún otro método ablativo (9, 10, 11, 12).

### DETERMINAR POTENCIAL MALIGNO

Aun cuando el diagnóstico diferencial es amplio y pareciera imposible llegar a un diagnóstico preciso, éste se puede lograr siguiendo un abordaje sistemático y ordenado. Se deben contestar una serie de preguntas que permitirán un diagnóstico adecuado:

1. ¿Cuál es el potencial maligno de la lesión quística?

Los quistes de páncreas pueden dividirse inicialmente en 2 grandes grupos: aquellos sin potencial maligno (representados principalmente por pseudoquistes, quistes simples y cistoadenomas serosos) y aquellos con potencial maligno (lesiones productoras y no productoras de moco) (13, 14).

### SIN POTENCIAL MALIGNO

El diagnóstico de este grupo requiere de una historia clínica adecuada, un examen detallado de los estudios de imagen y en ocasiones de pruebas complementarias como ultrasonido endoscópico (USE) y análisis del líquido del quiste (antígeno carcinoembrionario, amilasa, estudios genéticos, entre otros).

La presencia de un pseudoquiste puede establecerse con el antecedente de un episodio de pancreatitis aguda (PA)—generalmente grave—y con estudios de imagen, una lesión homogénea de contenido casi exclusivamente líquido, sin septos, calcificaciones o componentes sólidos en su interior; además de que éste puede o no comunicarse con el conducto pancreático principal. En aquellos casos en que no se cuente o exista dificultad para establecer el antecedente clínico de pancreatitis aguda o incluso crónica, se sugiere realizar USE y analizar el contenido del líquido del quiste. Este último suele reportar amilasa >250 U/L, antígeno carcinoembrionario (ACE) nulo o por debajo de 180 UI/ml y citología inflamatoria. Se

debe recordar que existe un grupo de lesiones quísticas que pueden provocar PA y que comunican con el conducto pancreático (ej., neoplasias mucinosas papilares intraductales) pudiendo diferenciarse a través de la medición de amilasa y ACE en líquido del quiste. Los pseudoquistes pueden vigilarse y su drenaje (percutáneo, endoscópico o quirúrgico) se indica con base en la presencia de síntomas (4, 15).

El cistoadenoma seroso es una neoplasia sin potencial o con uno muy bajo de transformación maligna. Está compuesto por numerosos microquistes (<2mm), paredes delgadas, sin realce vascular en TC; hasta 30% de los casos presenta una cicatriz central. Suelen tener una imagen característica (panal de abeja, rueda de carreta con cicatriz central) que suele ser suficiente para establecer el diagnóstico, sin embargo, existen variantes oligoquísticas o mixtas que se benefician de USE y análisis del líquido del quiste; este último suele reportar viscosidad baja, amilasa baja, ACE bajo y células con alto contenido de glucógeno (4, 5, 10).

Los cistoadenomas serosos pueden vigilarse y el tratamiento quirúrgico está indicado solo si este provoca síntomas (compresivos, intolerancia a alimentos y dolor) aunque hay grupos que sugieren que independientemente de las manifestaciones estos deben extirparse cuando miden 4cm o más, pues el crecimiento se acelera significativamente a partir de este tamaño (16, 17, 18).

### LESIONES QUISTICAS CON POTENCIAL MALIGNO

Si inicialmente se descarta la presencia de lesiones benignas, la siguiente pregunta a responder es:

2. ¿La lesión con potencial maligno produce moco?

Las lesiones quísticas con potencial maligno pueden dividirse en aquellas que producen moco y aquellas que no.

Las productoras de moco corresponden a cistoadenoma mucinoso (CAM) o a neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI), mientras que el segundo grupo son variantes poco frecuentes de adenocarcinoma o tumores neuroendocrinos con degeneración quística entre otros.

La diferenciación entre estos grupos requiere el análisis del líquido del quiste con especial interés en la determinación de ACE, que si se encuentra por arriba de 180 mg/dl sugiere una lesión mucinosa, y aunque por debajo de este punto de corte se considera no mucinosa, la especificidad no es adecuada.

### LESIONES MUCINOSAS

Si la lesión quística tiene niveles elevados de ACE (lo que establece su naturaleza mucinosa) el siguiente paso es diferenciar entre CAM y NMPI.

El CAM requiere de tratamiento quirúrgico en todos los casos mientras que las NMPI requieren de una evaluación detallada para determinar la necesidad de cirugía o bien de vigilancia y la periodicidad de esta (1, 4, 5, 6, 19).

Una característica histológica del CAM es la presencia de estroma ovárico, lo que los hace casi exclusivos de mujeres, llegando a presentarse solo en un 5% en hombres, permitiendo en la mayoría de los casos excluir su diagnóstico en base al sexo del paciente.

Los CAM son comunes en mujeres de mediana edad y se localizan en cuerpo y cola del páncreas (4, 6) no se comunican con el conducto pancreático principal y están constituidos por uno o más espacios macroquísticos. El líquido del quiste es rico en mucina. Por imagen suele observarse un realce vascular de la pared y en ocasiones se identifica calcificación de la misma (4, 6). Los niveles de Ca 19-9 y ACE en el líquido son elevados y la amilasa baja (10). Una vez diagnosticados, todos deben ser sometidos a cirugía por su elevado potencial maligno.

La NMPI a diferencia del CAM, no presenta predilección de sexo; éstas pueden originarse en ramas secundarias y/o conducto pancreático principal por lo que además de producir ACE, los niveles de amilasa en líquido del quiste suelen estar elevados. Así que la diferencia entre estas 2 lesiones productoras de moco radica en el sexo, comunicación o no con el conducto pancreático principal y niveles de amilasa y ACE en el líquido del quiste.

Como se mencionó anteriormente el tratamiento y vigilancia de la NMPI depende de sus características clínicas, de imagen y el involucro o no del conducto pancreático principal (4, 6, 10).

### LESIONES POTENCIALMENTE MALIGNAS NO PRODUCTORAS DE MOCO

Éstas corresponden a etiologías y variantes de adenocarcinoma de páncreas y tumores neuroendocrinos poco frecuentes. Su diagnóstico requerirá además de TC y/o RM, la realización de USE y análisis de líquido del quiste. Este último suele reportar niveles bajos o nulos de amilasa y ACE; existen reportes contradictorios en relación con la utilidad del antígeno Ca 19.9, sin embargo, frecuentemente se pueden observar células en el líquido obtenido y es

el análisis citológico el que a menudo orienta al diagnóstico. El tratamiento y seguimiento dependerá del diagnóstico definitivo.

En conclusión, toda lesión quística del páncreas, sin importar el tamaño, requiere una evaluación detallada.

Los hallazgos clínicos y de imagen incluyendo USE no son suficientemente precisos para determinar la presencia o riesgo de malignidad (seguimiento). La determinación de amilasa, y marcadores tumorales en el líquido quístico aporta información clínica útil, pero no un diagnóstico definitivo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brugge W, Lauwers GY, Sahani D, Gernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic Neoplasms of the Pancreas. *N Engl J Med* 2004;351:1218-26.
- Khalid A, Brugge W. ACG Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Neoplastic Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 2339-2349.
- Michael P. Federle, Kevin M. McGrath. Cystic Neoplasias of the Pancreas. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:365-376.
- Lee KS, Sekjar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cyst in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2079-2084.
- Pitman MB, Lewandrowski K, Shen J, Sahani D, Brugge W, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic Cysts. Preoperative Diagnosis and Clinical Management. *Cancer Cytopathol* 2010;118:1-13.
- Stephen J. Handrich, et al The Natural History or the Incidentally Discovered Small Simple Pancreatic Cyst: long-term Follow-up and clinical Implications. *AJR* 2005;184:20-23.
- Barthet M, Napoleon B, Palazzo L et al. Management of cystic pancreatic lesions found incidentally. *Endoscopy* 2007;39:926-928.
- Parra-Herran CE, Garcia MT, Herrera L, Bejarano PA. Cystic Lesions of the Pancreas: Clinical and Pathological Review of Cases in a Five Year Period. *JOP* 2010;11:358-364.
- Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, et al. Cystic Pancreatic Neoplasms: Observe or Operate. *Ann Surg* 2004;239: 651-659.
- De Jong K, Nio CY, Hermans JJ, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:806-811.
- Brian K. P. Goh, et al. Pancreatic cysts: a proposed management algorithm based on current evidence. *Am J Surg* 2007;193:749-755.
- Fernandez-del Castillo et al. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003; 138:427-434.
- Peláez-Luna M, Chari ST. Cyst Fluid Analysis to diagnose pancreatic cystic lesions: an as yet unfulfilled promise. *Gastroenterology* 2006;130:1007-1009.
- Khalid A. Differentiating Neoplastic from Benign Lesions of the Pancreas: Translational Techniques. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(11 Suppl):S55-S58.
- Singhal D, Kakodkar R, Sud R, Chaudhary A. Issues in Management of Pancreatic Pseudocysts. *JOP* 2006;7:502-507.
- Peláez-Luna M, Moctezuma-Velázquez C, Hernández-Calleros J, Uscanga-Domínguez LF. Serous Cystadenomas follow a benign and asymptomatic course and do not present a significant size change during follow up. *Rev Invest Clin* 2015;67:344-349.
- Jais B, Rebours V, Malleo G, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the international association of pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut* 2016;65:305-312.
- Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. *Ann Surg* 2005;242:414-419.
- Liao T, Velanovich V. Asymptomatic Pancreatic Cysts. A decision Analysis Approach to Observation Versus Resection. *Pancreas* 2007;35:243-248.

## Nuevas alternativas en el tratamiento de la Colangitis Biliar Primaria y la Colangitis Esclerosante Primaria

Dra. Linda Elsa Muñoz Espinosa, Dr. Roberto F. Martínez Macías

Unidad de Hígado. Depto. de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Monterrey, Nuevo León, México

### INTRODUCCIÓN

La Colangitis Biliar Primaria (CBP) y la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) son enfermedades hepáticas crónicas colestásicas, progresivas que comparten algunas manifestaciones clínicas como ictericia, prurito, progresión a cirrosis e hipertensión portal (HTP) y complicaciones de la colestasis crónica. La patogénesis de la CBP es mejor conocida. Por otro lado, la CEP es de etiología desconocida y ningún tratamiento ha demostrado cambiar el curso natural de la enfermedad, aunado a ello, ésta es una enfermedad premaligna, por lo que debe realizarse un seguimiento cercano. Un número importante de estos pacientes requiere de trasplante hepático (TH). Los síndromes de sobreposición (SS) engloban la combinación de patologías como la hepatitis autoinmune (HAI), CBP, CEP (1). Es imprescindible distinguir entre estas distintas entidades para poder adecuar el plan de manejo a los objetivos terapéuticos que, a groso modo, involucran tratar los síntomas (Tabla 1), prevenir complicaciones y suprimir los procesos patológicos subyacentes (1–5). El grupo internacional de expertos en enfermedades autoinmunes (IAIHG) ha recomendado nombrar a los SS por la enfermedad que predomine (3). No obstante, el manejo de estas entidades puede ser complejo en algunos casos debido a la carencia de terapia médica efectiva, a la amplia variedad de complicaciones asociadas que pueden afectar a individuos susceptibles, y/o por los dilemas inherentes a los esquemas terapéuticos vigentes (ej. respuestas terapéuticas incompletas/inefectivas y/o progresión continuada de la enfermedad a pesar de la intervención oportuna) (1–4). En consecuencia, el TH sigue ejerciendo un papel vital en el manejo de este grupo de pacientes ya que ha mostrado una mejoría dramática en sus desenlaces (1). Sin embargo, la recidiva postrasplante

puede ser hasta de 20%, como la enfermedad que dio origen al TH o como otra enfermedad autoinmune. Es de notar que hay optimismo ante el futuro de su manejo, pues se predicen nuevos paradigmas terapéuticos con base en la creciente profundización en el entendimiento de la patogénesis de las enfermedades biliares autoinmunes (1).

### COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La CBP es una enfermedad colestásica rara, que afecta los conductos biliares de pequeño calibre, se presenta en mujeres 9/1 después de la cuarta década de la vida, sin embargo, las formas subclínicas pueden identificarse desde la tercera década, el síntoma cardinal es el prurito, además, presentan fatiga, particularmente en estadios avanzados de la enfermedad. Un hecho característico de la colestasis es la hiperlipidemia, que puede llegar a ser severa. La CBP con frecuencia se asocia a otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto y síndrome de Sjögren o escleroderma, entre otros, hay elevación de IgM y presencia de anticuerpos anti mitocondriales M2 (AMA2). El diagnóstico se confirma por biopsia hepática, existen 4 estadios: la lesión patognomónica en el estadio 1 es un granuloma rodeando un conducto biliar dañado; en el estadio 2 hay proliferación de conductillos, puede haber ruptura de la placa limitante y puede confundirse con hepatitis crónica; la fibrosis es manifiesta en estadio 3; y finalmente cirrosis en el 4. Con frecuencia pueden coexistir más de un estadio en la biopsia.

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) ha sido el tratamiento de primera línea en la CBP durante más de 20 años, dando como resultado mejoría en las pruebas de función hepática (PFH), resolución



de los síntomas e incremento de la sobrevida libre de trasplante. Sin embargo, no todos los pacientes responden a AUDC. Varios estudios han mostrado mejoría de las pruebas bioquímicas con el ácido obeticoólico (AOC) en conjunto con AUDC. Existe evidencia de que los fibratos, incluyendo el fenofibrato y bezafibrato, pueden beneficiar a esta población, sin embargo, se necesita evidencia más robusta para confirmar estos estudios. Ni el AOC ni los fibratos han mostrado incrementar la sobrevida libre de trasplante. Otros tratamientos que se han probado son metotrexate, colchicina, budesonida, micofenolato de mofetilo (MMF) y azatioprina, sin embargo, no se obtuvieron más que beneficios marginales.

Objetivos terapéuticos (1):

1. Tratar los síntomas (ictericia, fatiga, prurito) y complicaciones (ascitis, enfermedad metabólica del hueso, hipercolesterolemia, malabsorción, anemia y deficiencia de vitaminas).
2. Suprimir los procesos patogénicos subyacentes que generan destrucción de los ductos biliares intralobulARES.

La falla al tratamiento debe definirse de acuerdo con desenlaces subrogados validados que tomen en cuenta la progresión lenta de la CBP, tales como las PFH, las cuales han sido extensamente validadas a lo largo de la última década (al menos 5 definiciones para la respuesta bioquímica a AUDC, los parámetros incluidos en ellas son: ALP, Bilirrubina, GGT, AST y/o Mayo Score) (4).

### COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La CEP es una enfermedad crónica colestásica de etiología incierta, que afecta preferentemente las vías biliares grandes, pueden ser intra y extrahepáticas y más raramente segmentarias, lleva a cambios escleróticos resultado de inflamación crónica. Ocurre con mayor incidencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y por otro lado, hasta 80% de los pacientes con CEP padece simultáneamente EII, en especial colitis ulcerosa. En contraste con HAI y CBP, la CEP tiene menos datos típicos de autoinmunidad. Es mucho más frecuente en hombres entre 25 y 40 años. Las manifestaciones clínicas y bioquímicas de colestasis suelen ser más acentuadas que en CBP, se asocia con menor frecuencia a autoanticuerpos, los pANCA se ven en aproximadamente 70%. En niños con CEP, hasta 35% puede tener datos asociados de HAI (6). El diagnóstico se

establece por colangiografía, bien sea colangio resonancia o colangio pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), donde se identifican los conductos biliares arosariados, la biopsia hepática no es necesaria para hacer el diagnóstico, pero puede ayudar en establecer pronóstico. Solo en 5% de los casos el estudio de imagen no es concluyente. Es una enfermedad premaligna, por lo que la vigilancia debe ser estrecha, igualmente el riesgo de desarrollar cáncer de colon y páncreas es alto en estos pacientes (3).

No se ha llegado a una ponderación homogénea de las opciones terapéuticas dirigidas directamente a la CEP (ej., AASLD y ACG rechazan el papel de AUDC en CEP, mientras que EASL lo recomienda) (2), la razón es que cuando se han utilizado dosis de 20 a 30 mg/kg el grupo con AUDC tuvo mayor mortalidad, por lo que las dosis altas no se recomiendan en esta enfermedad.

Objetivos terapéuticos (2):

1. Tratar la enfermedad hepática primaria.
2. Tratar las condiciones coexistentes (cirrosis; colangitis clínica, elevación *de novo* de bilirrubina y/o CA 19-9; colelitiasis; enfermedad metabólica del hueso; enfermedad inflamatoria intestinal).
3. Tratar las complicaciones secundarias a la enfermedad hepática terminal.

Dado que no existe una terapia médica efectiva para este trastorno, se utiliza AUDC (13 a 15 mg/kg) por 6 meses y se decide si continuar la terapia o no de acuerdo con la respuesta (descenso en ALP). Una respuesta negativa conduciría a discontinuar AUDC, mantener el paciente en observación y/o enrolarlo en algún ensayo clínico. Los pacientes con estados avanzados, con colangiocarcinoma (CC) y/o con síntomas refractarios reciben mejor manejo en centros especializados que ofrezcan abordajes multidisciplinarios e integrados en los que se incluyan hepatólogos, gastroenterólogos, endoscopistas, radiólogos y cirujanos de TH (2). La vigilancia para diagnóstico temprano de CC debe ser en centros con programa de TH, ya que la indicación debe hacerse de forma temprana.

### SÍNDROMES DE SOBREPOSICIÓN

Actualmente no existen recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de las sobreposiciones entre HAI y CBP o CEP (3). No obstante, primero es esencial diferenciar entre los síndromes de

sobreposición y entidades puras aisladas (7): el SS más frecuente es HAI/CBP, CBP/CEP es muy raro.

- El tratamiento inmunosupresor estándar de HAI (esteroides con o sin Azatioprina) pueden ejercer un efecto negativo en el metabolismo del calcio en pacientes con CBP aislada (7).
- AUDC aislado parece ser inadecuado para controlar la inflamación en pacientes con sobreposición HAI-CBP.
- En HAI-CBP, la adición de AUDC e inmunosupresores (corticosteroides) parece ser la mejor opción (evidencia: 4/6 pacientes CBP-HAI tuvieron respuesta bioquímica y mantuvieron histológica hepática basal tras una mediana de 7.5 años de seguimiento). El documento de postura del IAIHG 2011 sobre los SS sugiere un manejo escalonado hasta alcanzar respuesta bioquímica iniciando con AUDC al menos 3 meses, seguido de AUDC+Corticosteroides si no hay respuesta (3).
- Se ha reportado el uso escalonado de AUDC solo y luego en combinación con inmunosupresión en pequeñas muestras de pacientes con HAI-CEP, no obstante, se ha demostrado en estudios más grandes que AUDC puede devenir en HTP, así como neoplasias (cáncer colorrectal) en CEP, especialmente a dosis altas (más de 20 mg/kg/día) (7). Tanto AASLD como EASL aprueban el uso de corticosteroides, mientras que EASL aprueba AUDC y AASLD la adición de inmunosupresores adicionales a los esteroides (3). El uso de otros inmunosupresores está indicado en pacientes que fallan al tratamiento.
- CBP-CEP es una asociación escasamente reportada en la literatura (cerca de 10 casos) (7-10). La información disponible proviene de reportes de casos aislados donde AUDC tuvo efectos no consistentes entre los casos. Los recursos apelados entre los casos incluyeron el trasplante hepático, anti-TNF- $\alpha$  (10), AUDC, dilatación ductal endoscópica y visitas regulares para descartar ocurrencia de tumor hepatobiliar.
- El eje inmunológico intestino-hígado en CEP-EII puede ser modulado fundamentalmente a través del microbioma, estos pacientes muestran alteraciones específicas como una reducida diversidad de especies e incremento de la especie *Vilonella*, de manera que se ha especulado que estos pacientes pudieran beneficiarse de trasplante de microbiota fecal, existen protocolos clínicos fase I/II. Aunque deben analizarse bien los riesgos potenciales como la transferencia de patógenos desconocidos, entre otros (11).

- Inmunomoduladores: se ha postulado que los linfocitos T con memoria, derivados del intestino en conjunto con células endoteliales hepáticas y de intestino expresan VAP-1, MadCAM-1, integrina  $\alpha 4\beta 7$  ( $\alpha 4\beta 7$ ) y CCR9 que inducen inflamación y fibrosis periductal en CEP. Consecuentemente, drogas dirigidas hacia estos componentes como BTT1023 (Ac monoclonal anti-VAP-1), cenicriviroc (antagonista dual CCR2/CCR5) están en fase II. La eficacia de anticuerpos vs. integrina  $\alpha 4\beta 7$  (AMG181, etralizumab, BTT1023, tracitect-EN) (12).
- Antifibróticos. Las drogas que actualmente se están estudiando como norUDCA, OCA, vitamina D, inhibidor LOXL-2 (Simtuzumab), pudieran tener efectos pleiotrópicos incluyendo propiedades antifibróticas.

Estrategias farmacológicas para el manejo de la colestasis dirigidas al transporte y señalización de los ácidos biliares —mecanismos farmacológicos, sitios de acción farmacológica, evidencia preclínica y estatus dentro de la aplicación clínica (13).

### FÁRMACOS ENTEROHEPÁTICOS

- Ácido ursodeoxicólico  
El AUDC actúa primordialmente estimulando la excreción de los ácidos biliares a través de la activación post-transcripcional de la proteína cinasa C. AUDC también actúa reduciendo la hidrofobicidad en la reserva de ácidos biliares y muestra efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores (14). No obstante, AUDC diluye la reserva de ligandos endógenos para los receptores FXR y TGR5 al comportarse como ligando débil para éstos (15, 16).
- Ligandos para receptor nuclear FXR de los ácidos biliares  
Reprimen la síntesis de ácidos biliares, estimulan los ácidos biliares canaliculares, favorecen la secreción de fosfolípidos y  $\text{HCO}_3^-$ . También tienen acción anti-inflamatoria y de inmunomoduladora. Hay dos grupos: los agonistas FXR esteroideos (FXRS) y no esteroideos (FXRnS). Los agonistas FXRS se derivan de los ácidos biliares e incluyen al AOC y a INT-767. AOC causa mejoría en varios modelos murinos de daño hepático colestásico (ANIT -Alfa-naftil-Isotiocianato-, BDL -Ligadura de ductos biliares-) (17, 18), pero no así en el modelo murino Mdr2<sup>-/-</sup>. La evidencia clínica descansa en estudios fase IIIa para CBP (Estudio POISE, NCT01473524) que ya se

han completado (19) y en consecuencia le han permitido ser aprobado para su uso en CBP por la FDA (OcalivaTM). Actualmente, se están corriendo estudios fase IIIb (descenlaces tardíos) en CBP (COBALT, NCT01473524) y de fase II en CEP (AESOP, NCT02177136). INT-767 es un agonista TGR5 y FXR que causa mejoría en el daño por colestasis en el modelo murino Mdr2 -/- (20). Los agonistas FXRnS incluyen a GW4064, LJN452, PX20606, GS-9674, FXR450, PX104 y Fexaramine. GW4064 causa mejoría en la bioquímica sérica y reduce la infiltración celular y proliferación de ductos biliares en los modelos murinos de inducción colestásica BDL y ANIT. LJN452 incrementa la expresión de BSEP (Bomba exportadora de sales biliares) y SHP (Pareja heterodimérica pequeña) en cultivos de hepatocitos humanos primarios y mejora la fibrosis y transaminasas en el modelo ANIT (21). Se está corriendo un estudio clínico fase II en CBP (NCT02516605). PX20606 (22) y GS-9674 (23) causan mejoría en la fibrosis hepática e HTP en los modelos de cirrosis inducida por CCL4 (Tetracloruro de carbono) y BDL, así como el modelo EHNA en ratas, respectivamente. Se están planeando ensayos clínicos para CBP y CEP usando ambos compuestos (seguimiento compuesto para PX104 y PX20606). Algunos agonistas FXRnS pueden tener actividad restringida al intestino (Estimulación del eje FXR-FGF19) (24).

- Ligandos de TGR5 (receptor acoplado a proteína G)  
Este grupo incluye a INT777 y BAR502. Ambos son agonistas que causan la estimulación de la secreción colangiocelular de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, así como efectos anti-inflamatorios en los macrófagos/células de Kupffer. Es importante mencionar que existen posibles consideraciones de seguridad por su posible rol en la aparición de prurito (25), distensión de la vesícula biliar (26, 27) y por efectos pro-proliferativos y anti-apoptóticos en colangiocitos y en líneas celulares de cáncer colangiocelular (28, 29). Se ha descrito que INT777 (6 $\alpha$ -ethyl-23(S)-methyl-cholic acid, 6-EMCA) no tiene efecto benéfico en el daño por colestasis en el modelo murino Mdr2 -/- (20). No obstante, los ratones transgénicos TGR5+ recibieron protección para colangitis esclerosante inducida por xenobióticos, mientras que los ratones sin TGR5 mostraron daño agravado (30). BAR502 es un agonista doble no derivado de ácidos biliares que disminuye el daño hepático presente en los modelos ANIT y de colestasis inducida por estrógenos (31).

- FGF19 miméticos  
Este grupo incluye a NGM282/M70, FibApo y a ligandos FGF4R de molécula pequeña. La acción mimética FGF19 de este grupo media la supresión de síntesis de ácidos biliares (vías alternativa y clásica vía CYP7A1 e hidroxilasa 27 de esterol, respectivamente). La sobreexpresión FGF19 mediada por vectores adenovirales mejora el daño hepático en modelos murinos Mdr2 -/- (32). Además, la manipulación biotecnológica de estos agentes puede permitir que se separen los efectos de represión de la síntesis de ácidos biliares FGF19 miméticos de los efectos carcinogénicos que resultan de activar colateralmente el receptor de FGF4 por competencia con sus ligandos endógenos. Con atención a NGM282/M70 se describe que su acción incluye inhibir la síntesis de ácidos biliares y reducir su acumulación (modelos murinos BDL y ANIT) (33). Clínicamente, a la fecha ya se completó su estudio en fase II para CBP (NCT02135536) (34) y se está corriendo la fase IIb (NCT02026401). Éste sigue aún en su fase II para CEP (NCT02704364). FibApo tiene potentes efectos hepatoprotectores en el modelo murino ANIT (35).

#### BLOQUEADORES ENTEROHEPÁTICOS

- Resinas (colestiramina, colestipol, colesevelam, colestimida, sevelamer)  
Son agentes que se unen a los ácidos biliares en el lumen intestinal previendo su absorción, facilitando su pérdida en heces y facilitan su secreción mediada por TGR5 y GLP-1 por las células L enteroendócrinas. También incrementan la expulsión fecal de ácidos biliares y reducen su secreción biliar. Estos fármacos ya son los de primera línea para el tratamiento de prurito de origen colestásico (36), mientras se respeten los límites propios de sus efectos secundarios. En el caso de colesevelam, su administración rectal en modelos animales incrementó la señalización colónica de TGR5-GLP-1 (37), pero tuvo eficacia cuestionable para el manejo de prurito colestásico en un ensayo clínico controlado (38). Paralelamente, se ha completado un estudio fase II adicional (COPE, NCT00756171). GLP-1 ejerce efecto colangioprotector en colestasis (modelo BDL) (39, 40).
- Inhibidores de ASBT  
Este grupo incluye a Lopixibat/LUM001/SHP625, A4250 y GSK2330672. Estos agentes bloquean la captura ileal de los ácidos biliares vía ASBT (transportador apical de ácidos biliares

dependiente de sodio), lo que incrementa la excreción fecal de ácidos biliares al tiempo que reduce su secreción biliar. LUM001 y A4250 mejoraron el daño hepático colestásico en el modelo murino Mdr2 -/- (41, 42). Ambos agentes se han estudiado en estudios fase II: LUM001 para PBC (CLARITY, NCT01904058) (43), CEP (CAMEO, NCT02061540), Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (INDIGO; NCT02057718), síndrome Allagile (múltiples estudios corriéndose al respecto, ej. IMAGO, NCT01903460) (44); y A4250 para colestasis pediátrica (NCT02630875) y para CBP con prurito colestásico (NCT02360852). No hay datos publicados para GSK2330672 aún (45).

- Bloqueadores NTCP  
Éstos incluyen a Myrcludex B y bloqueadores no peptídicos de molécula pequeña. Su acción es bloquear la captura hepática de ácidos biliares vía NTCP. Myrcludex B es un inhibidor peptídico pequeño que se ancla en NTCP y así reduce su función de transporte mediado. Cuando este agente se usó para el tratamiento de ratones WT hubo reducción de la recaptura hepática de ácidos biliares (46). Estos compuestos siguen en estudio en modelos murinos colestásicos (comunicación personal por Staaf van de Graaf y presentación en el *International Bile Acid*

*Meeting 2016*, Düsseldorf) y aún no existen ensayos clínicos usándolos en enfermedad colestásica a la fecha (13).

#### FÁRMACOS COLEHEPÁTICOS

- norAUDC  
Permite aprovechar un cortocircuito colehepático que por consecuencia facilita actuar en sitios ductulares; lograr coeresis biliar rica en HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, así como efectos anti-inflamatorios, anti-fibróticos y anti-proliferativos directos. Se ha descrito que revierte la colangitis esclerosante en ratones Mdr2 -/- (47-49); la esteatohepatitis en ratones NEMO -/- hepato-específicos (50); y la fibrosis e inflamación hepática en ratones infectados por Schistosoma (51). No obstante, norAUDC agrava el daño biliar en ratones Cftr -/- (52). Es de notar que pese a que tauro-norAUDC no es efectivo en la curación de la colangitis esclerosante en ratones Mdr2 -/- (48), sólo tauro norAUDC contraviene la colestasis inducida por el ácido litocólico (53). Actualmente, hay un estudio fase II en CEP (NUC-3, NCT01755507) (54), mientras que los estudios fase III están en planeación.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Imam MH, Talwa-Ikar JA, Lindor KD. Clinical management of autoimmune biliary diseases. *J Autoimmun.* 2013;46:88-96. doi:10.1016/j.jaut.2013.06.014.
2. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375:1161-1170. doi:10.1056/NEJMra1506330.
3. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J hep.* 2011;54:374-385. doi:10.1016/j.jhep.2010.09.002.
4. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology.* 2017.
5. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, et al. Pruritus in cholestasis: Facts and fiction. *Hepatology.* 2014;60(1):399-407. doi:10.1002/hep.26909.
6. Sclair SN, Little E, Levy C. Current Concepts in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6(8):e109. doi:10.1038/ctg.2015.33.
7. Dhiman P, Malhotra S. Overlap Syndromes: An Emerging Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(6):342-349. doi:10.4103/1319-3767.145316.
8. Benabderrahmane H, Roula D. Overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: First case in a context of autoimmunity and hypovitaminosis D. *Presse Med.* 2017;46(4):457-459.



9. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. A Case of Coexisting Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: A New Overlap of Autoimmune Liver Diseases. *Dig Dis Sci*. 2001;46(9):2043–2047.
10. Floreani A, Motta R, Cazzagon N, et al. The overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis*. 2015;2-5. doi:10.1016/j.dld.2015.02.002.
11. Fickert P. Cholestatic liver disease. Avant-garde therapy for primary sclerosing cholangitis. In: *EASL Postgraduate Course*. The International Liver Congress 2017. Amsterdam; 2017:100-106.
12. Eksteen B. The Gut-Liver Axis in Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):1-14. doi:10.1016/j.cld.2015.08.012.
13. Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, et al. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis. *Hepatology*. 2017;65(4):1393–1404.
14. Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015;62(S1):S25-S37. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.023.
15. Downes M, Verdecia MA, Roecker AJ, et al. A chemical, genetic, and structural analysis of the nuclear bile acid receptor FXR. *Mol Cell*. 2003;11(4):1079-1092. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12718892>.
16. Mueller M, Thorell A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol*. 2015;62(6):1398-1404. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.034.
17. Fiorucci S, Clerici C, Antonelli E, et al. Protective Effects of 6-Ethyl Chenodeoxycholic Acid, a Farnesoid X Receptor Ligand, in Estrogen-Induced Cholestasis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(2):604-612. doi:10.1124/jpet.104.079665.
18. Liu Y, Binz J, Numerick M, et al. Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis. *J Clin Invest*. 2003;112(11):1678–1687. doi:10.1172/JCI200318945.
19. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631-643. doi:10.1056/NEJMoa1509840.
20. Baghdasaryan A, Claudel T, Gumhold J, et al. Dual Farnesoid X Receptor/TGR5 Agonist INT-767 Reduces Liver Injury in the Mdr2-/- (Abcb4-/-) Mouse Cholangiopathy Model by Promoting Biliary HCO<sub>3</sub>- Output. *Hepatology*. 2011;54(4):1303–1312.
21. Laffitte B, Young K, Joseph S, et al. A novel, highly potent, non-bile acid FXR agonist for the treatment of NASH and cholestasis. *Hepatol Int*. 2016;1:S97. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s12072-016-9707-8.
22. Schwabl P, Hambruch E, Seeland BA, et al. The FXR agonist PX20606 ameliorates portal hypertension by targeting vascular remodelling and sinusoidal dysfunction. *J Hepatol*. 2017;66(4):724-733. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.005.
23. Schwabl P, Hambruch E, Supper P, Al. E. The non-steroidal FXR agonist GS-9674 reduces liver fibrosis and ameliorates portal hypertension in a rat NASH model. *J Hepatol*. 2016;64(1).
24. Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med*. 2015;21(2):159-165. doi:10.1038/nm.3760.
25. Alemi F, Kwon E, Poole DP, et al. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *J Clin Invest*. 2013;123(4):1513-1530. doi:10.1172/JCI64551.
26. Keitel V, Cupisti K, Ullmer C, et al. The membrane-bound bile acid receptor TGR5 is localized in the epithelium of human gallbladders. *Hepatology*. 2009;50(3):861-870. doi:10.1002/hep.23032.
27. Li T, Holmstrom SR, Kir S, et al. The G Protein-Coupled Bile Acid Receptor, TGR5, Stimulates Gallbladder Filling. *Mol Endocrinol*. 2011;25(6):1066-1071. doi:10.1210/me.2010-0460.
28. Keite V, Reich M, Sommerfeld A, et al. The bile acid receptor TGR5 promotes cholangiocyte proliferation through a cSRC-EGFR-ERK signalling pathway. *J Hepatol*. 2013;58:S574-S575.
29. Reich M, Deutschmann K, Sommerfeld A, et al. TGR5 is essential for bile acid-dependent cholangiocyte proliferation in vivo and in vitro. *Gut*. 2016;65(3):487-501. doi:10.1136/gutjnl-2015-309458.
30. Baghdasaryan A, Jha P, Muller M, et al. Protective role of membrane bile acid receptor TGR5 (GPBAR1) in DDC-induced sclerosing cholangitis in mice. *J Hepatol*. 2014;60(1):S197-S198. doi:10.1016/S0168-8278(14)60551-1.
31. Cipriani S, Renga B, D'Amore C, et al. Impaired itching perception in murine models of cholestasis is supported by dysregulation of GPBAR1 signaling. *PLoS One*. 2015;10(7). doi:10.1371/journal.pone.0129866.
32. Zhou M, Learned R, Rossi S, et al. Engineered fibroblast growth factor 19 reduces liver injury and resolves sclerosing cholangitis in Mdr2-deficient mice. *Hepatology*. 2016;63(3):914-929. doi:10.1002/hep.28257.
33. Luo J, Ko B, Elliott M, et al. A nontumorigenic variant of FGF19 treats cholestatic liver diseases. *Sci Transl Med*. 2014;6(247):247ra100-247ra100. doi:10.1126/scitranslmed.3009098.
34. Mayo M, Wigg A. NGM282, Demonstrates Biologic Activity in Primary Biliary Cirrhosis Patients with an Incomplete Response to Ursodeoxycholic Acid: Results of a Phase 2 Multicenter, Randomized, Double Blinded, Placebo Controlled Trial. *Hepatology*. 2015;62(1).
35. Alvarez-Sola G, Uriarte I, Latasa M, et al. Development of a new hepatoprotective and proregenerative molecule based on fibroblast growth factor 15/19. *J Hepatol*. 2016;64(1).
36. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Hepatol*. 2009;51:237-267.
37. Potthoff MJ, Potts A, He T, et al. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice. *AJP Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304(4):G371-G380. doi:10.1152/ajpgi.00400.2012.
38. Kuiper E, Van Erpecum K, Beuers U, et al. The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52:1334-1340.
39. Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, protects cholangiocytes from apoptosis. *Gut*. 2009;58:990-997. doi:10.1136/gut.2008.150870.
40. Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, et al. Glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist exendin-4 modulate cholangiocyte adaptive response to cholestasis. *Gastroenterology*. 2007;133:244-255.
41. Baghdasaryan A, Fuchs CD, Österreicher CH, et al. Inhibition of intestinal bile acid absorption improves cholestatic liver and bile duct injury in a mouse model of sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2016;64(3):674-681. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.024.
42. Miethke A, Zhang W, Simmons J, et al. Pharmacological inhibition of apical sodium-dependent bile acid transporter changes bile composition and blocks progression of sclerosing cholangitis in multidrug resistance 2 knockout mice. *Hepatology*. 2016;63:512-523.
43. Mayo M, Pockros P, Jones D, et al. CLARITY; A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of lopixibat chloride (formerly LUM001), a novel apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor, in the treatment of primary biliary cirrhosis associated with itching. *J Hepatol*. 2016;Supplement(1):S197.
44. Baker A, Kelly D, McClean P, et al. A phase II randomized, placebo-controlled study (IMAGO) of lum001, a novel inhibitor of the apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT), in paediatric patients with alagille syndrome (ALGS). *J Hepatol*. 2015;62(1).
45. Hegade V, Kendrick S, Dobbins R, et al. BAT117213: Ileal bile acid transporter (IBAT) inhibition as a treatment for pruritus in primary biliary cirrhosis: study protocol for a randomised controlled trial. *Gastroenterology*. 2016;16(71).
46. Slijepcevic D, Kaufman C, Wichers C, et al. Impaired uptake of conjugated bile acids and hepatitis b virus pres1-binding in na(+) taurocholate cotransporting polypeptide knockout mice. *Hepatology*. 2015;62:207-219.
47. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology*. 2006;130(2):465-481. doi:10.1053/j.gastro.2005.10.018.
48. Halilbasic E, Fiorotto R, Fickert P, et al. Side chain structure determines unique physiologic and therapeutic properties of norUrsodeoxycholic acid in Mdr2-/-mice. *Hepatology*. 2009;49(6):1972-1981. doi:10.1002/hep.22891.
49. Moustafa T, Fickert P, Magnes C, et al. Alterations in Lipid Metabolism Mediate Inflammation, Fibrosis, and Proliferation in a Mouse Model of Chronic Cholestatic Liver Injury. *Gastroenterology*. 2011. doi:S0016-5085(11)01377-1 [pii]r10.1053/j.gastro.2011.09.051.



50. Beraza N, Ofner-Ziegenfuss L, Ehedego H, et al. Nor-ursodeoxycholic acid reverses hepatocyte-specific nemo-dependent steatohepatitis. *Gut*. 2011;60(3):387-396. doi:10.1136/gut.2010.223834.

51. Sombetzki M, Fuchs CD, Fickert P, et al. 24-nor-ursodeoxycholic acid ameliorates inflammatory response and liver fibrosis in a murine model of hepatic schistosomiasis. *J Hepatol*. 2015;62(4):871-878. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.020.

52. Fiorotto R, Scirpo R, Trauner M, et al. Loss of CFTR Affects Biliary Epithelium Innate Immunity and Causes TLR4-NF-kappaB-Mediated Inflammatory Response in Mice. *Gastroenterology*. 2011.

53. Denk GU, Maitz S, Wimmer R, et al. Conjugation is essential for the anticholestatic effect of NorUrsodeoxycholic acid in tauro lithocholic acid-induced cholestasis in rat liver. *Hepatology*. 2010;52(5):1758-1768. doi:10.1002/hep.23911.

54. Trauner M, Fickert P, Hirschfield G, et al. Norursodeoxycholic acids improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis: results of a phase II dose finding study. *J Hepatol*. 2016;64:S208.

Terapias emergentes en la esteatohepatitis no alcohólica

Dr. Marco Antonio Lira Pedrín

Profesor de Gastroenterología la Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Baja California  
Mexicali, Baja California, México

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) tiene un espectro clínico muy amplio, ya que puede abarcar desde la esteatosis simple, incluye la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) hasta la cirrosis y sus complicaciones. Esta entidad es cada vez más frecuente, de 3 a 36.9% en la población general. Es más prevalente en personas entre la cuarta y sexta década de la vida, género masculino, raza hispana, con o sin síndrome metabólico (1).

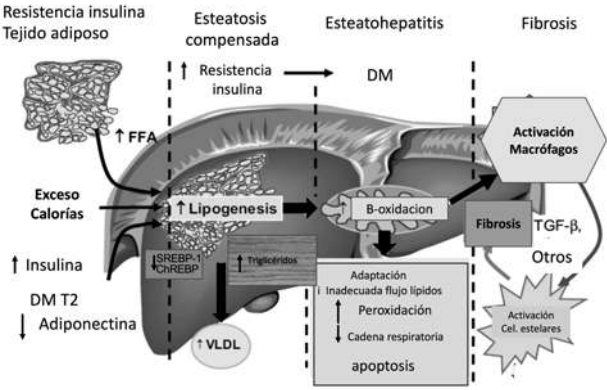
En reciente meta análisis de Younossi et al. (2), se demostró que la prevalencia global era de 25.24% (IC 95%, 22.10-28.65), con una co-morbilidad asociada a obesidad de 51.34% (IC 95%, 41.38-61.20), DM tipo 2, 22.51% (IC 95%, 17.92-27.89), hiperlipidemia de 69.16% (IC 95%, 49.9-83.46), hipertensión 39.4% (IC 95% 33.15- 45.88) y síndrome metabólico (42.54%, IC 95%, 30.6-56.05).

Historia natural: se considera que los pacientes con EHGNA tienen un curso clínico benigno, sin progresión histológica, que incluso puede revertir y que puede progresar a EHNA y fibrosis. La presencia de EHNA se convierte en un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática, con cifras que oscilan entre 8 y 59% de las diferentes series publicadas, así como de carcinoma hepatocelular (3, 4), mientras que la fibrosis avanza se asocia con un incremento de la mortalidad, independiente de los factores de riesgo ya establecidos.

La EHGNA es un problema de salud pública a nivel mundial, en la actualidad es la enfermedad hepática crónica más común con la existencia de una alteración en el metabolismo que incluye la obesidad abdominal, resistencia a la insulina y dislipidemia, que en conjunto incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular.

El incremento en el riesgo de mortalidad relacionada con el hígado es atribuible para el subgrupo de pacientes con EHNA en comparación con la población general, además es también la principal causa de muerte por enfermedad cardiovascular y malignidad. Algunos estudios demuestran que la presencia de fibrosis incrementa la mortalidad, específicamente cuando es avanzada (7, 8).

Patogénesis: en la actualidad, existen muchos estudios dirigidos a entender los mecanismos implicados en el desarrollo de EHGNA y su progresión hacia EHNA, por lo que mencionaremos los mecanismos más importantes. La EHNA se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico, que incluye entre sus características la resistencia a la insulina y dislipidemia. El primer paso en la fisiopatología de la EHGNA es la acumulación de lípidos en el hígado provocada por un desbalance entre la adquisición y la eliminación de lípidos, sin embargo, la esteatosis puede progresar a EHNA (9). (Figura 1 )



Condiciones múltiples están asociadas a resistencia a la insulina. A nivel intracelular, se han detectado múltiples anormalidades que pueden afectar la señalización normal de insulina en presencia de anormalidades específicas (10), asimismo, se ha detectado disfunción mitocondrial (11) que correlaciona con la severidad en la EHNA, esto asume que puede adquirir predisposición genética en algunos pacientes. En estudios animales y en humanos se ha demostrado que la resistencia a la insulina en el tejido adiposo es el principal impulsor de EGHNA; en tejido adiposo sano en el estado postprandial la respuesta del tejido para la insulina se debe a la inhibición de la lipólisis de los triglicéridos almacenados para prevenir la liberación de ácidos grasos a la circulación, pero cuando la señalización de la insulina es inadecuada en el tejido adiposo, no se suprime las lipólisis totalmente, por lo que los ácidos grasos son liberados a la circulación y son captados por el hígado, donde se contribuye a la resistencia a la insulina sistémica y daño hepático por lipotoxicidad (12). La mayor consecuencia de la resistencia a la insulina en el hígado es la gluconeogénesis inapropiada dando como resultado hiperglucemia en ayuno (13). La patogénesis de la dislipidemia en la EHGNA generalmente se atribuye a la sobreproducción de partículas lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) y al defecto en la depuración de la lipoproteína de la circulación. La resistencia de la insulina relacionada con el exceso de lipólisis de novo (LDN) contribuye a hipertrigliceridemia y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (LAD) que están asociados a contenido alto de grasa en el hígado, por lo que debemos entender que los ácidos grasos libres y colesterol son factores de riesgo al tener EHNA (14).

Mientras los ácidos grasos no saturados están disponibles en la captación hepática y son incorporados dentro de las partículas de triglicéridos, ácidos grasos saturados provocan una activación de la cascada de señalización intracelular de apoptosis e inflamación, por lo que se considera más dañino que la forma no saturada (15).

Lipogénesis de novo (LDN) puede estar incrementada por la activación de los factores de transcripción como Sterol regulatory element-Binding protein 1 (SREBP-1), carbohydrate response element binding protein (ChREBP) y peroxisome proliferator activated receptor (PPAR- $\gamma$ ). SREBP-1c regula la activación de la lipogénesis de novo y es estimulada por insulina, SREBP-2 está involucrado en la homeostasis celular de colesterol, por tanto, su desregulación se encuentra involucrada en la acumulación de grasa en el hígado. ChREBP activado por glucosa incrementa LDN, pero además provee más sustrato para

triglicéridos y la síntesis de ácidos grasos libres. En los pacientes con EHGNA tienen un incremento de LDN comparado con el grupo control.

Entre los receptores de insulina, sustrato 2 (IRS-2) receptores de insulina pueden trabajar como reguladores cuando SREBP-1 es expresado y LDN se incrementa. Los ácidos grasos libres pueden inducir defectos en la señalización de la insulina a través de la activación de la serina-kinasa y contribuir a la resistencia a la insulina. La resistencia de la insulina es el eje central de la EHGNA y es más prevalente en la EHNA, por lo que en pacientes con esteatosis hepática y EHNA sin diabetes mellitus 2 pueden tener disminución de la sensibilidad a la insulina, entendiendo que la resistencia a la insulina es uno de los múltiples hits que predisponen al desarrollo de EHGNA y al progreso de EHNA (16).

La mitocondria desempeña un papel fundamental en el desarrollo de EHNA, ya que lleva a cabo la mayor parte de la oxidación del exceso de ácidos grasos libres y de la síntesis de ATP y las especies reactivas de oxígeno. Los ácidos grasos libres de cadena larga necesitan de la carnitina para entrar a la mitocondria. Esta expresión se activa por el factor de receptores (PPAR) peroxime proliferator-activated receptor alpha (17).

Cuando la cantidad de ácidos grasos se excede de sus límites, el PPARalpha activa enzimas implicadas en las rutas alternativas en los peroxisomas y los microsomas, y a su vez generan más ROS, dando como consecuencia la disminución de los antioxidantes. La liperoxidación y el ROS inducen a inflamación, necrosis y apoptosis de las células hepáticas, por lo que la fagocitosis de estos cuerpos apoptóticos por las células estrelladas ha demostrado tener un papel importante en el desarrollo de fibrogénesis. El retículo endoplásmico es un organelo dinámico compuesto de una membrana de fosfolípidos, la entrada de proteínas sintéticas es una disfunción primaria del retículo endoplásmico, cuando el retículo endoplásmico es activado, se presenta una respuesta adaptativa con base en una proteína llamada unfolded protein response (UPR), que es una respuesta adaptativa que apunta a resolver el estrés oxidativo. En los pacientes con EHNA los factores que inducen UPR incluyen hiperglucemia, daño mitocondrial reduce ATP, hipercolesterolemia, depleción de fosfatidilcolina y el estrés oxidativo (18).

Los adipocitos secretan péptidos llamados adipocinas (leptina, adiponectina y resistina). Se ha observado disminución de los valores plasmáticos de adiponectina en individuos obesos y se ha sugerido que la inflamación del tejido adiposo contribuye a reducir la secreción de adiponectina,

que es una hormona antilipogénica que ejerce sus funciones en el hígado a través de la activación de la AMPK, y que mejora la señalización de la insulina inhibiendo la proteína PTP1B. Además, la adiponectina tiene propiedades antiinflamatorias porque bloquea la secreción del factor de tumor de necrosis, interleucina 6, y estimula la síntesis de citosinas antiinflamatorias (19).

La hormona leptina tiene acción pro-inflamatoria, previene la acumulación de lípidos en sitios no adiposos.

La mitocondria desempeña un papel fundamental para el desarrollo de EHNA, ya que lleva a cabo la mayor parte de la oxidación del exceso de ácidos grasos libres y de la síntesis de ATP y de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se han identificado anormalidades en el ADN de la mitocondria en los pacientes con EHNA, esta variación interactúa con el riesgo de adquirir EHNA y el polimorfismo genético de PNPLA3.

La asociación genética mejor caracterizada es la que existe con PNPLA3, que se identifica inicialmente en estudios de asociación del genoma completo que ha sido corroborada en múltiples estudios en los que constituye un modificador de la gravedad de EGNA en todo el espectro histológico, por lo que esta enfermedad resulta del efecto directo sobre el hígado al igual que puede ser indirecto por el intestino, tejido adiposo y el sistema inmune, presentando mecanismos divergentes que pueden ser potenciales blancos en el tratamiento, por lo que actualmente se promueve la investigación de estos mecanismos y el desarrollo de nuevas terapias (20).

La microbiota tiene múltiples funciones que incluyen energía, producción de vitaminas, fermentación de los alimentos, defensa de los patógenos y apoyo al sistema inmune.

La disbiosis es un desbalance de la microbiota del intestino que puede contribuir al desarrollo de diferentes enfermedades y puede contribuir a la EHGNA, aunque todavía se necesita clarificar su asociación, por lo que es necesario continuar con nuevas tecnologías para estandarizar los resultados y entender el mecanismo potencial de la microbiota en EGNA y EHNA (21-22).

## DIAGNÓSTICO

La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro del diagnóstico de la EHGNA para determinar la presencia de EHNA, que puede tener implicaciones pronósticas y demostrar el grado de fibrosis o cirrosis.

Reconociendo las características histológicas, los patólogos han denominado un puntaje de nombre

(NAS) NAFLD activity score (23) con buena correlación entre varios observadores, a este sistema se le asigna un código numérico, siendo de gran utilidad para valorar el daño y dependiendo del grado de las lesiones se puede predecir si la enfermedad va a progresar, aunque esta puntuación no incluye la fibrosis, que se valora separadamente de 0 a 4. El inconveniente de la biopsia es que puede haber problemas de muestreo, en ocasiones variabilidad en la interpretación y la posibilidad de complicaciones relacionadas con el procedimiento.

## PUNTAJE NAFLD (EGNA)

Se calcula con 6 parámetros, que se encuentran asociados con fibrosis avanzada con un punto de corte bajo de <-1.455 puede excluir fibrosis avanzada con un valor predictivo negativo (93%) y un punto de corte alto de >0.676 que ofrece la detección certera de fibrosis avanzada con un valor predictivo positivo de 90%. Utilizar Puntaje NAFLD= EHGNA nos reduce en 75% la utilización de la biopsia (24)

## MARCADOR DE FIBROSIS FIB-4

Es una de las pruebas con mejor rendimiento para valorar fibrosis, el puntaje <3 tiene 90% de valor predictivo para estadio 3-4 y por arriba de 2.67 tiene un valor predictivo positivo de 90%, aunque conforme va avanzando la edad, el punto de corte es <0.12. En la actualidad, se han utilizado parámetros clínicos y de laboratorio como técnica no invasiva para el diagnóstico de EHNA, uno de ellos son los niveles de citokeratina 18, marcador de apoptosis que puede ser útil para diferenciar la EHNA de la esteatosis aislada.

La elastografía valora la rigidez hepática para predecir la fibrosis hepática, ha sido validada en los pacientes con hepatitis C, y aunque en la EGNA existen pocos estudios, es una buena técnica para la validación de la fibrosis avanzada, a pesar de tener limitaciones en los pacientes obesos, esteatosis severa y con ascitis.

## FUERZA DE RADIACIÓN ACÚSTICA DE IMPULSOS (ARFI)

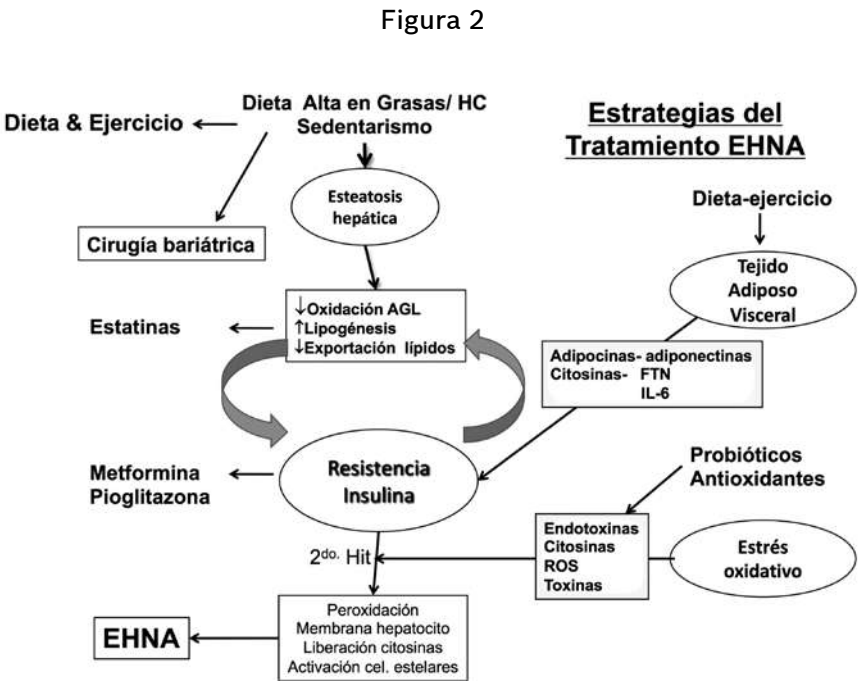
Propuesto como un método alternativo al fibroscan, utiliza ondas acústicas para determinar la rigidez, una de las ventajas es que se integra en una ecografía convencional del sistema y así se puede realizar durante las pruebas estándar.

IMAGEN DE ONDA DE CORTE (SWI SHEAR WAVE IMAGE)

También se utiliza para cuantificar fibrosis en kPa y m/s, proporciona imágenes en escala de grises y genera un mapa paramétrico de la dureza en tiempo real. Elastografía por resonancia magnética es el mejor método para detectar fibrosis avanzada, pero su sensibilidad es insuficiente para detectar fibrosis mínima, sin embargo, en la actualidad, las técnicas no invasivas tiene un futuro prometedor para valorar el riesgo de progresión de fibrosis (25, 26).

TRATAMIENTO

Nuevos tratamientos han sido identificados para reducir el progreso de la enfermedad en pacientes con EHNA, y de alguna manera limitar que evolucione a tener complicaciones de la enfermedad hepática, por eso es importante reconocer el proceso fisiopatológico complejo de esta enfermedad, por lo que a continuación se analizará cada uno de ellos y las terapias emergentes que están en proceso de investigación. (Figura 2 ),( Tabla 1 y 2 )



Terapias emergentes de EHNA

| Droga        | Mecanismo de acción            | Población                      | Estudio              | Resultados                                                 |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------|
| Cenicriviroc | Inhibidor CCR2/CCR5            | EHNA con fibrosis              | CENTAUR              | Mejoría en NAS no empeora fibrosis                         |
| Aramchol     | Ácidos grasos-bilis conjugados | EHNA                           | Aramchol_005         | Cambio en los triglicéridos hepáticos                      |
| Liraglutide  | Análogos GLP-1                 | Sobrepeso con EHNA             | LEAN                 | Resolución de EHNA con o sin fibrosis, no empeora fibrosis |
| GR-MD-02     | Inhibidor galectina 3          | Fibrosis e hipertensión portal | NASH-CX <sup>1</sup> | Mejoría Hipertensión portal                                |

*Cambios en el estilo de vida.* Los componentes en la dieta occidental pueden contribuir a la EHNA; la clásica comida rápida produce un efecto metabólico provocado por el contenido alto de azúcar y grasa que exacerba el desarrollo de EHNA, por tal motivo, como terapia inicial en estos pacientes se insiste en el cambio de estilo de vida para inducir pérdida de peso, incluyendo modificación en la dieta e incremento en el ejercicio físico, y abstenerse de ingerir alcohol. El mejor predictor de la reducción de la grasa en el hígado y disminución de las aminotransferasas es la pérdida de peso. La cantidad de peso perdido es determinante para la mejoría histológica de daño hepático y fibrosis. Cuando la reducción es de entre 3 y 5%, se reduce la esteatosis y los parámetros metabólicos, y cuando es de >10% muestra mejoría en la histología. En estudio reciente, De Vilar y cols. (27) valoraron la pérdida de peso en un programa de 12 meses con cambios en la histología de los pacientes con EHNA; en este estudio confirman que la pérdida de peso de >10% es lo que se requiere para mejorar la fibrosis y la inflamación portal.

La actividad física regula el recambio de triglicéridos, independientemente de la pérdida de peso, por lo que ha cobrado notoriedad la combinación con el ejercicio físico. En reciente estudio de 169,347 hombres, el beneficio de practicar ejercicio en relación con la resolución de EHNA se estudió en un periodo de 5 años de seguimiento (28).

El ejercicio aeróbico y anaeróbico es eficaz para reducir la grasa en el hígado, aunque hasta la fecha no está claro cuál es mejor. Un estudio de revisión sistemática demostró que los dos tipos de ejercicio deberían complementarse (29).

*Cirugía bariátrica.* Esta cirugía induce a la pérdida de peso y reducción en la mortalidad, particularmente en pacientes diabéticos, con enfermedad cardíaca y cáncer. En un estudio con más de 10 años de seguimiento, la pérdida de peso fue de 25%, 16% y 14% en los pacientes con derivación gástrica, gastroplastía y banda gástrica, respectivamente (30). La cirugía bariátrica previene los eventos cardiovasculares; en dos estudios controlados aleatorios a doble ciego se valoró que la cirugía bariátrica controla en mayor medida los niveles glicémicos que en los pacientes que reciben tratamiento. Estudios preliminares en pacientes informan que la EHNA desaparece en aproximadamente 85 a 90% de los pacientes sometidos a banda gástrica o cirugía derivativa. En estudio reciente se analizan biopsias secuenciales de 109 pacientes con EHNA, demostrando la desaparición de la EHNA en aproximadamente 85% después de un año. La EHNA se resuelve mejor en los pacientes que tienen enfermedad mínima que en los

que tienen enfermedad severa, reduciendo los componentes de la EHNA, incluyendo fibrosis con una mejoría de 30% (31). En conclusión, la cirugía bariátrica reduce la necro-inflamación y puede prevenir la cirrosis y sus complicaciones.

Metformina

La metformina es una droga conocida en el tratamiento de la resistencia a la insulina. Se han realizado estudios extensos sobre el tratamiento metabólico en la enfermedad hepática, varias publicaciones en grupos pequeños de pacientes, demuestran eficacia en la reducción de las aminotransferasas, pero el efecto positivo es transitorio, sin mostrar mejoría significativa en la inflamación y en la fibrosis (32).

*Glitazonas.*PPAR $\gamma$  se expresa en el tejido adiposo controlando la lipogénesis y el metabolismo de la glucosa. Las tiazolidinonias son agonistas sintéticos, que previamente han sido valoradas para pacientes diabéticos, además, existen múltiples estudios que pueden ser efectivos en el tratamiento de EHNA. En el estudio PIVENS se analizaron pacientes no diabéticos con tratamiento de pioglitazona por un periodo de 96 semanas comparado con placebo, mostró mejoría histológica en 34% comparado con el grupo control, que fue de 19%, la única discrepancia en este estudio estuvo en la interpretación de la biopsias, y los efectos colaterales como incremento de peso y edema. El estudio se extendió a 3 años sin mostrar mejoría adicional con la histología, comparado con los resultados del primer año, por lo que no se debe considerar utilizar esta droga por tiempo prolongado, aunque debe tenerse presente en pacientes diabéticos (33, 34).

*Liraglutide.* Los agonistas de los receptores GLP-1 son una opción en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus y EHNA, ya que tiene un amplio espectro sobre la glucosa y el metabolismo de los lípidos, sus efectos son atribuibles al incremento en la secreción de insulina, reducción de la concentración de glucagón y efectos sobre el sistema nervioso central provocando una supresión al apetito, induciendo pérdida de peso y mejoría de la acción de la insulina a nivel hepático y del tejido adiposo. Estudios en animales han probado que estos análogos mejoran la sensibilidad de la insulina y disminución de esteatosis, fibrosis y reducción de DNL *in vivo e in vitro* (35). Liraglutide es un análogo sintético de acción prolongada, existen estudios en fase II con administración una vez al día, dosis de 1.8 mg por vía subcutánea, produciendo resolución de la EHNA y mejoría de los factores de riesgo como son índice de masa corporal, colesterol, glucosa, con efectos gastrointestinales mínimos de diarrea. En el estudio LEAN (36) se estudiaron 52 pacientes, la tercera parte



de la población tenía DM, era obesa y con evidencia de resistencia a la insulina; la fibrosis no mejoró con liraglutide, pero empeoró en el grupo placebo. En estudios preliminares se confirman los resultados de 5,072 pacientes tratados con liraglutide de febrero de 2010 a diciembre de 2012; un total de 47 pacientes desarrolló pancreatitis aguda (37).

**Ácido ursodeoxicólico.** El motivo de estudiar esta droga en EHNA es su propiedad anti-apoptosis y la capacidad de disminuir el FPN y estrés en el RE. Lindor y cols. (38) realizaron estudio aleatorio controlado en 166 pacientes por un periodo de 24 meses contra placebo, en los dos grupos no demostraron diferencia significativa. Existe otro estudio de Urlish y cols. (39) donde se empleó dosis alta (12-15 mg/Kg) por un periodo de 12 meses, mostrando mejoría de las aminotransferasas, índice indirecto de fibrosis y resistencia a la insulina, pero el obstáculo de este estudio es no tener las biopsias seriadas, por lo que es insuficiente demostrar su efectividad, además de los efectos secundarios que puede producir esta droga.

**Estatinas.** La hiperlipidemia está asociada a los pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 y presente en 20 a 80% de los pacientes con EHNA; puede ser una opción para la disminución del colesterol intrahepático. Varios estudios han demostrado que el uso de las estatinas conlleva mejoría histológica en los pacientes, pero son pocos los pacientes estudiados. En el estudio GREACE se observó que las estatinas mejoran las pruebas bioquímicas del hígado, no existen estudios controlados, por lo que no deben ser utilizados específicamente para el tratamiento de EHNA (40).

**Pentoxifilina.** Es un inhibidor de la fosfodiesterasa, agonista FPNa, y reduce los radicales de oxígeno. En modelos animales sugieren un efecto antifibrótico y reduce la EHNA significativamente. Existen dos estudios aleatorios con una muestra pequeña de pacientes que sugieren beneficio en la histología, incluyendo la reducción de la fibrosis, pero se requiere su confirmación en estudios con mayor muestra de pacientes (41).

**Café.** El café tiene potencial efecto antioxidante, su ingesta está asociada con fibrosis mínima en pacientes con enfermedad hepática crónica, particularmente en los pacientes con hepatitis C. En un estudio se mostró que, con la ingesta diaria de café, presentaban estadio de fibrosis 0-1 comparado con los que no tomaban café, que presentaban fibrosis 2-4. Hay otros dos estudios prospectivos que muestran sus beneficios (42).

**Probióticos.** Como se mencionó con anterioridad, la microbiota está implicada en el desarrollo de

obesidad, existen pocos estudios sobre los efectos de los probióticos y los antibióticos en la EHNA; hay efectos benéficos en la mejoría de los niveles de las enzimas, esteatosis e inflamación. En reciente estudio aleatorio, sus beneficios se han evaluado por medio de elastografía (43).

**Ácido obetecólico.** Es miembro 4 de la familia Receptor Farnesiloide X que regula la homeostasis de la glucosa, lípidos y la energía actuando como inflamatorio y antifibrótico en los pacientes diabéticos con EHNA, 25 a 50 mg al día inducen pérdida de peso y disminución de la resistencia a la insulina. En estudios controlados en fase II en 283 pacientes con EHNA, dosis de 25 mg era más efectiva que placebo con una disminución de NAS de dos puntos, sin empeorar la fibrosis. De hecho, los pacientes que recibieron ácido obetecólico mostraron mejoría de la fibrosis. Los estudios controlados aleatorios de fase III están encaminados a valorar la reducción de la morbilidad y la mortalidad, así como los eventos cardiovasculares. En las nuevas guías de EGNH el tratamiento farmacológico está recomendado solamente en los pacientes no diabéticos con biopsia donde se compruebe EHNA. El ácido obetecólico representa una promesa para el tratamiento en una buena selección de pacientes con control adecuado de la diabetes (44).

**Elafibranor.** Elafibranor GFT505 es un agonista (Peroxime proliferador activado receptor), confiere a dar protección hepática por diferentes vías envueltas en el mecanismo de la patogénesis de la EHNA, reduciendo la esteatosis, inflamación y fibrosis. Existen estudios en fase 2 en pacientes prediabéticos, dislipidémicos y DM tipo 2.

En reciente estudio de fase 2 se valoró elafibranor a dosis de 120 mg por un periodo de un año, sin empeorar la fibrosis (19% vs. 12% para placebo), y 20% vs. 11% para los pacientes que tenían un puntaje NAS elevado, también mejora el perfil cardiovascular, además de tener un buen margen de seguridad (45).

**Antagonistas Galectina 3.** Pertenece a la familia de las proteínas, que en condiciones normales es ampliamente expresada, particularmente en las células inmunes, pero sólo en niveles bajos; sin embargo, cuando hay inflamación aguda y crónica y en fibrogenesis, esta expresión se incrementa. GRMD-02 reduce la fibrosis al disminuir la expresión de galectina-3 en los macrófagos septales y porta representando una mejoría de la hipertensión porta. En estudios de fase II se evalúa la seguridad y eficacia, siendo efectivo en pacientes con EHNA con hipertensión portal (46).

**Cenicriviroc.** Es la primera clase, inmunomodulador e inhibidor dual del CCR2/ CCR5, se ha evaluado

para el tratamiento de la EHNA, tiene gran afinidad sobre los receptores de quimosinas, intrínsecamente envueltas en la vías de producción de inflamación y fibrosis en los pacientes con EHNA (47).

Estudios de fase 2b aleatorio (Centaur) doble ciego, multinacional, evalúa la eficacia y seguridad, muestra mejoría de la histología y no empeora la fibrosis. No presenta efectos colaterales importantes (48).

En conclusión, la EHNA es la causa más común de enfermedad hepática a nivel mundial, con potencial progreso a la cirrosis, falla hepática y carci-

noma hepatocelular, con un impacto económico, por lo que a futuro debemos entender mejor la historia natural y reconocer los mecanismos fisiopatológicos para detectar nuevos agentes para evitar el progreso de la enfermedad, a pesar de que en la última década se han realizado diferentes estudios de dichos agentes que en el futuro pueden ser efectivos para el manejo de esta enfermedad. Actualmente, tanto la AASLD como la EASLD tienen sus guías para su estudio y manejo (49, 50).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ray K. NAFLD—The next global epidemic. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 10:621.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016 Jul;64(1):73-84.
3. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and Aliment Pharmacol Ther. 2011 Aug;34(3):274-85.
4. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Gualler E, Koteish A, Brancati FL, Clark JM. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Epidemiol. 2013 Jul;178(1):38-45.
5. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? Atherosclerosis 2013;230:258-67.
6. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, Hoffmann U, Seshadri S, Fox CS, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. J Hepatol 2015;63:470-6.
7. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and Natural history of non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism. Aug;65(8):1017-25.
8. Mishra A, Younossi ZM. Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2012 Jun;2(2):135-44.
9. Medina J, Garcia L., Moreno R. Approach to the Pathogenesis and Treatment of Non alcoholic Steatohepatitis Diabetes Care 2004;27:2057-2760.
10. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest 2008;118:2992-3002.
11. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. Science 2003;300:1140-1142.
12. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology 2012;55:1389-1397.
13. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. Hepatology 2014;59:713-723.
14. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. Hepatology. 2010;51:1979-1987.
15. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. Int J Mol Sci 2014;15:8591-638.

16. Sabio G, Das M, Mora A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science* 2008;322:1539-1543.
17. Mehta R, Jeiran K, Koenig AB, Otgonsuren M, Goodman Z, Baranova A, Younossi Z. The role of mitochondrial genomics in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *BMC Med Genet.* 2016;17:63.
18. Fujita K, Nozaki Y, Wada K, Yoneda M, Fujimoto Y, Fujitake M, Endo H, Takahashi H, Inamori M, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima. Dysfunctional very low-density lipoprotein synthesis and release is a key factor in Non alcoholic.
19. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Met* 2007;92:1023-1031.
20. Rinnela, M, Sanyal A. Genetics, diagnostics and therapeutic advances in NAFLD. *Nature review in gastroenterology, Hepatology* 2015;12:65-66.
21. Fukuda S and Ohno H. Gut Microbiome and metabolic diseases. *Semin Immunopath* 2014;36:103-114.
22. Cani PD et al., Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induce inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-1481.
23. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
24. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
25. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, et al. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:95-106.
26. Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-60.
27. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Non alcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367.
28. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, Baker MK, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol* 2015;63:174-182.
29. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, Takano Y, et al. Aerobics. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017;66:142-152.
30. Sjostrom L NK, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson Karlsson J, Lindroos AK, Lonroth H, Naslund I, Olbers T, Stenlof K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-752.
31. Lassailly G CR, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-388.
32. Li, Y, Wang, B. Metformin in non alcoholic fatty liver: A fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical reports* 2013;1:57-64.
33. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
34. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, Borg B, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46:424-429.
35. alcoholic fatty liver: an evaluation of the non-alcoholic steatohepatitis study. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition.* 2016;5,6.
36. Armstrong MJ et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*; 2016, 13;387(10019):679-90.
37. Anderson S, Trujillo J. Association of Pancreatitis with Glucagon-Like Peptide-1 Agonist Use. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010;44:904-909.
38. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of non alcoholic SH results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004 Mar;39(3):770-8.37-39.
39. Ulrich F, Leushner H, Lindenthal B, High-Dose Ursodeoxycholic Acid Therapy for Nonalcoholic Steatohepatitis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology* 2010;52:472-479.
40. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-1922.
41. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review of pentoxifylline in patients with NASH. *Lipids Health Dis.* 2011;8;10:49.i:10.1186/1476.
42. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, NASH and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2012 Feb;55(2):429-36.
43. Ren T, Zhu J, Zhu L, Cheng M. The Combination of Blueberry Juice and Probiotics Ameliorate Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) by Affecting SREBP-1c/PNPLA-3 Pathway via PPAR- $\alpha$ . *Nutrients.* 2017 Feb 27;9(3).
44. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-965.
45. Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016, 150:1147-1159.
46. Traber, P. Zomer, E. Therapy of experimental NASH and fibrosis with galectin inhibitors. *PLoS One.* 2013 Dec 18;8(12):833.
47. Ratzliff, F. Novel Pharmacotherapy Options for NASH. *Dig. Dis. Sci.* 2016 May;61(5):1398-405. 22.
48. Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, Lefebvre E, Gottwald M, Fischer L, Ratzliff V. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials.* 2016;47:356-65.
49. Chalasani N, Younossi Z, Lavine L, Mae Diehl A, Brunt E, Cusi K, Charlton M, Sanyal S. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Gastroenterol* 2012;107:811-826.
50. European Association for the Study of the Liver (EASL)\*, European Association for the Study of Diabetes (EASD) y European Association for the Study of Obesity (EASO) *Journal of Hepatology* 2016;64:1388-1402.

## Alternativas en el Tratamiento de Ascitis Refractaria y Síndrome Hepatorrenal

Dr. Sergio Gabriel Muñoz Martínez<sup>1, 3</sup>,  
Dr. Jesús Alejandro Ruíz Manríquez<sup>2</sup>, Dr. Aldo Torre<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología, <sup>3</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático  
<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México

### ASCITIS REFRACTARIA INTRODUCCIÓN

La ascitis es la manifestación de descompensación hepática más frecuente, usualmente es la primera en aparecer e indica progresión de la enfermedad hepática, denominada descompensación, con aumento de la mortalidad hasta en 50% en un lapso de 2 a 5 años (1, 2).

Convencionalmente, el manejo de primera línea es mediante el empleo de diuréticos y restricción de sodio con lo cual la mayor parte de los pacientes presenta buena respuesta, sin embargo, hasta 10% de los pacientes con ascitis no responde a este manejo. En este capítulo se expondrá la evidencia más relevante en cuestión de la terapéutica existente para el manejo de la ascitis refractaria (AR), la cual se define como una sobrecarga hídrica que no responde a una dieta restrictiva de sodio asociada a falla a altas dosis de diuréticos (espironolactona 400 mg al día y furosemide 160 mg al día) y que recurre rápido posterior a una paracentesis evacuadora de alto volumen (PEAV), esta última considerada cuando hay drenaje mayor a 5 litros; se recomienda siempre su asociación a la administración de albúmina intravenosa como reposición para prevenir la disfunción circulatoria post paracentesis (3). Los manejos descritos para AR son la PEAV con reposición de albúmina intravenosa (PEAV+alb), la colocación de un cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular con stent cubierto o no cubierto (conocido como TIPS, por sus siglas en inglés: *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), bomba automatizada de bajo flujo (*Alfapump*®) y vaptanes. Todo paciente con AR se debe enviar a un centro especializado en trasplante hepático (TH), ya que estos paciente presentan un estado de hepatopatía más avanzado con mayor vasodilatación, activación del sistema neurohumoral y

aumento de la mortalidad de hasta 21% a 6 meses (1, 3, 4, 5).

### PARACENTESIS VS. TIPS

El manejo de la AR mediante PEAV+alb secuenciales es actualmente el manejo de primera línea recomendado en las guías de manejo, ya que es rápido y eficaz, sin embargo, tiene como desventaja el riesgo de disfunción circulatoria post paracentesis, recurrencia de ascitis, falla renal, infecciones, pérdida de proteínas y desnutrición (2, 3, 6).

El TIPS es un cortocircuito portosistémico obtenido por la inserción por vía intravascular de un stent que puentea la circulación portal con la sistémica mediante una rama portal y una vena hepática, lo cual ocasiona disminución de la presión portal.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado que este abordaje es seguro, con el cual se logra controlar la ascitis con requerimiento de PEAV+alb en promedio cada 2 semanas. Se recomienda seguir concomitantemente el uso de diuréticos a las dosis máximas toleradas en los pacientes que presentan una buena natriuresis, sin embargo, se deberán suspender si causan efectos adversos o si existe una natriuresis menor a 30 mmol/día (5). El control mediante PEAV+alb ayuda a valorar el apego a la dieta hiposódica del paciente, ya que si los pacientes requieren PEAV con una frecuencia mayor a cada 2 semanas o evacuación de volúmenes mayores a 10 L por sesión, indica que no tienen una buena adherencia a la dieta (3).

Existen 6 ECA en los que se ha comparado a la PEAV+alb contra la colocación de TIPS no cubierto evaluando principalmente los desenlaces de control



de la ascitis, complicaciones y supervivencia (7-12). En éstos se ha demostrado que el TIPS es superior en el control de la ascitis (recurrencia menor 48% vs. 84% a 3 y 12 meses en TIPS) con la desventaja de aumentar o desarrollar encefalopatía hepática (EH) hasta en 30 a 50% de los casos con TIPS (6). En cuanto a la supervivencia, existen contradicciones en cuanto a si existe un beneficio o no con la colocación de TIPS. Con base en estos ECA, se realizaron múltiples meta análisis en los que se concluye que: a) el TIPS mejora el control de la ascitis con menores recurrencias de ésta, y b) hay mayor riesgo de EH posterior a TIPS, principalmente en pacientes con hipotensión, puntaje MELD alto y gradiente porto sistémico bajo (13-17). En estos meta análisis existe discrepancia en cuanto al beneficio en la mortalidad y supervivencia libre de TH, en algunos parece que existe beneficio con el uso de TIPS (13, 17) y otros no coinciden con estos hallazgos (14-16, 18). Se encontró que no hay diferencia en el desarrollo de sangrado digestivo variceal e infección (16) y existe menor desarrollo de síndrome hepatorrenal en pacientes con TIPS (17), sin encontrar diferencia en la calidad de vida entre las dos intervenciones (19).

Sin embargo, en los últimos estudios realizados parece que sí hay un beneficio en la supervivencia libre de trasplante en los pacientes que se someten a colocación de TIPS por AR en comparación con manejo con PEAV+alb, aunque hay que considerar que los criterios para definir AR en estos estudios son heterogéneos y en ocasiones sin seguir la definición operacional actual de AR, asimismo, la mayoría se realizó en la era pre-MELD y dentro de la metodología algunos no administraron albúmina en el grupo de PEAV, lo cual puede modificar la mortalidad (13, 14).

Se debe recordar que el mecanismo del TIPS, a diferencia de la PEAV+alb, incide directamente sobre la fisiopatología de la producción de ascitis al disminuir la presión portal, aumentar la excreción urinaria de sodio y la tasa de filtrado glomerular, con este mecanismo su función principal es hacer que los pacientes con AR se vuelvan sensibles o más sensibles a los diuréticos, se debe continuar con su uso posterior a la colocación del TIPS y titularlos según la natriuresis, ya que el beneficio real del TIPS disminuye al suspenderlos (3, 5).

Los estudios que comparan TIPS con PEAV+alb fueron realizados con la exclusión de pacientes con hepatopatía avanzada o complicaciones asociadas (bilirrubina >5 mg/dl, INR >2, EH >grado 2, EH persistente, infecciones bacterianas, falla renal, falla cardíaca y falla respiratoria), por falta de estudios

en pacientes con estas características no se pueden hacer recomendaciones sobre el uso de TIPS en pacientes en estos escenarios, hospitalizados con disfunción hemodinámica y con descompensación hepática (2, 5, 20). Se debe considerar alto riesgo de mortalidad en pacientes que se someten a TIPS que presentan hepatopatía avanzada descompensada (CHILD >11 puntos o MELD >18), particularmente aquellos no candidatos a trasplante hepático (edad o descompensación hepática), elevación de bilirrubinas e hiponatremia (10, 21, 22). Se debe tener cuidado al seleccionar buenos candidatos para la colocación de TIPS, idealmente con función hepática preservada para mejorar el beneficio y la supervivencia (3, 6).

Una ventaja adicional del TIPS sobre la PEAV es que estas últimas depletan las proteínas contenidas en la ascitis, lo cual agrava la desnutrición y predispone a infecciones. El TIPS puede favorecer el estado nutricional al favorecer un balance positivo de nitrógeno (23).

### TIPS CUBIERTOS

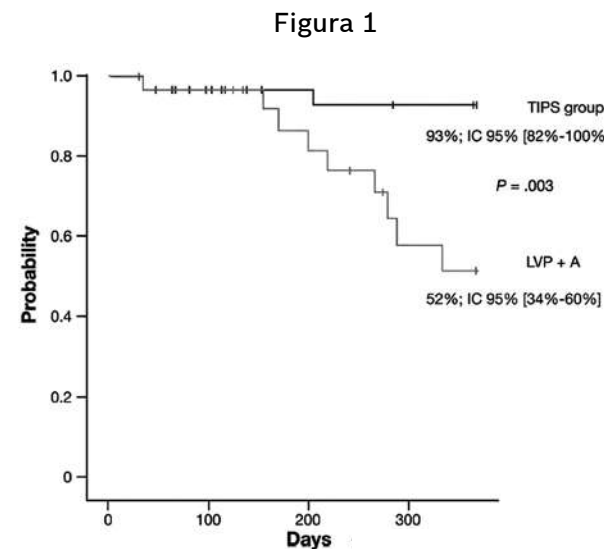
Los TIPS con stents cubiertos (TIPSc) han demostrado una permeabilidad de hasta el doble a un año en comparación con los no cubiertos, algunos estudios incluso reportan beneficio en la supervivencia a 2 años (24, 25).

Los stents no cubiertos presentan disminución del flujo por estenosis en hasta 80% de los casos (5), esto debe tomarse en cuenta en la interpretación de los resultados derivados de estudios donde se compara TIPS contra PEAV+alb, ya que éstos fueron realizados con stents no cubiertos, lo cual podría influir en los desenlaces, específicamente la supervivencia.

Las complicaciones a corto plazo de la colocación de TIPS han disminuido al adquirir mayor experiencia, las principales descritas son hemorragia, isquemia hepática, punción de vía biliar, vasos o estructuras e infección del stent (endotipsitis). Las complicaciones que se presentan cada vez con más frecuencia son las de largo plazo: oclusión del stent, anemia hemolítica y disfunción cardíaca, las cuales pueden disminuir con el uso de TIPSc.

En los ECA se reporta la disfunción del TIPS no cubierto en 41%. Por lo anterior, Bureau et al. (2017) realizaron un estudio prospectivo multicéntrico en Francia con 62 pacientes a los cuales se dividió en 2 grupos: 1) PEAV+alb (N=33) y 2) TIPSc (N=29) con un seguimiento por 1 año. En este estudio se encontró que los pacientes del grupo de TIPSc presentaron mayor supervivencia libre de trasplante al año

(93% vs. 52%,  $p=0.003$ ), menor necesidad de paracentesis con mejor control de la ascitis (32 vs. 320 PEAV), menos eventos de sangrado variceal (18% vs. 0%,  $p=0.01$ ) y sin diferencia en el desarrollo de EH (65% ambos grupos). Estos hallazgos podrían apoyar el uso del TIPSc como primera línea en el manejo de AR, especialmente en pacientes en espera de trasplante hepático (26).



Tomado de Bureau C, et al. Gastroenterology 2017

Un estudio en el que se compara desenlaces a largo plazo con TIPS no cubierto contra TIPSc reportó mayor disfunción en el TIPS no cubierto (74% vs. 24.1%,  $p<0.0001$ ), mayor supervivencia global y a 2 años en pacientes con TIPSc (69.5% vs. 85.9%,  $p<0.05$ ) y EH de 30% en ambos tipos de stent. Sin embargo, el estudio parece tener sesgo de selección en el que los pacientes con TIPSc tenían mejor función hepática y renal basal, así como menor presión portal y mayor excreción urinaria de sodio previo a la colocación del TIPSc (27). Estos resultados concuerdan con otros estudios en los que la colocación de TIPSc tuvo beneficio en la supervivencia en pacientes con hepatopatía menos avanzada (MELD <15 o MELD <18 con albúmina >3 mg/dl) (28, 29), esto traduce que la adecuada selección del paciente participa en el desenlace.

Aún faltan estudios prospectivos aleatorizados que comparen TIPSc contra no cubierto, pero hasta el momento, parece que el TIPSc es superior al no cubierto con mayor beneficio en los desenlaces principales.

### BOMBA AUTOMATIZADA DE BAJO FLUJO (ALFAPUMP®)

Es un dispositivo automatizado dependiente de batería que se implanta de forma subcutánea para el bombeo de un flujo bajo de ascitis desde la cavidad peritoneal hacia la vejiga, este dispositivo puede programarse para realizar el bombeo de ascitis en un tiempo y volumen controlados (generalmente 5 a 10 ml cada 5 a 10 min; total 500 a 2.5L al día) sin la necesidad de administración de albúmina y con su posterior eliminación mediante la diuresis. Sistema de fácil uso, sin embargo, de alto costo (hasta 22,000 euros) y no incide sobre la hipertensión portal, únicamente es un manejo sintomático (6, 30).

Este sistema se desarrolló principalmente pensando en aquellos pacientes que no son candidatos a manejo con TIPS por hepatopatía avanzada con complicaciones extrahepáticas y que no son candidatos a trasplante hepático.

En un estudio multicéntrico (9 centros, N = 40), no aleatorizado, se evaluó la eficacia y seguridad en el manejo de AR de alfapump contra PEAV (31). En éste se demostró una disminución de los requerimientos de paracentesis por mes e incluso hasta 40% de los pacientes no requirió más paracentesis en su seguimiento, pero sin diferencias en la supervivencia, hallazgos parecidos a un estudio más reciente de Adebayo et al (32). Como desventaja, la seguridad es moderada ya que existieron complicaciones (sepsis, falla renal, síndrome hepatorrenal, defunción, infección) que mejoraron durante el transcurso del estudio al adquirir más experiencia, sin embargo, faltan estudios comparativos contra el resto de las terapéuticas para determinar mejor su eficacia, seguridad e indicaciones.

### VAPTANOS

Antagonistas de los receptores de vasopresina V2 a nivel renal que aumentan el volumen urinario mediante la diuresis libre de solutos, se han usado en el manejo de hiponatremia y ascitis en combinación con diuréticos en pacientes con cirrosis, su principal limitante radica en costos, disponibilidad y que aún no se encuentran aprobados para este escenario clínico (6); incluso la FDA emitió una recomendación en 2013 para limitar el uso de tolvaptan en pacientes con hepatopatía por el riesgo de eventos adversos hepáticos graves (33).

El uso de vaptanes en AR aún no está bien documentado, hay algunos estudios que demuestran que hay mejoría de la ascitis (34-37), sin embargo,

en estudios a largo plazo fallaron en demostrar su eficacia en el manejo y recurrencia de la ascitis (38). En un estudio en el cual se compara tolvaptan+alb contra PEAV+alb en el manejo de AR se encontró que tolvaptan+alb mejoró el control de ascitis en conjunto con los diuréticos y redujo el requerimiento de PEAV y hospitalizaciones, sin embargo, no encontraron diferencias en supervivencia. Sin embargo, se debe tener cuidado en la interpretación, ya que la definición de AR empleada en este estudio no es la utilizada por guías (39), por lo que hasta el momento no existen datos que apoyen su uso rutinario.

## CONCLUSIONES

Por el momento, la terapéutica de primera línea recomendada por las guías internacionales para el manejo de AR es la realización de PEAV+alb de forma secuencial asociado a restricción dietética de sodio y uso de diuréticos a dosis máximas toleradas (si se conserva la natriuresis).

Sin embargo, en varios estudios se ha demostrado progresivamente que el uso de TIPS puede tener ventajas por la disminución de la presión portal, mejoría del estado de nutrición, mejoría de la mortalidad y supervivencia libre de TH (especialmente con TIPSc). Se deberá estar en espera de más evidencia y la valoración de ésta para poder establecer cambios en las recomendaciones actuales. Invariablemente, lo que nos enseñan los resultados de los múltiples estudios al momento es que un factor fundamental para poder tener un beneficio en el uso del TIPS es la adecuada selección del paciente, encontrando mayores beneficios en pacientes con hepatopatía menos avanzada.

Los estudios con el modelo de paracentesis contra TIPS deberían repetirse en el escenario de TIPSc para establecer si existe beneficio adicional en los desenlaces en comparación con el TIPS convencional. En cuanto al *Alfapump*®, aún faltan estudios controlados contra el resto de terapéuticas disponibles para poder establecer la eficacia, seguridad e indicación. En la actualidad, no existen recomendaciones para el uso de vaptanes, faltan más estudios con criterios de inclusión más estrictos para establecer su eficacia y seguridad.

## SÍNDROME HEPATORRENAL

El síndrome hepatorenal (SHR) es una complicación de la cirrosis avanzada, causante de una lesión renal aguda funcional derivada de la hipertensión portal, vasodilatación esplácnica y el deterioro del sistema circulatorio a nivel sistémico (40, 41).

La incidencia de lesión renal en el paciente con cirrosis descompensada es de hasta 20%, de los cuales 70% se atribuye a causas prerrenales (hemorragia, bajo gasto, hipovolemia secundaria a diuréticos) y 30% a causas intrarrenales (por ejemplo, glomerulonefritis asociada a virus de hepatitis A o B). Dentro del grupo de pacientes con lesión renal prerrenal, aproximadamente 70% presenta respuesta a manejo con expansión del volumen intravascular, sin embargo, el restante 30% no presenta respuesta, el cual comprende el grupo de pacientes con síndrome hepatorrenal.

Los desencadenantes más frecuentes del SHR se encuentran normalmente en más de 50% de los pacientes, siendo los más frecuentes las infecciones bacterianas (57%), hemorragia gastrointestinal (36%) y paracentesis terapéutica (7%) (42).

Para poder realizar el diagnóstico de SHR se deben excluir otras causas de lesión renal aguda. El Club Internacional de Ascitis estableció los criterios diagnósticos en 1996 (43), revisados en 2007 (44) y nuevamente en 2015 (45). Los criterios más actuales (2015, ICA-AKI) se basan en la definición de las guías KDIGO (AKI) para lesión renal aguda y lo superponen a la definición original de SHR (45).

Los criterios de lesión renal aguda / SHR (LRA-SHR) ICA-AKI incluyen los siguientes: diagnóstico de cirrosis y ascitis, diagnóstico de LRA de acuerdo con los criterios AKI, ausencia de respuesta después de 2 días consecutivos de suspensión de diuréticos y expansión del volumen plasmático con albúmina 1 g/kg (hasta una dosis máxima de 100 g/día), ausencia de choque, ausencia de uso actual o reciente de nefrotóxicos (AINEs, aminoglucósidos, contraste yodado, entre otros), ausencia de signos macroscópicos de lesión estructural renal (proteinuria >500 mg/día, microhematuria >50 eritrocitos/campo de alto poder, ultrasonido renal normal) (45).

Los criterios clásicos diferencian al SHR en tipo 1 y tipo 2. Se define al SHR tipo 1 como una LRA rápidamente progresiva, definida como la duplicación de la creatinina sérica inicial a un valor mayor a 2.5 mg/dL en menos de dos semanas, asociado a un peor pronóstico. El SHR tipo 2 fue inicialmente definido como una LRA moderada (creatinina sérica >1.5 mg/dL) que conlleva un curso estable o lentamente progresivo, usualmente asociado a ascitis refractaria, con una mejor sobrevida que el SHR tipo 1 (43).

## TRATAMIENTO DEL SHR

### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO Y GENERALIDADES

La terapia ideal para el tratamiento del SHR es la compensación de la función hepática (terapia anti-

viral efectiva en hepatitis B, recuperación en falla hepática aguda, abstinencia en hepatitis alcohólica, o trasplante hepático). Cuando la compensación de la función hepática no es posible, debe iniciarse terapia lo más pronto posible.

Dentro de las definiciones del ICA para respuestas terapéuticas, se ha definido respuesta completa como al retorno de la creatinina a un valor dentro de 0.3 mg/dL de la creatinina basal, y respuesta parcial a la regresión de al menos un estadio de AKI, con un descenso más modesto (sin alcanzar el valor de 0.3 mg/dL alrededor de la creatinina basal) (44).

Todas las terapias que se exponen a continuación contemplan la administración concomitante de albúmina para la expansión del volumen intravascular (a dosis variable, de acuerdo con los diferentes estudios). En la mayoría de los estudios se utilizó un tiempo promedio de tratamiento efectivo de 6-7 días, sin embargo, varios extendieron el manejo hasta 14 días.

Hasta este momento, el uso de terlipresina se considera el estándar de tratamiento en los países fuera de EEUU (por no estar comercializado en dicho país).

## TERLIPRESINA

La terlipresina es un análogo sintético de la vasopresina que actúa como un vasoconstrictor sistémico a través de los receptores vasculares V1 de vasopresina. En los pacientes con SHR, la actividad vasoconstrictora de la terlipresina, particularmente en el área esplácnica, incrementa el volumen intravascular efectivo y la presión arterial media, disminuye la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona y la hiperactividad del sistema nervioso simpático, mejorando el flujo sanguíneo renal (46).

La administración puede ser mediante bolo intravenosos (1-2 mg cada 4-6 horas) asociado a albúmina (1 g/kg al día, seguido de 25-50 g/día hasta suspender la terlipresina).

El efecto de los análogos de AVP en el paciente cirrótico con deterioro progresivo de función renal se demostró en el estudio de Lenz y colaboradores, donde la administración de ornipresina (análogo 8-ornitina-vasopresina) condicionó disminución de las resistencias vasculares periféricas, disminución de la resistencia vascular renal y aumento en el flujo sanguíneo renal (47).

Se ha comparado el uso de terlipresina contra placebo, documentando una mejoría en la función renal en 43.5% de pacientes del grupo de terlipresina

comparado con 8.7% de pacientes del grupo de placebo (p=.017) (48). Otro estudio demostró el descenso promedio de creatinina de 1.1 mg/dL en grupo de terlipresina al comparar con 0.6 mg/dL del grupo placebo (49).

Un análisis combinado de dos estudios (aleatorizados, fase 3) que incluyó 308 pacientes, documentó una diferencia promedio de la concentración de creatinina entre ambos grupos de -53 micromol/L (0.59 mg/dL) (p<0.0001) (50).

La evidencia más sólida de su efectividad se demostró en un estudio que comparó terlipresina contra midodrine/octreótide. La recuperación de la función renal se alcanzó en 70.4% de los pacientes con terlipresina mientras que sólo en 28.6% del grupo de midodrine/octreótide (p=0.01) (46).

En este momento, la terlipresina se considera el tratamiento de primera elección (debido a sus tasas de respuesta y que puede administrarse fuera de la terapia intensiva).

## NOREPINEFRINA (NE)

Es una catecolamina con efecto alfa adrenérgico predominante (escasa acción miocárdica), ampliamente disponible y con bajo costo, que se ha propuesto como tratamiento del síndrome hepatorrenal.

La norepinefrina (dosis variable de 0.5-3 mg/h) deberá indicarse con la meta de elevar la TAM al menos 10 mmHg en conjunto con albúmina 1 g/kg. El estudio original de Duvoux y colaboradores sobre uso de NE en SHR describió una respuesta de hasta 83% respecto de la creatinina basal de su estudio (51).

Dos meta análisis recientes evaluaron 4 estudios (total=154) comparando norepinefrina contra terlipresina en relación con la supervivencia a 30 días y la regresión del SHR, mostrando que no hay beneficio de una terapia contra la otra en estos objetivos (52, 53). El estudio de Mattos y colaboradores, de igual forma, evaluó costo-beneficio de cada tratamiento, considerando que el costo (monetario) al contemplar solamente el precio del medicamento favorecía el uso de norepinefrina, sin embargo, cuando se contemplan los costos relacionados con hospitalización (norepinefrina requiere terapia intensiva, terlipresina puede administrarse en áreas comunes de internamiento) el costo total asociado al uso de terlipresina era menor (52). Asimismo, el estudio de Antonio Paulo Nassar demostró que los eventos adversos eran menos frecuentes al utilizar norepinefrina (RR=0.36, 95%CI = 0.15-0.83) (53).

En este momento, la evidencia no apoya el uso de terlipresina sobre norepinefrina y ambas recomendaciones son igual de fuertes. Su uso deberá contemplarse de acuerdo con el área de hospitalización donde se encuentre el paciente y el costo asociado a los medicamentos.

VASOPRESINA (AVP)

Puede utilizarse vasopresina (iniciando con 0.01 UI/min) acompañada de albúmina en mismas dosis y deberá titularse con la misma meta de TAM mencionada para la norepinefrina.

La descripción de su uso proviene del estudio de Kiser y colaboradores, donde se comparó AVP, octreótide (OCT) o ambas terapias combinadas, los cuales observaron respuesta completa en 42% de pacientes del grupo de terapia combinada, 38% en el grupo de AVP y 0% en el grupo de OCT (54).

No hay estudios que comparen vasopresina con el resto de las terapias (norepinefrina o análogos de vasopresina), por lo que su uso en este momento no debe ser contemplado fuera de protocolos de investigación.

MIDODRINE/OCTREÓTIDO

Midodrine es un agonista selectivo alfa-1 adrenérgico que actúa como vasoconstrictor esplácnico; octreótide es un análogo de somatostatina que actúa como inhibidor de la liberación de vasodilatadores endógenos (produciendo vasoconstricción esplácnica); la terapia combinada demostró en estudios teóricos mejorar la hemodinámica renal y sistémica (55).

El midodrine se administra oral (dosis inicial de 7.5 mg e incrementando la dosis cada 8 horas hasta un máximo de 15 mg oral tres veces al día) y el octreótide como infusión continua (50 mcg/h) o subcutáneo (200 mcg 3 veces al día) y abúmina (1 g/kg al día, seguido de 25-50 g/día hasta suspender terapia).

En un estudio no aleatorizado prospectivo de 13 pacientes, 5 fueron tratados con midodrine (7.5 a 12.5 mg, 3 veces al día) y octreótide (100-200 mcg subcutáneos 3 veces al día), ambos titulados para elevar presión arterial media más de 15 mmHg, y 8 fueron tratados con dopamina (2-4 mcg/kg/min). Se documentó mejoría en la tasa de filtrado glomerular, presión arterial media y flujo plasmático renal en el grupo de midodrine/octreótide, sin cambios en el grupo de dopamina. Por otro lado, 7 de los 8 pacientes tratados con dopamina murieron en los primeros 12 días de tratamiento (56).

Esraillian y colaboradores, en un estudio publicado más recientemente, evaluaron de forma retrospectiva la administración de midodrine y octreótide. Evaluaron 81 pacientes (60 tratados y 21 controles), y demostraron una mortalidad de 43% en grupo de tratamiento contra 71% en grupo control (p<0.05), además, demostraron un descenso sostenido de la creatinina en 40% de pacientes con tratamiento contra 10% del grupo control (p<0.05) (57).

Cortocircuito intrahepático transyugular portosistémico (TIPS, transjugular portosystemic intrahepatic shunt). El uso de TIPS se ha descrito en el tratamiento de la ascitis refractaria, en este contexto se ha descrito disminución de creatinina a 6 meses y aumento de la tasa de filtrado glomerular.

El estudio de Wong y colaboradores incluyó a 14 pacientes con SHR tipo 1, los cuales fueron tratados inicialmente con midodrine/octreótide y albúmina. En total fueron 10 pacientes los respondedores a la terapia farmacológica, de éstos, 5 pacientes fueron elegidos para colocación de TIPS. A los 12 meses posteriores de la colocación del TIPS la tasa de filtrado glomerular y la excreción de sodio eran normales. No mencionan la tasa de efectos adversos asociados a la colocación de TIPS (58). Es importante destacar que la población que será sometida a TIPS debe ser seleccionada cuidadosamente (INR <2, bilirrubinas <5 mg/dL, score de Child-Pugh 11 o menor, ausencia de trombosis portal, ausencia de proceso infeccioso activo o en las últimas 2 semanas).

DIÁLISIS

Los pacientes con SRH y deterioro progresivo de la función renal son sometidos a terapia de sustitución de la función renal cuando se contempla la realización de trasplante hepático.

Debido a la inestabilidad hemodinámica que presentan estos pacientes, deben considerarse las modalidades de sustitución renal continua.

PREDICTORES DE RESPUESTA A TRATAMIENTOS

Los distintos estudios mencionados previamente han documentado factores predictores de respuesta a las terapias con vasopresores. Los factores que permanecen constantes a lo largo de los estudios son: el inicio temprano de la terapia (creatininas más bajas se asocian a mejor tasa de respuesta), puntajes de Child-Pugh más bajos, puntajes de MELD más bajos y presiones arteriales medias más altas (59).

PREVENCIÓN DEL SHR

En la actualidad, se han descrito distintos escenarios clínicos para prevención del SHR:

- Peritonitis bacteriana espontánea: uso de albúmina 1 g/kg en día 1 de antibiótico y 1.5 g/kg en día 3 de antibiótico 60
- Paracentesis de gran volumen (mayor a 5 litros): reposición de albúmina 6-8 g por litro de ascitis (5).
- Profilaxis primaria de PBE: norfloxacino 400 mg al día en pacientes con proteínas en líquido de ascitis <1.5 g/dL asociados a dos de los siguientes: Child-Pugh >9 puntos, bilirrubinas totales >3 mg/dL, creatinina >1.2 mg/dL, BUN >20 mg/dL, sodio <130 mEq/L (61).

CONCLUSIONES

El SHR es una entidad con varios blancos fisiopatológicos identificados, todos derivados de una enfermedad hepática grave, que requiere como tratamiento definitivo el trasplante hepático. Todas las terapias mencionadas previamente son meramente de sostén mientras se plantea la mejoría de la función hepática.

Diversos estudios han intentado demostrar beneficio de una terapia sobre otra, sin embargo, actualmente la recomendación más fuerte apoya el uso de norepinefrina o terlipresina. Hacen falta más estudios en poblaciones más grandes para poder encontrar diferencia entre estos dos tratamientos disponibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Tsao G. The Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of cirrhotic refractory ascites [abstract]. Gastroenterology & Hepatology 2006;3:380-389.
2. Annamalai A, Wisdom L, Herada M, et al. Management of refractory ascites in cirrhosis: Are we out of date? [abstract] World J Hepatol 2016;8(28):1182-1193.
3. Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. AASLD 2012.
4. Salerno F et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients [abstract]. Am J Gastroenterol 1993; 88:514-519.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010;53(3):397-417.
6. Pose E, Cardenas A. Translating our current understanding of Ascites Management into new therapies for patients with cirrhosis and fluid retention [abstract]. Dig Dis 2017;35:402-410.
7. Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial [abstract]. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. J Hepatol 1996;25:135-144.
8. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites [abstract]. N Engl J Med 2000;342:1701-1707.
9. Ginés P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis [abstract]. Gastroenterology 2002;123:1839-1847.
10. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites [abstract]. Gastroenterology 2003;124:634-641.
11. Salerno F, Merli M, Riggio O, et al Randomized controlled study of TIPS vs. paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites [abstract]. Hepatology 2004;40:629-635.
12. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, et al. Transyugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial [abstract]. J Gastroenterol 2011;46:78-85.



13. Salerno F, Cammá C, Enea M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data [abstract]. *Gastroenterology* 2007;133:825-834.
14. Albillos A, Bañares R, González M, et al. A meta-analysis of transyugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascities [abstract]. *Journal of Hepatology* 2005;43:990-996.
15. D'Amico G et al. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis [abstract]. *Gastroenterology* 2005;129:1282-1293.
16. Saab S et al. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 (Issue 3, Art. No CD004889).
17. Bai M, Qi XS, Yang ZP, et al. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis [abstract]. *World J Gastroenterol* 2014;20:2704-2714.
18. Deltenre P. Tranjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis [abstract]. *Liver Int* 2005;25:349-356.
19. Campbell MS, Brensing CM, Sanyal AJ, et al. Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy [abstract]. *Hepatology*. 2005;42:635-44.
20. Gerbes AL and Gulberg V. Benefit of TIPS for patients with refractory or recidivant ascites: serum bilirubin may make the difference [abstract]. *Hepatology* 2005;41:217.
21. Bureau C, Metivier S, D'Amico M, et al. Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS [abstract]. *J Hepatol*. 2011;54:901-7.
22. Vincenzo La Mura, Francesco Salerno. Therapy of the refractory ascites: Total paracentesis vs. TIPS [abstract]. *Gastroenterol Hepatol* 2015.
23. Allard JP, Chau J, Sandokji K, et al. Effects of ascites resolution after succesful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2442.
24. Bureau C, García-Pagan JC, Otal P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study [abstract]. *Gastroenterology* 2004;126:469-475.
25. Angermayr B, Cejna M, Koenig F, et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents [abstract]. *Hepatology* 2003;38:1043-1050.
26. Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transyugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152:157-163.
27. Tan HK, James PD, Sniderman KW, Wong F. Long-Term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion [abstract]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015;30:389-395.
28. Maleux G, Perez-Gutierrez NA, Evrard S, et al. Covered stents are better than uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients with refractory ascites: a retrospective cohort study [abstract]. *Acta Gastroenterol Bel* 2010;73(3):336-41.
29. Bercu ZL, Fischman AM, Kim E, et al. TIPS for refractory ascites: A 6-year single-center experience with expanded polytetrafluoroethylene-Covered stent grafts [abstract]. *AJR* 2015;204:654-661.
30. Stirnimann G, Banz V, Storni F, et al. Automated low-flow ascites pump for the treatment of cirrhotic patients with refractory ascites [abstract]. *Ther Adv Gastroenterol* 2017;10(2):283-292.
31. Bellot P, Welker MW, Soriano G, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: A multi-center safety and efficacy study [abstract]. *Journal of Hepatology* 2013;58:922-927.
32. Adebayo D, Bureau C, deRieu MC, et al. Alfapump system versus large volumen paracentesis in the treatment of refractory ascites; results from a multicenter randomised controlled study (RCT) [abstract]. *J Hepatol* 2016;64:GS18A.
33. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm350062.htm>
34. Wong F, Watson H, Gerbes A, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity [abstract]. *Gut*. 2012;61:108-16.
35. Dahl E, Gluud LL, Kimer N, Krag A. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatremia [abstract]. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:619-626.
36. Zhang X, Wang SZ, Zheng JF, et al. Clinical efficacy of tolvaptan for treatment of refractory ascites in liver cirrhosis patients [abstract]. *World J Gastroenterol* 2014;20(32):11400-11405.
37. Yan L, Xie F, Lu J, et al. The treatment of vasopressin V2-receptor antagonist in cirrhosis patients with ascites: a meta-analysis of randomized controlled trial [abstract]. *BMC Gastroenterology* 2015;15:65.
38. Wong F, Gines, P, Watson H, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis [abstract]. *J Hepatol* 2010;53:283-290.
39. Ohki T, Sato K, Yamada T, et al. Efficacy of tolvaptan in patients with refractory ascites in a clinical setting [abstract]. *World J Hepatol* 2015;7(12):1685-1693.
40. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis [abstract]. *N Engl J Med* 2009;361:1279.
41. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal síndrome [abstract]. *Lancet* 2003;362:1819.
42. Angeli P, and Morando, F. Optimal management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis [abstract]. *Hepatic Med Evid Res* 2010;2:87-98.
43. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis [abstract]. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164.
44. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis [abstract]. *Gut* 2007;56:1310.
45. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [abstract]. *J Hepatol*. 2015;62:968-974.
46. Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, et al. Effects of terli-pressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis [abstract]. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1791-1797.
47. Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor [abstract]. *Gastroenterology* 1991;101:1060.
48. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara G, et al. Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study [abstract]. *Gastroenterology* 2008;134:1352-1359.
49. Thomas D, Boyer, Arun J, Sanyal, Florence Wong, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1 [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150:1579-1589.
50. A. J. Sanyal, T. D. Boyer, R. T. Frederick, et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. placebo plus albumin in a pooled analysis of the OT-0401 and REVERSE randomised clinical studies [abstract]. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1390-1402.
51. Christophe Duvoux, David Zanditenas, Christophe He lzode, et al. Effects of Noradrenalin and Albumin in Patients With Type I Hepatorenal Syndrome: A Pilot Study [abstract]. *Hepatology* 2002;36:374-380.
52. Ângelo Z. de Mattos, Angelo A. de Mattos and Rodrigo A. Ribeiro. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation [abstract]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:345-351.
53. Antonio Paulo Nassar Junior, Alberto Queiroz Farias, Luiz Augusto Carneiro d' Albuquerque, et al. Terlipressin versus Norepinephrine in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta- Analysis [abstract]. *Plos One*. September 2014;9 (Issue 9).
54. Tyree H. Kiser, Douglas N. Fish, Marilee D. Obritsch, et al. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* (2005)20:1813-1820.
55. Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, et al. The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus midodrine on systemic hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2005;100:879.
56. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide [abstract]. *Hepatology* 1999;29:1690.

57. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, et al. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome [abstract]. Dig Dis Sci 2007;52:742.

58. Florence Wong, Lavinia Pantea, and Kenneth Sniderman. Midodrine, Octreotide, Albumin, and TIPS in Selected Patients With Cirrhosis and Type 1 Hepatorenal Syndrome [abstract]. Hepatology 2004;40:55–64.

59. Boyer T, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: Relationship of serum creatinine to hemodynamics [abstract]. Journal of Hepatology 2011;55j:315–321.

60. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials [abstract]. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:123.

61. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis [abstract]. Gastroenterology 2007;133:818.

## ¿Existen nuevas alternativas en el tratamiento médico de la obesidad?

Dr. Raúl Bernal Reyes

Sociedad Española de Beneficencia  
Pachuca, Hidalgo, México

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el mayor riesgo a la salud del ser humano es sin duda alguna la obesidad y sus comorbilidades; hasta el siglo pasado eran las enfermedades infecciosas las más recurrentes y responsables de la mayor morbi-mortalidad; sin embargo, en los últimos 40 años se ha observado un cambio drástico en el estilo de vida de la población mundial, este cambio se caracteriza ahora por el consumo excesivo de grasas saturadas y azúcares refinados y un sedentarismo extremo que desalienta la actividad física; el resultado de esta nociva combinación es que los índices de sobrepeso y obesidad alcanzan ya niveles de epidemia a nivel mundial.

Este aumento escandaloso de personas con sobrepeso y obesidad ha determinado que en la actualidad las principales causas de muerte de la población mundial están relacionadas precisamente con la obesidad; así se explica que entre las primeras 5 causas de muerte a nivel mundial, se encuentran además de la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular, las cuales con frecuencia concurren en un mismo paciente.

A nivel del aparato digestivo, también la obesidad ha provocado un impacto negativo; se le asocia claramente con Hígado Graso No Alcohólico, Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, Litiasis Vesicular, Pancreatitis Aguda de curso grave y neoplasias malignas como el adenocarcinoma de esófago, carcinoma gástrico, hepatocarcinoma, cáncer de páncreas y de colon. Desde hace varios años, muchos autores han documentado el hecho de que los síntomas gastrointestinales son claramente más frecuentes en personas con sobrepeso y obesidad, lo cual también ha sido corroborado en población mexicana (1).

De acuerdo con el último reporte de la ENSANUT en población mexicana (2), el sobrepeso tiene una

prevalencia en niños de 17.9% y en adultos de 39.2%, en tanto que las cifras para obesidad se establecieron en 15.3% en niños y 33.3% en adultos; estas cifras nos ubican ya en el primer lugar de obesidad infantil a nivel mundial (3) y en uno de los primeros lugares de sobrepeso y obesidad en adultos.

La magnitud del problema de la obesidad en México y el resto del mundo obliga a que prácticamente todos los trabajadores de la salud se comprometan cada vez más con la prevención y el manejo de esta enfermedad; es prioritario que los gobiernos y los sistemas de salud difundan la información necesaria para acotar en la medida de lo posible el preocupante aumento de casos tanto en niños como en adultos.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la obesidad no es de ninguna manera sencillo; su abordaje debe ser multidisciplinario y ante todo debe concientizarse al paciente de que en la mayoría de los casos se requiere de un cambio radical en su estilo de vida. El paciente debe ser orientado de manera adecuada para que logre corregir sus malos hábitos de alimentación, por un lado, y por otro, se debe promover la activación física de manera cotidiana y preferentemente bajo la estricta supervisión de un profesional.

El paciente debe saber que, en el mejor de los casos, cuando se logran buenos resultados éstos no son inmediatos ni definitivos; que la recurrencia es frecuente, particularmente si no se logra romper con los malos hábitos de alimentación o no se logra establecer la activación física necesaria; así entonces, la primer medida a implementar será el cambio de estilo de vida, para ello, la participación de nutriólogos e instructores de actividad física será determinante

mediante la implementación de dietas y rutinas de ejercicio; algunos casos se verán muy favorecidos con el apoyo de grupos de autoayuda o incluso con el manejo profesional de psicoterapeutas debido a que en algunos de ellos la adicción a la comida representa el problema de fondo y deberá manejarse precisamente de esa forma, como un problema de adicción.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Cuando con los cambios de estilo de vida no se ha logrado una reducción del peso que sea significativa o duradera, deberá considerarse entonces la utilización de medicamentos, además de las medidas ya antes mencionadas.

En 2013, algunas asociaciones de profesionistas tan prestigiadas como la American Heart Association, American College of Cardiology y la Obesity Society recomendaron en sus guías de manejo de sobrepeso y obesidad en adultos el tratamiento farmacológico, cuando los cambios en el estilo de vida no han ofrecido buenos resultados en personas con IMC >30, o bien, en aquellos con IMC de >27, pero que tienen comorbilidades importantes que ponen en riesgo su salud (4).

Un punto importante en el tratamiento de estos enfermos es que debido a la multipatología que suelen presentar, frecuentemente toman varios medicamentos de forma habitual y es necesario investigar antes de prescribir algún otro, cuáles son los que está tomando el paciente debido a que algunos fármacos pueden provocar aumento de peso como efecto secundario; al respecto, la lista es grande, por lo cual sólo mencionaremos algunos de los de uso más común:

- **Antidiabéticos:** insulina, sulfonilureas y tiazolidinedionas; una buena alternativa para los pacientes obesos con diabetes es el metformin o los agonistas GLP-1 que al contrario de los anteriores pueden incluso promover una pérdida de peso marginal.
- **Antihipertensivos:** bloqueadores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, entre estos últimos destacan el propranolol, atenolol, metoprolol y nadolol.
- **Antidepresivos:** litio, inhibidores de la MAO, ISRS (paroxetina), tricíclicos (amitriptilina, imipramina); en estos casos una buena alternativa que podría ayudar a inhibir el aumento y promover la pérdida peso es el bupropión.
- **Antiepilépticos:** carbamazepina, gabapentina y ácido valproico; la alternativa que puede contribuir a la pérdida de peso en estos casos es el topiramato.

- **Antihistamínicos:** todos los antihistamínicos de primera generación favorecen el aumento de peso; en estos casos la alternativa son antihistamínicos de segunda y tercera generación, los llamados antihistamínicos no sedantes serían una buena alternativa, un ejemplo sería la fexofenadina.
- **Esteroides:** corticoesteroides en general

La recomendación en términos generales es que en la medida de lo posible, estos fármacos que promueven el aumento de peso puedan ser reemplazados por otros que, o bien no tengan efecto sobre el aumento de peso del paciente, o preferentemente se utilicen aquellos que favorezcan la reducción de peso.

Para decidir el tipo de tratamiento médico que se le recomendará a un paciente en particular, es necesario advertirle antes de iniciar que la farmacoterapia es sólo una parte del tratamiento, que con ella la reducción de peso puede alcanzar hasta 10% en promedio; pero que ésta puede ser mayor si se combina con otras medidas como los cambios en su estilo de vida, el apoyo nutricional, la activación física y como ya fue mencionado, en algunos casos la psicoterapia de apoyo; por último, el paciente debe saber que el tratamiento será prolongado, por lo que los efectos favorables no serán inmediatos.

## FENTERMINA

La fentermina es un anorexigénico del tipo de los agonistas adrenérgicos que favorece la pérdida de peso mediante la activación del sistema nervioso simpático para inducir por un lado la reducción del apetito y por otro un aumento del consumo calórico, aun en reposo (5, 6); a pesar de que fue aprobada por FDA desde 1959 con la recomendación de que no debe ser utilizado por periodos mayores de 3 meses debido a que no hay estudios de seguridad por periodos mayores, lo cierto es que en la mayoría de los casos se utiliza por periodos más prolongados; pertenece al grupo IV de sustancias controladas de la FDA (con bajo potencial de adicción).

Los mejores candidatos al uso de la fentermina son aquellos pacientes en quienes la adicción a las comidas es un problema y requieren apoyo para reducir el apetito; algunos efectos secundarios como aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial obligan a un uso muy cuidadoso, no se recomienda en personas de edad avanzada con problemas de hipertensión arterial o cardiopatía isquémica, y puede exacerbar el insomnio y la ansiedad en pacientes susceptibles.

En un estudio controlada a 28 semanas, la fentermina a dosis de 15 mg logró una reducción promedio de 6 kg de peso vs. 1.5 kg del placebo; 46% de los pacientes que tomaron fentermina logró una pérdida de >5% del peso y 20% hasta de >10%; en tanto que con placebo se lograron los mismos índices de reducción en 15.5% y 6.8%, respectivamente (7).

## ORLISTAT

Este medicamento fue aprobado por la FDA desde 1999, desde entonces su uso se ha popularizado y es de venta libre; su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la lipasa pancreática, lo que provoca una menor absorción de grasas a nivel intestinal, lo cual puede llegar a ser de hasta 30% (8).

En un estudio a 4 años se logró una reducción promedio de 5.8 kg en los casos vs. 3 kg en el grupo placebo; 52% de los pacientes tratados con orlistat redujo su peso >5% y 26% redujo >10% de su peso corporal inicial (9).

Orlistat tiene importantes efectos secundarios debidos a su mecanismo de acción y siempre deben ser considerados: urgencia para evacuar, esteatorrea e incontinencia fecal se cuentan entre los más importantes; es por eso que se recomienda una dieta con bajo aporte de grasas, dieta alta en fibra y además deben administrarse suplementos de vitaminas liposolubles, las cuales, por obvias razones, no pueden absorberse en forma normal.

## FENTERMINA MÁS TOPIRAMATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Esta combinación fue aprobada más recientemente por la FDA para el tratamiento de la obesidad (2012). El topiramato ha sido usado desde hace tiempo como antiepiléptico y antimigrañoso, y se ha observado que es capaz de inhibir el apetito por razones no explicadas del todo; así entonces, se supone que esta combinación es capaz de inhibir el apetito por diferentes mecanismos que potencian su efectividad; existen varias formulaciones a diferentes concentraciones; en un estudio a 108 semanas se observó con la formulación de 7.5/46 mg una reducción de peso de 9.3% y con la preparación de 15/92 mg hasta de 10.5% vs. 1.8% en aquellos que recibieron placebo; entre sus principales efectos secundarios se reportan mareos, boca seca, disgeusia y parestesias.

La mejor indicación de esta combinación son los pacientes obesos que tienen gran compulsión por los alimentos; siempre y cuando no tengan problemas cardiovasculares, esta combinación también

puede ser de utilidad en aquellos pacientes que han ganado peso a consecuencia del uso prolongado de fármacos antidepresivos del tipo de ISRS.

## LORCASERIN

Lorcaserin es un agonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>2c</sub> también de reciente aprobación por la FDA para el tratamiento de la obesidad (2012) y que se espera que próximamente esté a la venta en México; tiene un buen efecto anorexigénico sin los efectos cardiovascular de otros medicamentos similares (10).

En un estudio a un año de seguimiento, se observó reducción de peso de 5.8% vs. 2.1% en el grupo placebo; 47% de quienes recibieron lorcaserin perdió >5% de su peso vs. apenas 20% de quienes recibieron placebo (11).

Los mejores candidatos al uso de lorcaserin son aquellos pacientes obesos con diabetes y que no consiguen una saciedad apropiada; entre sus principales efectos secundarios se encuentran los mareos, cefalea, fatiga, náusea y constipación; por lo pronto y en tanto se obtienen los resultados de un estudio de seguimiento a 5 años que está por concluir, se recomienda su uso con precaución en pacientes con valvulopatías cardíacas conocidas.

## LIRAGLUTIDE

Éste es uno de los fármacos más recientemente aprobados por la FDA para el tratamiento de la obesidad (2014), se trata de un agonista del receptor GLP-1 que ya se utilizaba en el tratamiento de algunos pacientes con diabetes; tiene la peculiaridad de que además de reducir el apetito, retrasa el vaciamiento gástrico e induce un tiempo prolongado la sensación de saciedad, todo lo cual favorece la menor ingesta calórica.

Los primeros estudios de liraglutide en obesidad han mostrado en un seguimiento de 56 semanas una reducción de peso de 8% en el grupo control vs. 2.6% en el grupo placebo (12).

Los mejores candidatos al manejo con liraglutide son los obesos con saciedad incompleta o con diabetes, prediabetes o intolerancia a la glucosa; con liraglutide se han reportado varios efectos secundarios a nivel digestivo tales como náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea y dispepsia; a nivel cardiovascular puede aumentar la frecuencia cardíaca; y un inconveniente a considerar es que su administración debe ser diaria por vía subcutánea, lo cual puede dificultar la aceptación por parte del paciente.



CONCLUSIONES

La obesidad y el sobrepeso son en la actualidad la mayor amenaza para la salud de la población mundial; los cambios que la modernidad ha provocado en los hábitos de alimentación y un anhelo de confort que cada vez promueve más el sedentarismo son los responsables de esta epidemia mundial que se acompaña de otras múltiples patologías sistémicas, las cuales, por cierto, son ya las responsables del mayor número de muertes a nivel mundial.

Si bien es cierto que las medidas más importantes deben ser implementadas a nivel de la prevención, incentivado el cambio de los malos hábitos de alimentación y estimulando una mayor actividad física en la población mundial, también es cierto que una gran cantidad de personas con sobrepeso y obesidad requieren de atención inmediata.

Por la complejidad de su fisiopatología, el tratamiento de la obesidad debe llevarse a cabo mediante un abordaje multidisciplinario en el cual no sólo el médico, sino también el nutriólogo, la trabajadora social, el psicoterapeuta y el instructor físico deben participar en un primer plano de atención; estos profesionistas deben ser apoyados por las autoridades sanitarias, maestros y padres de familia para inducir a la brevedad el cambio de hábitos nocivos, particularmente en los niños.

Respecto del tratamiento médico, ninguna de las opciones disponibles hoy en día debe ser considerada sin un adecuado programa de dieta y activación física en la medida en que cada paciente y sus condiciones lo permitan.

Otra consideración importante antes de cualquier prescripción es la búsqueda intencionada en el historial clínico del paciente del uso de otros fármacos que pudieran contribuir al aumento de peso en él; de ser éstos positivos deberán ser eliminados o reemplazarlos por otros de efecto farmacológico similar, pero sin tales efectos indeseables.

A la fecha, siguen vigentes algunos medicamentos que aunque con algunos pros y contras, han sido utilizados ya desde hace varios años, como fentermina y orlistat.

En la actualidad, se han agregado otros medicamentos que aunque inicialmente fueron empleados para otros fines, su uso común permitió observar que podrían ofrecer efectos benéficos para los pacientes obesos y con sobrepeso, particularmente en su efecto de inhibición del apetito. Un ejemplo de estos fármacos son el topiramato y liraglutide; la disponibilidad de todos los medicamentos antes mencionados está vigente en nuestro país, sin embargo, en cuanto al lorcasetin, el cual parece ser un fármaco muy prometedor y de reciente aprobación por la FDA, aún no está disponible en México y se espera que pronto esté a la venta en nuestro país.

En resumen, y respondiendo a la pregunta original de este texto, sí, existen medicamentos para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso de uso ampliamente difundido desde hace varios años; y también disponemos de nuevos fármacos de reciente incorporación al arsenal médico que son muy prometedores respecto de su efecto.

En términos generales, los resultados de los medicamentos muestran una reducción en promedio de un poco más de 10% del peso corporal en los mejores casos.

De vital importancia es que el médico informe al paciente antes de iniciar cualquier tratamiento sobre cuáles son las expectativas; el paciente debe estar informado de que dichos resultados serán de corta duración a menos de que modifique radicalmente sus malos hábitos de alimentación y aumente su actividad física.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernal-Reyes R, Monzalvo López A, Bernal-Serrano M. Prevalencia de síntomas gastrointestinales en personas con sobrepeso y obesidad: un estudio epidemiológico en población mexicana. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013 Jan-Mar;78(1):28-34.
2. Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. [Presentación] Instituto Nacional de Salud Pública. 14 de diciembre 2016. [www.ensanut.insp.mx](http://www.ensanut.insp.mx)
3. Hernández-Cordero S, Cuevas-Nasu L, Morán-Ruán MC, Méndez-Gómez Humarán, Ávila-Arcos MA, Rivera-Dommarco JA. *Nutr Diabetes*. 2017 Mar 13;7(3):e247. Overweight and obesity in Mexican children and adolescents during the last 25 years.
4. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2985–3023.
5. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001;39:32–41.
6. Kaplan LM. Pharmacologic therapies for obesity. *Gastroenterol Clin N Am* 2005;39:69–79.
7. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, et al. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:2163–2171.
8. Xenical [package insert]. San Francisco, CA: Genentech USA, Inc, 2016. Available at: [http://www.gene.com/download/pdf/xenical\\_prescribing.pdf](http://www.gene.com/download/pdf/xenical_prescribing.pdf).
9. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–161.
10. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245–256.
11. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3067–3077.
12. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–1451.

## Los métodos endoscópicos son de utilidad en el tratamiento de la obesidad

Dr. Eduardo Prado Orozco

Presidente Asociación Mexicana de Cirugía del Aparato Digestivo, A. C.  
Ciudad de México, México

### INTRODUCCIÓN

La obesidad es definida por la Organización Mundial de la Salud como “una condición de acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo, que puede afectar la salud” (1). La obesidad es una enfermedad compleja, multifactorial, que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. La obesidad limita considerablemente la calidad de vida de quien la padece, y las comorbilidades son frecuentes y severas. Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EEUU definen obesidad como aquella con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30 kg/m2, y obesidad mórbida como aquella con un IMC igual o mayor a 40 kg/m2, con o sin morbilidades. El tratamiento hasta hace algunos años incluía modificaciones en el estilo de vida (ejercicio, dietas), terapias farmacológicas y tratamiento quirúrgico. Está comprobado que la cirugía bariátrica produce una pérdida de peso mucho mayor y duradera que la conseguida con los mejores tratamientos no quirúrgicos (2). Esto mejora considerablemente la calidad de vida de los pacientes y además se ha visto que se llega a controlar e incluso a resolver en algunos casos comorbilidades como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.

En 1991, los NIH determinan que el IMC es la base para realizar tratamiento quirúrgico de la obesidad severa y refiere que los candidatos son aquellos con IMC superior a 40 kg/m2 con o sin comorbilidades, o aquellos con IMC entre 35 y 40 kg/m2 con comorbilidades que limiten la calidad de vida (2). El tratamiento de esta condición médica debe ser llevado a cabo por equipos multidisciplinarios con acceso a tratamiento médico, endoscópico, quirúrgico, psiquiátrico y nutricional. En México, existe un grave problema epidemiológico asociado a la obesidad. De 1980 a la fecha, la prevalencia de obesidad se ha

triplicado. Con base en datos del Instituto Nacional de Salud Pública para la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006, 39.5% de los adultos tenía sobrepeso, y otro 31.7% adicional tenía obesidad (3). Como ya se mencionó, desde hace algunas décadas se llegó a la conclusión de que el tratamiento quirúrgico era el que mejores resultados daba cuando se cumplen los requisitos ya establecidos. Las cirugías bariátricas más comunes son la derivación gastrointestinal con Y-Roux larga (By pass gástrico), la colocación de bandas gástricas ajustables (cada vez en menor cantidad e incluso ya prohibidas en algunos países), y la manga gástrica, que conllevan pérdidas de exceso de peso de 62-74%, 33-34% y 51-70%, respectivamente. Sin embargo, la cirugía bariátrica es costosa, y como se lleva a cabo en pacientes de alto riesgo quirúrgico, presenta cifras no despreciables de morbilidad (10 a 17%) y mortalidad. El tratamiento quirúrgico de estos pacientes es muy costoso (y no es cubierto por la mayoría de las compañías de seguros ni en EEUU ni en México), y el número de pacientes es muy superior al número de procedimientos que se pueden realizar. En EEUU se calcula al 2017 que sólo uno de cada 400 pacientes con obesidad grado III será llevado a cirugía. Esto ha hecho que las alternativas endoscópicas sean vistas como una opción viable para la atención de este tipo de pacientes. En 2011, la Asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) y la Sociedad de Cirugía Metabólica y Cirugía Bariátrica (ASMBS) publicaron en forma conjunta un artículo de opinión (White paper) con la intención de proveer una vía de acceso ordenada a las terapias endoscópicas bariátricas al campo clínico, así como ir incorporando las innovaciones endoscópicas en este campo con seguridad y eficacia (4).

El tratamiento endoscópico de la obesidad (TEO) emerge como una alternativa más efectiva que las modificaciones en el estilo de vida y la terapia farmacológica (solos o combinados) y como una alternativa viable a los tratamientos quirúrgicos, fijándose como meta ser efectivos, más sencillos y fáciles de llevar a cabo, pero con menos costos y menor morbilidad y mortalidad asociada (5). El TEO ofrecerá además la ventaja, en algunas ocasiones, de ser reversible, de que se puede repetir en varias ocasiones y que es costo/efecto adecuado (6). El TEO siempre deberá considerarse sólo si es asociado a cambios en el estilo de vida, y como parte de un programa integral de manejo llevado a cabo por un equipo multidisciplinario.

El tratamiento endoscópico de la obesidad se deberá considerar cuando:

- Exista incapacidad de para perder peso, o para mantener la pérdida de peso inicialmente alcanzada.
- Existan los criterios de IMC y comorbilidades como en aquellos que son candidatos a tratamiento quirúrgico.
- Pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico, pero con grandes excesos de peso y riesgos quirúrgicos muy altos (como terapia puente).

#### EVALUACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

En condiciones ideales, primero se debería intentar que el paciente bajara de peso (y no recuperara ese peso) con cambios en la alimentación instruidos, registrados y con seguimiento por un especialista en nutrición, aumento en la actividad física y cambios de conducta. Si lo anterior no resulta, entonces se considera candidato a una intervención endoscópica o quirúrgica. El paciente deberá estar enterado, entender y aceptar que una vez que se realice el tratamiento endoscópico deberá persistir y ser constante en las medidas de salud que se le indiquen en cuanto a dieta, ejercicio y hábitos sanos. Una vez que se considera candidato al procedimiento, se debe realizar una historia clínica completa que incluya intentos previos de pérdida de peso, cómo fueron y qué resultados se obtuvieron, examen físico completo, búsqueda de enfermedades asociadas a obesidad (diabetes, hipertensión arterial), y evaluación del grado de compromiso para adquirir y mantener cambios en el estilo de vida. Se debe hacer una historia nutricional donde se asiente la forma de comer del paciente, patrones de alimentación y que se aproveche

para instruirlo en la dieta que llevará después del procedimiento. Pacientes con historia de abuso de sustancias prohibidas, desórdenes específicos de alimentación por DSM 4 o 5, o enfermedades mentales deberán ser evaluados por psiquiatría o psicología (o ambas).

Se deberá obtener además los exámenes de laboratorio propios de cualquier evaluación preoperatoria, incluyendo además perfil de lípidos, dinámica de hierro y los que sugiera la evaluación nutricional. Otras evaluaciones como evaluación cardiopulmonar, endocrinológica, estudios de sueño o respiración se deberán considerar si la situación clínica lo sugiere y para disminuir el riesgo del procedimiento endoscópico.

#### EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DESPUES DEL TEO

Posterior a la implantación de cualquier dispositivo para TEO, durante su permanencia y posterior a su extracción (si aplica), es extremadamente importante que el paciente continúe en un estrecho seguimiento por el endoscopista, el especialista en nutrición y en general por todo el grupo involucrado para asegurar que el paciente lleva a cabo las recomendaciones de alimentación, actividad física y cambios en el estilo de vida. Reafirmar estas conductas y tratar de sentar las bases para que una vez que se retire el dispositivo, el paciente no vuelva a ganar peso. También se deberán buscar signos de complicaciones asociadas al dispositivo, al estado general del paciente o los cambios nutricionales. Si detecta cualquier complicación, deberá ser tratada como corresponda.

#### EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LA OBESIDAD

Los procedimientos para TEO disponibles en la actualidad pueden ser divididos entre aquellos que se realizan en o sobre el estómago, y aquellos dirigidos a actuar en el intestino delgado. Los procedimientos dirigidos al estómago son los balones intragástricos, otros dispositivos destinados a ocupar espacio, la terapia de aspiración (o drenaje), y la gastroplastía y otros métodos que incluyen sutura intragástrica. Actuando en el intestino tenemos a la derivación con funda de teflón, el remodelamiento de la superficie duodenal y las anastomosis con prótesis para crear cortocircuitos malabostivos similares al by pass gástrico. Varios de estos procedimientos aún se encuentran en fase de desarrollo y perfeccionamiento, y a

la fecha, sólo los siguientes están aprobados por la FDA para su uso en pacientes: balón Orbera, balón ReShape, sistema de balón Obalon, sistema de aspiración gástrica y la gastroplastía con endoscopio con el sistema Apollo. Vale la pena mencionar que ninguno de estos procedimientos es cubierto por las compañías de seguros en EEUU. Como ya se mencionó, el TEO surge como alternativa e intenta situarse en cuanto a efectividad, por arriba de los cambios de alimentación, estilo de vida y actividad física y por debajo de la cirugía, ofreciendo las ventajas ya descritas sobre ésta (costos, reversibilidad, menor riesgo, entre otras).

#### BALONES INTRAGÁSTRICOS

Los balones tienen un principio muy simple. Al ocupar una buena parte de la cámara gástrica, producen saciedad temprana. La idea es que mientras se mantienen colocados (generalmente 6 meses), el paciente sea instruido y cambie su forma de alimentarse, comiendo porciones más pequeñas y de alimentos más sanos. Previo a la colocación, durante su estancia y una vez retirados, el paciente debe permanecer en un programa con la idea de tener apoyo nutricional, de ejercicio físico y asesoría en cambios en su estilo de vida. Sus principales ventajas son el costo (comparado con el de la cirugía), la reversibilidad, el que se pueden colocar varias veces en el tiempo, y que su colocación tiene una menor morbilidad y mortalidad que la de los procedimientos quirúrgicos. Infortunadamente, la recuperación del peso perdido es muy frecuente. El balón Garren-Edwards fue el primero en utilizarse en EEUU en 1985. Los efectos adversos eran frecuentes e incluían migración del balón, necesidad de retiro quirúrgico de éste y otros. Varios estudios comparando este balón con sujetos en grupos controles fallaron en demostrar su eficacia, por lo que fue retirado del mercado (7).

#### BALON ORBERA (APOLLO ENDOSURGERY)

Éste es el balón más utilizado en el mundo hasta la actualidad. Es un balón esférico, elástico, hecho de silicón (figura 1), y se llena con 500 a 700 mL de líquido teñido con algún colorante (generalmente azul de metileno) para que, si llega a perforarse, el paciente lo note y acuda para su retiro. También se puede llenar con aire, pero aunque esto disminuye las molestias asociadas posterior a su colocación, no se recomienda porque disminuye su efectividad y no es posible determinar si se desinfla antes de tiempo. Se utiliza en individuos con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. Se implanta

y se retira endoscópicamente. Se recomienda que el balón permanezca colocado por un máximo de 6 meses. Después de colocado, generalmente el paciente tiene náusea, vómito y dolor abdominal en las primeras horas, por lo que requiere medicamentos para estas molestias, que en las primeras 72 horas pueden ser muy intensas. En este periodo se debe tener cuidado en mantener la hidratación del paciente. Al final de este breve periodo de adaptación, las molestias son mínimas o no existen. Aunque pueden presentarse otros efectos adversos como dispepsia, eructos, gastritis, esofagitis, úlcera gástrica, entre los más comunes. La migración del balón puede llegar a 1.4%. La perforación gástrica es un fenómeno muy poco frecuente, pero grave, se ve en menos de 1%. En cuanto a sus resultados, recientemente se revisaron en un meta análisis que incluyó 17 estudios y 1,638 pacientes. El porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) a 12 meses fue de 25.44% (CI 95%, 21.47-29.4). Cuando se comparó a los pacientes con Orbera contra un grupo control, el %EPP fue de 26% mejor en aquellos con el balón (CI 95% 15.6-38.2) (6). En general, la pérdida estimada de peso anda alrededor de 17 kg. En una reciente revisión se menciona que el balón Orbera, más ejercicio y dieta, hizo que los pacientes perdieran 14.4 kg, contra 5.1 kilos en aquellos con sólo dieta y ejercicio. Así, 80% del peso que se pierde, se pierde en los primeros 3 meses. El porcentaje de peso perdido que se mantiene a 12 meses del retiro del balón es del orden de 50% (7). Se ha visto que estas cifras de disminución de peso son suficientes para tener un impacto y disminuir el efecto de las comorbilidades asociadas a la obesidad incluyendo el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y la esteatosis hepática. El retiro anticipado del balón es de aproximadamente 7%. Una vez que se ha retirado, si se planea llevar al paciente a tratamiento quirúrgico (terapia puente), se recomienda un periodo de por lo menos un mes para que la mucosa gástrica se recupere y sea de grosor normal. Si se planea colocar un nuevo balón Orbera, también se recomienda un mes sin balón. Cuando se coloca un 2º balón, la pérdida de peso es de aproximadamente otros 12 kilogramos.

#### BALÓN RESHAPE DUO (RESHAPE MEDICAL)

Éste es un dispositivo de balón doble, esféricos, elásticos, de silicón, con ambos balones sujetos entre sí por un tubo flexible. Cada balón se infla y desinfla en forma independiente. Cada balón se llena con 375 a 450 mL de solución con azul de metileno. Se



coloca y se retira endoscópicamente y también se recomienda que permanezcan colocados un máximo de 6 meses. La configuración de los balones (según el fabricante) mejora la tolerancia, disminuye los efectos adversos y aumenta su efectividad. Aunque los resultados publicados son similares en cuanto a efectividad comparado con otros balones disponibles.

### BALÓN OBALON (OBALON THERAPEUTICS)

Se trata de un sistema donde en un periodo corto se ingieren 3 balones (0, 1 mes y al 2º mes), cada uno con capacidad de 250 mL, que vienen en forma de una cápsula que se ingiere, y una vez en el estómago se inflan con una combinación de nitrógeno. Se utilizan en individuos con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. Se retiran a los 6 meses con endoscopia. Una de sus principales ventajas radica en que no se requiere de un estudio endoscópico para su colocación.

### OTROS BALONES

Existen actualmente otros balones que intentan ofrecer algunas ventajas como el balón Heliosphere Bag (Helioscope Medical Impants) que es un balón que se llena con 550 mL de aire y que supuestamente produce menos molestias. El Spatz Adjustable Gastric Balón (Spatz FGIA) que es un balón de silicón unido a un catéter por donde se puede llenar o vaciar con hasta 800 mL, y que como es ajustable, puede permanecer colocado por hasta 12 meses. Se han reportado con este balón %EPP de alrededor de 55%, con pérdida de peso total de alrededor de 14 kg. El balón Eclipse (Allurion Thecnologies), que aún está bajo revisión por la FDA, es un balón que se ingiere y en un aproximado de 4 meses se degrada, desinfla y pasa en forma espontánea evitando la necesidad de endoscopia en su colocación y en su retiro. Con este balón se ha encontrado un %EPP de 37.2% y una pérdida de peso de alrededor de 10 kilogramos.

### TERAPIA DE ASPIRACIÓN

La terapia de aspiración es una nueva forma de TEO que permite al paciente deshacerse de una parte de la comida ingerida, mediante la utilización de un tubo de gastrostomía modificado, que se coloca endoscópicamente en forma similar a la gastrostomía endoscópica. El tubo es hecho de silicón y dos semanas después de su colocación, se recorta la porción externa dejando un solo un botón (puerto) sobre la

piel. Este puerto tiene una válvula a la que una vez que el paciente ha terminado de comer, se le ajusta un dispositivo que incluye un reservorio de agua y un sistema operado por baterías, que aspira parte del contenido gástrico. Luego infunde al estómago el agua del reservorio, y ayuda a aspirar aún más su contenido (Aspire Assist Device by Aspire Bariatrics). El procedimiento se realiza después de 20 minutos de consumida la comida y toma alrededor de 10 minutos. Se calcula que típicamente se remueve un tercio de la comida ingerida. Con este sistema se ha reportado hasta 32% de %EPP a 52 semanas. El sistema no se debe utilizar como medida única y el paciente debe estar en un programa de asesoría dietética, de actividad física y de cambios en el estilo de vida (8).

### GASTROPLASTÍA (MANGA) ENDOSCÓPICA (GE)

La GE es una técnica transoral de sutura intragástrica que tiene como finalidad disminuir la capacidad gástrica, reduciendo el volumen del estómago mediante la creación de una manga gástrica similar, pero no idéntica a la realizada con cirugía. Esto se consigue colocando una serie de suturas que toman el espesor completo de la pared gástrica y que van desde el antro y hasta la unión gastroesofágica. Las suturas se colocan utilizando un sistema de sutura que se coloca sobre el endoscopio (Overstich Apollo Endosurgery). Las suturas se colocan ayudados por un dispositivo con forma de resorte (Helix device) que toma la mucosa y la pared gástrica y la retrae para que se coloque la sutura. Se requiere un endoscopio de doble canal para esta técnica. Con esta técnica se han reportado pérdidas de %EPP de 30 a 40% a 6 meses, y pérdidas de peso total de hasta más de 20 kilos a 12-18 meses (9).

### MÉTODOS QUE ACTÚAN SOBRE EL INTESTINO DERIVACIÓN CON FUNDA DE TEFLÓN

Estos dispositivos son fundas de teflón largas e impermeables. La Endobarrier (GI dynamics) se libera en el bulbo duodenal donde se fija gracias a una corona expandible de nitinol (figura 2). Tiene 65 cm de longitud y crea una barrera que impide que el alimento entre en contacto con la primera porción del intestino. Esto actúa de varias maneras. Se reduce la superficie de absorción, se impide que el alimento se combine con las sales biliares y jugo pancreático (hasta el yeyuno medio) y se cambia la respuesta hormonal disminuyendo la absorción aún más. Este

dispositivo generalmente se deja colocado por un periodo de 12 meses. El %EPP va de 12 a 22% en 12 semanas, y llega hasta 47% en 52 semanas. Cuando se revisan estudios contra controles, el Endobarrier tiene un %EPP de 9% (12 semanas) y hasta 17% (24 semanas) arriba de los controles. La incidencia de retiro temprano o antes de lo deseado llega hasta 18%, y a se han reportado algunas complicaciones graves, como perforación esofágica (al momento del retiro), abscesos hepáticos y colangitis (10). Al igual que otros dispositivos para el TEO, se debe ingresar al paciente a un programa multidisciplinario en donde tenga consejo y soporte nutricional, terapia física y ayuda para conseguir cambios sostenidos en su estilo de vida.

Existe otro dispositivo que se libera justo arriba de la unión esofagogástrica (Gastroduodenojejunal bypass sleeve by Valen Tx), que mide 120 cm y traslada el alimento desde el esófago y hasta el yeyuno medio. Este dispositivo intenta tener la misma función que la derivación gástrica tipo By pass. Por el momento, se coloca con una combinación de endoscopia y cirugía laparoscópica, pero ya hay un dispositivo que sólo requiere colocación endoscópica en fase de prueba.

### OTROS MÉTODOS QUE ACTÚAN SOBRE EL INTESTINO

Actualmente, existe un dispositivo que mediante el uso de ablación por radiofrecuencia, previa elevación de la mucosa mediante inyección de soluciones sobre la submucosa, tiene como meta cambiar la superficie mucosa del duodeno (Duodenal mucosal resurfacing by Fractil laboratories). La meta de este método es modificar la respuesta hormonal que se produce cuando el alimento entra en contacto con la mucosa duodenal. Al cambiar dicha respuesta, se induce cierto grado de mala absorción y se consigue disminuir de peso. Además, se crea cierto engrosamiento con la disminución consiguiente de la luz duodenal, produciendo a su vez retraso en el vaciamiento gástrico y saciedad más temprana. Los cambios hormonales sobre incretina y otros hacen que este procedimiento hipotéticamente mejore el control de pacientes con diabetes tipo 2, incluso en aquellos que no tienen sobrepeso. Su eficacia aún está por determinarse.

Otro método en desarrollo son las anastomosis formadas por compresión, sin cirugía, mediante magnetos autoensamblados, colocados por endoscopia. Mediante este método, se colocan dos anillos de magnetos, uno en el estómago, y el otro en el segmento

de intestino a anastomosar. Por las cargas de los magnetos, ambos anillos se fijan fuertemente y se establece una zona de isquemia entre ellos, que finalmente termina por producir una fístula o anastomosis gastroduodenal, o gastroyeyunal con el efecto de mala absorción resultante por el territorio intestinal que no entra en contacto con el alimento, los cambios hormonales por no pasar por el duodeno, y el que el alimento y las sales biliares y jugos pancreáticos entren en contacto hasta el yeyuno medio. El método aún se encuentra en evaluación.

### RESULTADO DEL TEO SOBRE LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A OBESIDAD

La obesidad está asociada a un gran número de enfermedades. Se ha reportado que con el balón Orbera el síndrome metabólico baja de 35% a 11.6% en 18 meses. La incidencia de diabetes tipo 2 de 32.6% a 21.3%, hipertrigliceridemia de 31.7% a 17.4% e hipertensión arterial sistémica de 44.9% a 34.8% (11). Otras condiciones médicas como la apnea del sueño, hipertensión pulmonar, esteatohepatitis no alcohólica, cardiopatía asociada a obesidad y otras, han mostrado consistentemente que mejoran cuando el paciente baja de peso. A mayor disminución, mayor mejoría. Esto se ha visto independientemente del método que se haya utilizado para bajar de peso, ya sea cirugía, dispositivos intragástricos, o los TEO que actúan sobre el intestino delgado.

### CONCLUSIONES

Como ya se mencionó, la obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial, que limita considerablemente la calidad de vida de quien la padece. Las comorbilidades son frecuentes y severas. El tratamiento quirúrgico de la obesidad ha demostrado que es muy superior a los cambios en la dieta, actividad física y cambios en el estilo de vida, en cuanto a perder suficiente exceso de peso y en mantener dicha pérdida en el tiempo. La disponibilidad de centros de atención quirúrgica es limitada y la cirugía es costosa y puede acarrear cifras considerables de morbilidad y mortalidad asociada. El tratamiento endoscópico de la obesidad (TEO) surge como una alternativa que se sitúa, en cuanto a costos y resultados, por arriba de los cambios en la dieta, actividad física y cambios en el estilo de vida, pero por abajo del tratamiento quirúrgico. El TEO puede ser utilizado como tratamiento directo de la obesidad, o como puente entre el inicio del tratamiento de un paciente masivamente obeso o con comorbilidades serias, y

el tratamiento quirúrgico definitivo. El TEO ofrece múltiples ventajas. En muchas ocasiones es completamente reversible, se puede llevar a cabo varias veces, los costos y la morbilidad y mortalidad son menores cuando se compara con el tratamiento quirúrgico. Debido a lo anterior, es un tratamiento más disponible. Los TEO se pueden dividir entre los que actúan directamente sobre el estómago y los que actúan sobre el intestino. En los primeros destacan los balones gástricos, siendo aún el Orbera el más utilizado a nivel mundial. Actualmente comienzan a utilizarse balones que ya no requieren de endoscopia para su implantación, y próximamente podríamos contar con balones seguros y efectivos que tampoco la requieran para su extracción. Nuevas terapias como la terapia de aspiración, y terapias de sutura peroral con el endoscopio están ya disponibles y siendo evaluadas a mediano y largo plazos. En cuanto a los TEO que actúan sobre el intestino, las fundas de teflón son las más utilizadas. Su efectividad también ha sido documentada. Otros métodos como el remodelamiento de la superficie duodenal y las anastomosis con imanes están en desarrollo o investigación.

Todos los pacientes sometidos a TEO deben ser tratados integralmente por un grupo multidisciplinario

que incluya especialistas en nutrición, terapia física, terapia conductual, endoscopistas y cirujanos, además de otros especialistas que apliquen para ciertos casos. En todos los pacientes considerados o sometidos a TEO es de primordial importancia que el paciente entienda y acepte que el TEO es un complemento de los cambios en la dieta, actividad física y estilo de vida. Esto es de vital importancia para el éxito en el %EPP y la pérdida de peso total sean lo más grandes posible. Y sobre todo, para que una vez que el dispositivo utilizado sea retirado, el paciente no gane peso nuevamente. Todos los pacientes considerados para TEO deben ser evaluados rigurosamente previo al tratamiento para disminuir riesgos y para seleccionar el método más adecuado para cada paciente.

En todos aquellos pacientes que consiguen bajar de peso se observa una mejoría clara en su calidad de vida, y una disminución considerable en las comorbilidades que les aquejan.

El TEO es un área de la endoscopia que sigue en constante desarrollo. Se intenta tener métodos cada vez más baratos, disponibles, efectivos y seguros para poder tratar cada vez a un mayor número de pacientes con seguridad y eficacia.



Figura 1. Balon Obera (Apollo Endosurgery)



Figura 2. Endobarrier (GI Dynamics)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO: Obesity, preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series. Switzerland:WHO, 2000.
2. Rodríguez E, Ungson G, Posadas LA, Durán. Indicaciones y selección de pacientes para cirugía bariátrica y metabólica. En: Vega Malagón J, Mayagoitia JC, Ramírez EJ, et al. Editores. Tratado de Cirugía General 3ª ed. Ciudad de México. Manual Moderno; 2017:1891-6.
3. Vázquez-Reta JA, Prado E, Vázquez-Guerrero AL, Hernández-Higareda LA, et al. Utilidad de la endoscopia en cirugía bariátrica. En: Vega Malagón J, Mayagoitia JC, Ramírez EJ, et al. Editores. Tratado de Cirugía General 3ª ed. Ciudad de México. Manual Moderno; 2017:2150-6.
4. Ginsberg GC, Chand b, Cote GA, et al. A pathway to endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc* 2011;74:943-53.
5. Sullivan S, Kumar N, Edmundowicz SA, et al. ASGE position statement on endoscopic bariatric therapies in clinical practice. *Gastrointest Endosc* 2015;82(5):767-72.
6. Abu Dayyeh BK, Kumar N, Edmundowicz SA, et al. ASGE bariatric endoscopy task force systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc* 2015;82(3):425-38.
7. Gaur S, Levy S, Mathus-Vliegen L, et al. Balancing risk and reward: a critical review of the intragastric balloon for weight loss. *Gastrointest Endosc* 2015;81(6):1330-6.
8. Sullivan S, Stein R, Jonnalagadda S, et al. Aspiration therapy leads to weight loss in obese subjects: a pilot study. *Gastroenterology* 2013;145:1245-52. e1-5.
9. Sharaiha RZ, Kedia P, Kumta N, et al. Initial experience with endoscopic sleeve gastropasty: technical success and reproducibility in the bariatric population. *Endoscopy* 2015;47:164-6.
10. ASGE Status evaluation report. Endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):1073-85.
11. Crea N, Pata G, Della Casa D, et al. Improvement of metabolic syndrome following intragastric balloon: 1 year follow-up analysis. *Obes Surg* 2009;19:1084-8.

## ¿Cuándo y qué cirugía indicar en el tratamiento de la obesidad?

Dra. Adriana Díaz Coppe Gutiérrez,

Dr. Miguel Francisco Herrera Hernández

Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Ciudad de México, Mexico

### INTRODUCCIÓN

La obesidad es un grave problema de salud pública y una epidemia de categoría mundial. Los datos epidemiológicos que muestran su esparcimiento a nivel global, los altos costos de la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) asociada a obesidad y el avance en el conocimiento de su fisiopatología, dieron la base para que la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir de 1997, la considerara como enfermedad (1). Y así, la obesidad se reconoce ahora como una enfermedad multifactorial, progresiva y crónica. En 2014, las cifras de la OMS muestran que en México, 13% de la población es obesa y más de 39% tiene sobrepeso (2).

El procedimiento exitoso de la obesidad ha sido un reto desde hace décadas. Tradicionalmente, ha sido refractaria a los cambios en los hábitos dietéticos y al tratamiento farmacológico. La cirugía bariátrica ha demostrado ser efectiva en el manejo de la obesidad extrema, produciendo pérdida significativa y duradera de peso, así como resolución o mejoría de las enfermedades que la acompañan (3). La demanda de cirugía bariátrica ha aumentado dramáticamente. En este capítulo se revisarán los tipos de procedimientos quirúrgicos utilizados en la actualidad y las indicaciones para éstos.

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

En Estados Unidos de Norte América (USA), de acuerdo con datos proporcionados por la OMS entre 2011 y 2014, la prevalencia de obesidad fue superior a 36% en adultos y a 17% en jóvenes. La frecuencia fue mayor en mujeres (38.3%) que en hombres (34.3%). En 2013 se estimó que más de 42 millones de niños a nivel mundial sufrían sobrepeso (2).

En México, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016, se encontró que 3 de cada

10 niños entre 5 y 11 años de edad padecen sobrepeso u obesidad, con una prevalencia combinada de 33%. Cerca de 4 de cada 10 adolescentes presentan obesidad y 7 de cada 10 adultos padecen exceso de peso, con una prevalencia de 72.5% (4). Los costos del tratamiento de la obesidad y de las situaciones relacionadas como ausencia laboral, tratamiento de enfermedades concomitantes, incapacidad y años perdidos por muerte prematura, alcanzan cifras exorbitantes.

### CIRUGÍA BARIÁTRICA

El tratamiento de la obesidad extrema a base de dieta y medicamentos logra una pérdida de peso entre 5 y 10%. Por esta razón, la cirugía bariátrica constituye la mejor opción terapéutica. La Asociación Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica (ASMBS) estimó en 2015 que a pesar de que en EEUU 15 millones de personas eran candidatas para algún procedimiento bariátrico, sólo se realizó alguna intervención en 1.2% de los pacientes (5).

Durante 2015 se realizaron en EEUU 196 mil cirugías bariátricas, siendo la manga gástrica (MG) la intervención practicada con mayor frecuencia (53%). El segundo procedimiento realizado con mayor frecuencia fue el Bypass gástrico en Y de Roux (BPG) 23%, y la Banda gástrica ajustable (BGA) disminuyó de 35% informado en 2011 a 5% en 2015 (6).

A nivel mundial, en la última encuesta de la Federación Internacional para Cirugía Bariátrica y Metabólica (IFSO), se informó que en 2014 el procedimiento que más se realizó fue la MG en 45%, seguida del BPG en 39% y de la BGA 7.4% (7). La aceptación de la cirugía bariátrica va claramente en aumento, en parte por el advenimiento de estudios



con resultados a largo plazo y por el aumento de la formación de cirujanos en el área.

### ¿QUIÉNES SON CANDIDATOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA?

Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) consensaron en 1991 las indicaciones para la cirugía bariátrica. Desde entonces, se han publicado múltiples guías de tratamiento con alto nivel de evidencia como la de la ASMBS, en las que se determina que la cirugía está indicada en pacientes con índices de masa corporal (IMC)  $>40$  kg/m<sup>2</sup>, y en pacientes con IMC  $>35$  kg/m<sup>2</sup> y comorbilidades asociadas, tales como hipertensión arterial, DM-2, síndrome de apnea del sueño, osteoartropatía, dislipidemia, enfermedad hepática de origen no alcohólico, esteatohepatitis, pseudotumor cerebri, reflujo gastroesofágico, incontinencia urinaria significativa, o detrimento considerable en la calidad de vida (5).

Los resultados tan alentadores de la cirugía bariátrica en pacientes obesos han llevado a los cirujanos y endocrinólogos a investigar los efectos de la cirugía bariátrica en pacientes con enfermedades metabólicas e IMC menores, acuñándose así el término de cirugía metabólica.

En 2016, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) realizó un análisis sobre la remisión de la DM-2 con cirugía bariátrica/metabólica, recomendando su empleo en pacientes con obesidad grado 1 y 2 con descontrol persistente a pesar de tratamiento óptimo. En los diferentes estudios se demostró que a pesar de que la pérdida de peso en pacientes con grados menores de obesidad no es significativa, existe disminución del riesgo cardiovascular, mejoría en el control de la glucosa y remisión de la DM-2 con una baja tasa de complicaciones (8). Varios países europeos, Australia y la FDA han recomendado también cirugía bariátrica/metabólica en pacientes con grados menores de obesidad y comorbilidades asociadas (9).

La cirugía bariátrica no es una opción aislada de tratamiento. Debe ofrecerse como parte de un esquema de tratamiento multidisciplinario y así, se le reconoce como una herramienta. La evaluación de los enfermos incluye una historia clínica completa, estudios de laboratorio y gabinete, entrevista psicológica y por especialistas en nutrición.

Poco se ha escrito sobre las contraindicaciones absolutas para realización de cirugía bariátrica. En los últimos años se ha prestado mayor atención a la importancia de la correcta evaluación del paciente, con el fin de preseleccionar potenciales candidatos

para los que la cirugía podría mejorar su salud sin exceder en riesgos. Los trastornos limítrofes de la personalidad, el trastorno bipolar y algunos trastornos de ansiedad, han sido considerados como contraindicaciones relativas. El tabaquismo intenso y el abuso de sustancias y alcohol también se consideran contraindicaciones relativas (10).

### CARACTERÍSTICAS Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

No existe evidencia que permita correlacionar a los procedimientos con algún tipo de indicación en particular. En general, se recomiendan procedimientos que eviten el paso de la comida por el duodeno y yeyuno proximal en pacientes diabéticos, en un afán de favorecer el factor incretínico, al que nos referiremos a continuación. Para ofrecer una mejor apreciación al lector de los alcances y limitaciones de los diferentes procedimientos, describiremos las características de los 4 procedimientos primarios más frecuentemente utilizados: BPG, MG, BGA y Derivación biliopancreática con switch duodenal (DS) (5). (Figura 1).

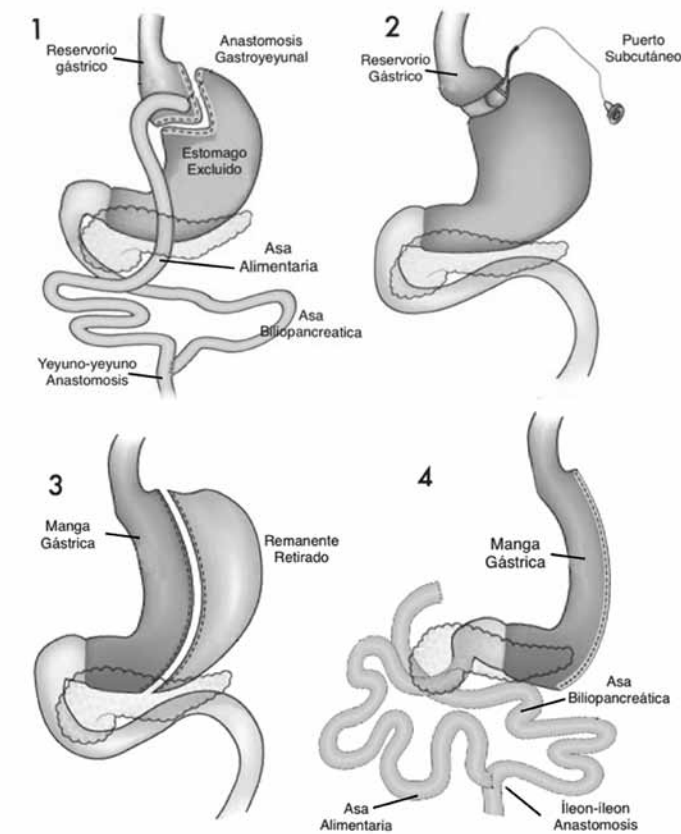
#### BYPASS GÁSTRICO EN Y DE ROUX

Constituye el procedimiento más estudiado desde el punto de vista funcional y cuenta con resultados conocidos a largo plazo (7).

**Anatomía.** La técnica consiste en construir un reservorio gástrico proximal, entre 30 y 60 ml excluyendo el resto del estómago nativo. Posteriormente, el yeyuno se divide entre 50 cm y 1 m del ligamento de Treitz. El extremo distal se anastomosa al reservorio gástrico y se construye una anastomosis yeyuno-yeyunal, latero-lateral aproximadamente a 100-150 cm de la anastomosis gastro-yeyunal. De esta manera, el intestino queda dividido en 3 porciones: asa alimentaria, que es el segmento comprendido entre la anastomosis gastro-yeyunal y yeyuno-yeyunal, asa biliopancreática, correspondiente al segmento comprendido entre el duodeno y la anastomosis yeyuno-yeyunal, y el asa común, constituida por el intestino delgado desde la anastomosis yeyuno-yeyunal hasta la válvula ileocecal.

**Fisiología.** La división del estómago nativo con la creación de un reservorio de poca capacidad restringe la cantidad de comida por lo menos de manera transitoria y, por ende, la ingesta calórica (11). La ausencia de la trituración antral y el control pilórico aceleran el vaciamiento gástrico, lo

Figura 1. Procedimientos quirúrgicos primarios: 1) BPG, 2) BGA, 3) MG, 4) DS.



que ocasiona el paso rápido del bolo alimenticio al intestino delgado, favoreciendo la activación de algunas hormonas, como el PYY, que condicionan saciedad precoz. La exclusión del duodeno y yeyuno proximal tiene un efecto sobre las incretinas (GLP1 – GIP), que hace que mejore la sensibilidad a la insulina (12). La intervención produce cierto grado de malabsorción, como consecuencia de la mezcla incompleta y retardada de la grasa ingerida con las enzimas pancreáticas y los ácidos biliares, así como menor estimulación para la producción de estas sustancias digestivas (13).

**Resultados.** La pérdida promedio del exceso de peso informado en múltiples estudios es de aproximadamente 70% a 1 año (3). La remisión de DM-2 generalmente es superior a 80% (3) y la mejoría o remisión de otras comorbilidades como hiperlipidemia, hipertensión arterial y SAHOS es cercana a 70%, 78% y 86%, respectivamente (3). El coeficiente de la absorción de grasa se reduce cerca de 20% y la de carbohidratos y proteínas en 5.4% y 0.7%, respectivamente (13). A pesar de que algunos

pacientes pueden volver a ganar peso con el paso del tiempo, se ha observado reducción en la mortalidad global (14).

**Complicaciones.** La mortalidad operatoria es menor de 1% (15). Las complicaciones tempranas más comunes son estenosis gastro-yeyunal (5%), fuga anastomótica (1%), sangrado (0.4%), división incompleta del estómago (1.7%), lesión térmica (0.4%), trombosis venosa profunda (0.4%), y las complicaciones tardías incluyen úlceras marginales (4.5%), hernia interna (16%), coledocitis (30%), fístula gastro-gástrica (0.4%), hernia postincisional (1.2%), abuso de alcohol y otras sustancias (2.5%) (16).

#### MANGA GÁSTRICA

**Anatomía.** Para su realización se resecan aproximadamente las 2/3 partes del estómago de manera vertical para dejar un tubo gástrico. Esto incluye la totalidad del fondo, parte del cuerpo y generalmente se respeta el antro gástrico, ya sea de manera completa o parcial (17).

*Fisiología.* Incluye varios mecanismos. La capacidad del reservorio gástrico que es de aproximadamente entre 100 y 150 cc, reduce sustancialmente la ingesta de comida, así como las calorías recibidas. Dentro de los efectos fisiológicos de la gastrectomía vertical se encuentra además la reducción de Grelina, hormona encargada de promover el apetito, como consecuencia de la resección casi total del fondo gástrico (18) y la activación temprana del PYY (19).

*Resultados.* En la MG no existe un efecto malabsortivo, al no derivar segmentos intestinales. Las cifras de pérdida de peso por lo menos a 5 años, son comparables a las del BPG, sin embargo, a largo plazo, parecen encontrarse por debajo de éste (20). Yong Wang y cols., informaron una pérdida de exceso de peso de 36% a los 6 meses y 52% a los 12 meses de la intervención que alcanzó 60% a los 2 años. Bohdjalian y cols., en 2010, describieron los resultados a 5 años de la gastrectomía vertical en manga, con un exceso de peso perdido de 55%, reducción significativa y duradera de las cifras de Grelina en el mismo periodo. Hubo reganancia de peso en 19%, haciéndose necesaria la conversión a un BPG en un tercio de estos pacientes. El reflujo gastroesofágico se presentó en 30% de los pacientes y la mitad de ellos fue convertida también a BPG (21). Lee y cols. aleatorizaron 60 pacientes con DM-2 a la realización de BPG y MG. La remisión de la DM-2 a 1 año fue de 93% y 47%, respectivamente, con mayor disminución del perfil de lípidos en el grupo al que se le practicó RYGB (22). Los mecanismos exactos de estas diferencias terapéuticas aún no están claros.

*Complicaciones.* Fuga gástrica es la complicación más grave de la MG, ya que su tratamiento puede ser muy difícil. La incidencia de fugas en este procedimiento es de entre 1.7 y 2.2% (23). La estrechez de la manga es una complicación tardía que puede necesitar de dilatación o tratamiento quirúrgico. Puede ocurrir dilatación del reservorio con el paso del tiempo que condicione reganancia de peso significativa (24). El vólvulo gástrico es inusual, pero se encuentra dentro de las posibles complicaciones.

Se ha observado predisposición para desarrollar reflujo gastroesofágico, el cual obedece a varios mecanismos: estrechez en el tercio medio de la manga, reservorio fundico amplio, hernia hiatal asociada e incompetencia del píloro, entre otros. La evidencia actual muestra resultados contradictorios para normar una conducta terapéutica, ya que los estudios disponibles utilizan diversos métodos de medición con conclusiones controversiales (25).

## BANDA GÁSTRICA AJUSTABLE

*Anatomía.* Consiste en la colocación de una banda de silicón alrededor de la porción superior del estómago, creando así un reservorio pequeño por encima de ella con un efecto de reloj de arena. El tamaño de la apertura entre el compartimiento superior y el resto se ajusta utilizando para ello un reservorio que se coloca en la pared abdominal, a través del cual se insufla solución salina.

*Fisiología.* El efecto clínico de la BGA es mecánico y consiste en saciedad precoz secundaria a la limitación en el volumen del estómago, lo que condiciona menor ingesta calórica. No existen efectos hormonales conocidos.

*Resultados.* En general, la pérdida de peso posterior a este procedimiento es menor que con el resto. En un estudio prospectivo a dos años (20), se demostró una pérdida del peso total de 7 +/- 9.7 kg en los pacientes a los que se les realizó banda gástrica. La reducción de peso produce a su vez un efecto metabólico positivo lográndose remisión de la DM-2 en aproximadamente 12.5% a 2 años. Los efectos benéficos sobre hipertensión arterial y dislipidemia son discretos (26). Altieri y cols., en 2015, estudiaron 19,221 pacientes a quienes se les colocó una BGA. En un periodo de 7 años, 16% (3158) requirió retiro o revisión. De los 3,158 pacientes, se reportó retiro de banda en 32%, revisión sin procedimiento agregado en 31%, y retiro con recolocación en 19%. Al resto de los pacientes se le convirtió a otra cirugía ya sea BPG o MG. Además, 30% de los pacientes requirió dos o más revisiones (27). Tammy y cols., en 2015, en un estudio retrospectivo encontraron que en 35% de sus pacientes la pérdida de peso había sido inferior a 20%. El tiempo promedio en el que fue necesario retirar las bandas fue de 2.5 años y el tiempo entre el retiro y la realización de otro procedimiento quirúrgico fue de 4.5 años. Todos los pacientes a los que se les retiró el dispositivo tuvieron una reganancia de peso promedio de 20 kg a los 3 años del seguimiento (28).

*Complicaciones.* Aproximadamente 10% de los pacientes presenta disfunción del dispositivo. Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentran la migración o fuga de la banda, así como la erosión del estómago por contigüidad (28). A pesar de su baja mortalidad y tasa de complicaciones, este procedimiento ha quedado prácticamente en desuso tomando en cuenta que más de 40% de los pacientes no alcanzarán una pérdida de peso sostenida.

## DERIVACIÓN BILIOPANCREÁTICA

Se recomienda generalmente en pacientes con IMC >50 kg/m<sup>2</sup>, con DM-2 de difícil control o en pacientes con reganancia de peso posterior a algún otro procedimiento. Hasta 2014, se empleaba como procedimiento terapéutico inicial en aproximadamente 1% de los pacientes llevados a cirugía bariátrica (6).

*Anatomía.* Cuenta con 2 componentes: una gastrectomía vertical en manga, cuyo diámetro es generalmente superior al empleado en la MG convencional, y una derivación duodeno ileal. Para ella, se divide el intestino delgado a 250 cm proximal a la válvula ileocecal y se fabrica con el extremo distal una anastomosis duodeno ileal en Y de Roux y posteriormente una íleo-íleo anastomosis a 100 cm de la válvula ileocecal. Existe una tendencia cada vez mayor a incrementar la longitud del canal común.

*Fisiología.* Además de la restricción y el efecto sobre Grelina y PYY producto del componente gástrico, existe un fuerte componente de malabsorción que incluye no sólo carbohidratos y grasas, sino también proteínas, nutrientes y vitaminas. Afecta de igual manera a las hormonas intestinales que mejoran el metabolismo de la glucosa.

*Resultados.* El DS es considerado el tratamiento bariátrico más efectivo para la obesidad asociada a DM-2. En varios ensayos clínicos controlados, se informa una pérdida del exceso de peso de hasta 80%, y una reducción de 16 puntos de IMC en un seguimiento de dos años. Los pacientes diabéticos logran remisión en cerca de 70% (29).

*Complicaciones.* Además de las complicaciones técnicas, como fuga de anastomosis, el DS condiciona deficiencias nutricionales intensas en un alto porcentaje de pacientes. Una de las series más grandes de DS (29) destacó una frecuencia de complicaciones postoperatorias de 13% en 2,615 pacientes vigilados por un promedio de 8 años (3-22 años). La complicación más frecuente fue la

obstrucción del intestino delgado (6%), seguida de hernia incisional (1.6%), fístula (0.6%), estenosis duodenal, hernia hiatal, úlcera duodenal y complicaciones biliares (0.2%). La tasa de cirugía de revisión fue de 2.9% (0.3% reversión del procedimiento, 1% alargamiento del asa funcional, 0.8% acortamiento de ésta, 0.7% resección gástrica). Se encontraron deficiencias nutricionales graves en 2% de los pacientes y la hormona paratiroidea se mantuvo por arriba de 100ng/l en 22% de los pacientes, asociada a bajos niveles de calcio (30). Buchwald y cols., en un meta análisis de 361 estudios y 85,048 pacientes, encontraron una mortalidad a 30 días de 0.76% para DS abierto y 1.1% para DS laparoscópico (15). Marceau y cols., en un estudio de 2,615 pacientes, obtuvieron cifras de mortalidad similares a las de Buchwald y cols., identificando además 103 muertes tardías de las cuales 15 estuvieron relacionadas con el procedimiento (en 5 pacientes por complicaciones de la cirugía primaria, en 6 por complicaciones durante cirugía de revisión, en 4 secundaria a desnutrición y 2 por cirrosis) (30).

## CONCLUSIÓN

La cirugía bariátrica y metabólica ha emergido en los últimos años como una opción segura y eficaz para el tratamiento de pacientes con obesidad extrema y con grados menores de obesidad, asociados a alteraciones metabólicas dentro de las que destaca la diabetes mellitus tipo 2.

Para tomar una decisión del procedimiento más apropiado, el cirujano debe comprender por completo las características, riesgos y beneficios de cada uno de ellos. La elección debe involucrar las características propias del paciente como índice de masa corporal, comorbilidades, nivel socioeconómico y cultural.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basdevant A, Ciangura C. Obesity, a disease. *Bull Acad Natl Med.* 2010; (1):13-20.
2. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. *WHO* <http://www.who.int.pbid.unam.mx:8080/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Buchwald H, Yoav A. Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2004;(292):1724-1737.
4. Observatorio Mexicano de Enfermedades no transmisibles. Cifras de Sobrepeso y Obesidad en México-ENSANUT MC 2016.
5. Jeffrey I, Mechanick M, Youdim A, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient. *Obesity* (2013) 21, S1-S27.
6. Ponce J, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;00-00.
7. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg.* 2017 (Epub ahead of print).
8. Cummings D, Cohen R. Bariatric/Metabolic Surgery to treat type 2 Diabetes in patients with a BMI <35 kg/m<sup>2</sup>. *Diabetes Care.* 2016;(6): 924-33.
9. O'Brien P, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006(144):625-633.
10. Segal A, MD, Telles H, Azevedo A. Bariatric Surgery in a Patient with Possible Psychiatric Contraindications. *Obes Surg.* 2012;(12):598-601.
11. Steinert R, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Phys Rev.* 2016;(17):411-463.
12. Rubino F. et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann. Surg.* 2016;(244):741-749.
13. Moreland AM, Santa Ana, CA, Asplin JR, et al. Steatorrhea and Hyperoxaluria in Severely Obese Patients Before and After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Gastroenterology.* 2017;(5):1055-1067.
14. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007;(8):753-61.
15. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Trends in mortality in bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007;(4):621-32.
16. Nguyen N, Blackstone J, Morton M, et al. History of the development of Metabolic/Bariatric Surgery. *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery.* Springer. 2015: 55-63.
17. Hayes K, Eid G. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Surgical Technique and Perioperative Care. *Surg Clin N Am.* 2016;(96):763-771.
18. Wang Y, Liu J. Plasma Ghrelin modulation in gastric band operation and sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2009;(3):357-62.
19. Casajoana A, et al. Predictive value of gut peptides in T2D remission: Randomized Controlled trial comparing metabolic gastric bypass, sleeve gastrectomy and greater curvature plication. *Obes Surg.* 2017 (Epub ahead of print).
20. Richdeep S, et al. Comparative effectiveness and safety of gastric bypass, sleeve gastrectomy and adjustable gastric banding in a population based bariatric program: prospective cohort study. *Can J Surg.* 2016;(4):233-241.
21. Bohdjalian A, et al. Sleeve Gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5 year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg.* 2010; (20):535-540.
22. Lee WJ, et al. Gastric bypass vs Sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2011;(2):143-8.
23. Parikh M, et al. Surgical strategies that may decrease leak after laparoscopic sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis of 9991 cases. *Ann Surg* 2013;(2):231-7.
24. Bradley D, et al. Matched weight loss induces by sleeve gastrectomy or gastric bypass similarly improves metabolic function in obese subjects. *Obesity.* 2014;(22):2026-2031.
25. Rebecchi, et al. Gastroesophageal reflux disease and morbid obesity; To sleeve or not to sleeve. *World J Gastroenterol.* 2017;(13):2269-2275.
26. Buchwald H, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;(122):248-256.
27. Altieri MS, et al. Lap band outcomes from 19221 patients across centers and over a decade within the state of New York. *Surg Endosc.* 2016; (5):1725-32.
28. Kindel T, et al. High failure rate of the laparoscopic adjustable gastric band as a primary bariatric procedure. *Surg Obes Related Dis.* 2014; (6):1070-5.
29. Parikh M, et al. Surgical strategies that may decrease leak after laparoscopic sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis of 9991 cases. *Ann Surg* 2013;2:231-7.
30. Mingrone G, et al. Bariatric Surgery versus conventional medical therapy for type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:1577-1585.



## Abordaje en el diagnóstico y tratamiento de la Dispepsia Funcional

Dr. Ramón I. Carmona Sánchez

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

### LA MAGNITUD DEL PROBLEMA Y DEFINICIONES

La dispepsia es uno de los síndromes digestivos más comunes en la práctica diaria y un motivo muy frecuente de consulta al médico. La dispepsia se observa en aproximadamente uno de cada tres sujetos en la población general (1) y su prevalencia en México es de 12% según el estudio poblacional más grande realizado hasta ahora (2), pero varía de acuerdo con la población estudiada y los criterios empleados para definir su presencia. Aunque sólo uno de cada 4 sujetos con dispepsia consulta al médico por este motivo, este padecimiento tiene un alto impacto porque deteriora de la calidad de vida y genera elevados costos de atención.

Los términos dispepsia, dispepsia no ulcerosa, dispepsia esencial y dispepsia funcional se intercambian en diversos contextos clínicos y se emplean frecuentemente como sinónimos, lo que ha contribuido a que este trastorno sea uno de los peor definidos (3). Para abonar a esta confusión, en la práctica diaria muchos enfermos emplean el término “gastritis” para expresar la presencia del síndrome dispéptico. Es importante recordar que la dispepsia propiamente dicha se refiere a un complejo sintomático, no a un diagnóstico, y se define como un síndrome caracterizado por la presencia de dolor o malestar en el epigastrio, crónico y recurrente e integra diversos síntomas como distensión, saciedad temprana, plenitud, eructos o náusea (1). La dispepsia se divide en “no investigada” cuando aún no se ha estudiado su posible causa; “orgánica” o “secundaria” cuando ya se han identificado lesiones estructurales o enfermedades sistémicas que explican los síntomas, y “funcional”, cuando el síndrome no se asocia a lesiones o enfermedades detectables (1).

La dispepsia funcional (DF) es una enfermedad compleja, con mecanismos fisiopatológicos múltiples

que incluyen motilidad alterada, hipersensibilidad visceral, eosinofilia duodenal, factores alimentarios, genéticos, infecciosos, inflamatorios y psicosociales. Hasta la fecha, no se ha establecido un factor fisiopatológico universal (1).

El abordaje diagnóstico requiere seguir un orden adecuado y, una vez establecido, se abren diversas opciones terapéuticas.

### ABORDAJE EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DISPÉPTICO

**Identificar el síndrome dispéptico e indicios de enfermedad orgánica.**

El término “dispepsia” se refiere solo a un grupo de síntomas que posiblemente tengan un origen común, pero que podrían requerir un tratamiento diferenciado (4). Diversos padecimientos se pueden manifestar con síntomas dispépticos: colelitiasis y colecistitis, pancreatitis crónica, isquemia cardíaca y mesentérica, síndrome de intestino irritable, enfermedad por reflujo gastroesofágico y efecto local del consumo de medicamentos, entre muchos otros. Sin embargo, 50-60% de los pacientes con dispepsia no tiene lesiones estructurales, enfermedades metabólicas o padecimientos sistémicos que expliquen sus síntomas. En un estudio en el que evaluamos 1,038 pacientes con dispepsia enviados a endoscopia para investigación de sus síntomas, 56% no tenía erosiones, úlceras o neoplasias en ninguna porción de esófago, estómago o duodeno (5).

El problema práctico es que los síntomas por sí solos son poco confiables para detectar la presencia de enfermedad orgánica o funcional. El reto para el médico es discriminar a aquellos pacientes que tienen un trastorno funcional de otros con lesiones

orgánicas gástricas o duodenales, potencialmente graves, en el entorno de un padecimiento de alta prevalencia. Pero sobre todo, seleccionar adecuadamente a aquellos enfermos que requieren una endoscopia urgente y no pasar por alto la presencia de enfermedades catastróficas como cáncer. Para ello, se recomienda la identificación de síntomas y signos de alarma, tales como la hemorragia del aparato digestivo (hematemesis o melena), anemia por deficiencia de hierro, vómito persistente, disfagia, pérdida de peso involuntaria significativa (más de 10% de su peso habitual en los últimos 6 meses) o masa abdominal palpable. Aunque la presencia de estos datos de alarma es ampliamente aceptada como indicación para la realización de endoscopia inmediata, el valor de estos signos y síntomas dista mucho de ser óptimo. Un meta análisis que incluyó 17 series de casos y 9 estudios de cohorte demostró que la presencia de estos datos tiene un elevado valor predictivo negativo, pero una baja sensibilidad para la detección de cáncer (6). Según este trabajo, el riesgo de malignidad en el aparato digestivo proximal en sujetos sin datos de alarma es muy bajo, aunque uno de cada 4 enfermos con cáncer no presenta estos signos o síntomas de alarma al momento del diagnóstico. De forma similar, un segundo meta análisis que incluyó 15 estudios y más de 57 mil pacientes (0.8% de los cuales tuvieron cáncer) encontró que estos datos de alarma tienen gran variabilidad en su sensibilidad y especificidad, así como un valor predictivo limitado para la detección de neoplasia subyacente (7). Es de esperar que su capacidad de predecir la presencia de enfermedades graves varíe de acuerdo con el entorno, considerando la prevalencia de cáncer e infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en la población y en la zona geográfica estudiada. Una investigación realizada en China en más de 100 mil sujetos encontró que sólo 52% de los pacientes con cáncer tenía signos y síntomas de alarma al momento del diagnóstico, mientras que 14.8% de los enfermos con datos de alarma tenía cáncer, confirmando la baja sensibilidad y alta especificidad de estos signos (8). Otro meta análisis que incluyó 18 estudios asiáticos demostró que la exactitud de los datos de alarma para predecir malignidad fue moderada, pero mejoró notablemente en pacientes menores de 35 años (3% de este grupo tenía cáncer) (8).

De tal forma que la sola detección de signos y síntomas de alarma no es suficiente para la detección de organicidad y siempre debe complementarse con factores de riesgo impuestos por el entorno, la herencia y los antecedentes personales, como la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y de fármacos.

#### **Aplicar los criterios clínicos basados en síntomas**

Se acepta que la aplicación de criterios basados en síntomas permite establecer el diagnóstico positivo de DF en aquellos enfermos sin datos de alarma y sin factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades orgánicas (1). Los criterios de Roma IV definen a la dispepsia funcional como la presencia de uno o más de 4 síntomas gastroduodenales cardinales: dolor epigástrico, ardor, plenitud postprandial y saciedad precoz (10). La DF se clasifica en subtipos de acuerdo con el síntoma predominante: 1) síndrome de dolor epigástrico, y 2) síndrome de malestar posprandial (*distress posprandial*, Roma III y IV). Aunque ambos subtipos se traslapan entre sí, esta clasificación parece ser útil para seleccionar el tratamiento inicial.

#### **Definir la posible presencia de datos de alarma**

A pesar de su innegable utilidad en la investigación y en el conocimiento de los trastornos funcionales digestivos, los criterios de Roma han sido objeto de críticas y escepticismo en su aplicación clínica. No todos los pacientes con dispepsia funcional cumplen con los criterios de Roma. Un estudio que evaluó a más de 900 pacientes con dispepsia funcional confirmada (síntomas dispépticos sin lesiones orgánicas detectadas por endoscopia), en quienes se aplicaron los cuestionarios de las diferentes versiones de Roma, encontró que sólo 41, 81 y 60% cumplían con criterios de Roma I, II y III, respectivamente, 25% cumplía con los tres criterios y 15% no era clasificable de acuerdo con Roma (10). Por lo contrario, no todos los pacientes que cumplen con los criterios clínicos de DF están libres de enfermedades orgánicas. Un estudio realizado en 272 pacientes sin datos de alarma, que tenían criterios clínicos de dispepsia (Roma III) y que fueron estudiados mediante endoscopia y ultrasonido abdominal, demostró que 30% tenía alguna enfermedad orgánica, incluyendo 14 casos de enfermedad ulcerosa péptica y al menos un caso de cáncer gástrico (11). Otro trabajo que evaluó a 186 pacientes con DF (Roma III) sin síntomas típicos de enfermedad por reflujo, encontró la presencia de reflujo patológico utilizando pH-metría ambulatoria de 24 horas en 31% de los casos, así como una elevada respuesta sintomática al rabeprazol (“prueba terapéutica positiva”) (12). Un estudio llevado a cabo en más de 1,400 sujetos con dispepsia en quienes se practicó endoscopia, demostró que los criterios de Roma II tienen una sensibilidad y especificidad relativamente bajas para confirmar la presencia de DF (60.7% y 68.7%, respectivamente) (13). Así que, al igual que

la investigación de los datos de alarma, es necesario hacer una cuidadosa valoración de los enfermos para detectar otros posibles factores asociados e indicadores potenciales de la presencia de organicidad.

#### **Establecer la presencia de enfermedades coexistentes**

Debido a su alta prevalencia, es fácil entender que la DF puede traslaparse con otros padecimientos digestivos (15). La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un padecimiento muy frecuente que se caracteriza por pirosis y regurgitaciones ácidas (15), de tal forma que cuando estos síntomas se presentan en forma frecuente y predominante se puede establecer el diagnóstico con alto nivel de certeza. Pero en la práctica, el ERGE y la dispepsia se sobreponen en muchos enfermos (16, 17). La lesión objetiva más frecuentemente encontrada por endoscopia en los pacientes con dispepsia no investigada es la esofagitis erosiva (18). Pero la asociación más estrecha se observa entre la dispepsia y la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE). Un estudio llevado a cabo en más de 2,300 pacientes en quienes se practicó endoscopia encontró que 74% de los pacientes con ERNE tenía criterios de dispepsia y en especial síndrome de dolor epigástrico (Roma III), mientras que 42% de los enfermos con ERGE erosiva tenía dispepsia (19).

La prevalencia informada en México del síndrome de intestino irritable (SII) varía de 4.4 a 35% y se traslapa frecuentemente con la dispepsia funcional (1). Diversos estudios han demostrado que la coexistencia entre SII y dispepsia ocurre en 11% a 42% de los casos, lo que condiciona síntomas más intensos que cualquiera de los dos padecimientos por separado (20). En México, un estudio de más de 3 mil sujetos de la población general mostró una prevalencia de SII de 5.5%, de dispepsia de 6.6% y 0.9% de superposición entre ambos síndromes (17). Más aún, la coexistencia entre los 3 padecimientos (dispepsia, SII y ERGE) es muy frecuente. Una encuesta aplicada por internet en más de 50 mil sujetos arrojó la coexistencia de 2 o 3 de estas condiciones en 6.5% de la población estudiada (21). Más recientemente, otra encuesta aplicada en más de 8 mil pacientes demostró la coexistencia de DF en 36.7% y de pirosis funcional en 16.3% de los 735 con SII (22). En México, el mismo estudio SIGAME mostró sobreposición de los tres padecimientos en 0.5% de la población encuestada (19).

Pero el traslape sintomático de la dispepsia no ocurre sólo con enfermedades funcionales, sino también con padecimientos orgánicos como la gas-

troparesia, la enfermedad celiaca (EC) y la infección por Hp. La gastroparesia es un síndrome caracterizado por retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de lesiones obstructivas y sus principales síntomas son saciedad temprana, náusea, vómito y distensión abdominal (23). Aunque la gastroparesia y la DF se consideran dos trastornos distintos, algunos expertos los ubican como los dos extremos de un espectro continuo de trastornos neuromusculares gástricos (24). Existe gran superposición en los síntomas de ambas entidades y hay evidencia de que el retraso en el vaciamiento gástrico (característico de la gastroparesia) también se puede detectar en la DF. El mayor traslape del complejo sintomático se observa entre la gastroparesia y el síndrome de malestar post-prandial. Por otro lado, mecanismos fisiopatológicos como hipersensibilidad y la acomodación gástrica alterada también pueden observarse en pacientes con gastroparesia. Según la opinión de expertos, la gastroparesia se diferencia de la dispepsia porque presenta mayor sensación de plenitud, náusea, pérdida de peso y vómito (25).

La EC es una enfermedad inmunológica multisistémica que es detonada por la ingestión de gluten en sujetos genéticamente susceptibles (26) y puede presentarse de diversas formas, mimetizando padecimientos tan frecuentes como la dispepsia y el SII. Algunos estudios han demostrado no solo que la prevalencia de EC pacientes con dispepsia es mayor que en la población general, sino que además la dispepsia es más frecuente en pacientes seropositivos para EC (27). El Hp es la causa más frecuente de infección crónica bacteriana en el humano, y en México su prevalencia es muy elevada (28). El Hp puede causar síntomas dispépticos induciendo trastornos motores, causando hipersensibilidad visceral, ocasionando alteraciones en la secreción del ácido, generando inflamación activa y persistente, y provocando cambios post-infecciosos en la mucosa gastroduodenal (29). Ante la evidencia de que la bacteria puede causar trastornos motores, secretores e inflamatorios en forma directa e indirecta, el término “funcional” ha sido puesto en duda en la dispepsia asociada a Hp (30).

#### **El papel de la endoscopia en la dispepsia**

La endoscopia del aparato digestivo proximal permite detectar las lesiones causantes de la dispepsia como úlceras, erosiones o neoplasias. Sin embargo, sólo una minoría de sujetos con dispepsia no investigada tienen lesiones significativas por endoscopia. La esofagitis erosiva es la anomalía más frecuentemente detectada seguida de

úlcera péptica (prevalencia 13.4 y 8.0 %, respectivamente) (31). Siendo un procedimiento invasivo, costoso y que conlleva algunos riesgos, la aplicación de criterios de selección que permitan identificar a aquellos sujetos que se beneficiarán más de una endoscopia es una conducta ampliamente aceptada. Algunos estudios han demostrado que la endoscopia temprana puede ser una estrategia recomendable en poblaciones en las que los factores como la edad y los datos de alarma son poco confiables para detectar malignidad (32). Aunque el rendimiento diagnóstico de la endoscopia en pacientes con síntomas persistentes o refractarios no ha sido establecido en nuestro medio, la recomendación más aceptada es realizarla en todo paciente con dispepsia no investigada que presente síntomas y signos de alarma o falla a un tratamiento inicial orientado al síntoma predominante (1, 33).

No debemos olvidar que la ausencia de lesiones no descarta la presencia de enfermedad y por esta razón se aconseja la toma de biopsias de la siguiente forma: a) no realizarlas en forma sistemática en el esófago; b) tomar muestras de cuerpo y antro gástrico para detección de Hp cuando ha habido falla a un tratamiento inicial; y c) considerar obtener biopsias duodenales cuando ha habido falla a un tratamiento inicial (1). La evidencia indica que las biopsias tomadas del esófago y la unión esófago-gástrica de aspecto normal muy probablemente no identifiquen anormalidades significativas ni impacten en el manejo clínico estos enfermos (34). Ante la evidencia de que al menos un grupo de pacientes con dispepsia se puede beneficiar de la erradicación de la bacteria, tomar biopsias del cuerpo y antro aun cuando su aspecto sea normal puede ser de utilidad si se desconoce la posible infección por Hp y esto cobra relevancia en el paciente que ha fallado a otros tratamientos (34). Recientemente, algunas poblaciones específicas han mostrado una prevalencia elevada de enfermedad celiaca en sujetos con dispepsia (35-37) y al menos tres estudios realizados en México han informado alta prevalencia de atrofia de vellosidades en pacientes con dispepsia estudiados con biopsia endoscópica en forma sistemática (38), elevada frecuencia de infiltración linfocitaria en pacientes con dispepsia refractaria (39) y 2 veces mayor detección de diagnósticos específicos utilizando las biopsias duodenales en sujetos con dispepsia en comparación con controles (40). Por ello, se ha sugerido que la toma rutinaria de biopsias duodenales puede ser de utilidad en el proceso diagnóstico de estos enfermos (44).

## TRATAMIENTO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

Hemos llegado al punto en el que, si hicimos un análisis cuidadoso de los síntomas, antecedentes y factores de riesgo del enfermo con dispepsia, así como una endoscopia que permita descartar la presencia de lesiones significativas, podemos establecer el diagnóstico de DF. En adelante, nos referiremos exclusivamente al tratamiento de la dispepsia funcional.

### Objetivos del tratamiento y dieta

La DF es un padecimiento de curso benigno, que no se asocia a un incremento en la mortalidad y en el que la mitad de los enfermos muestran mejoría o desaparición de sus síntomas con el paso del tiempo (41, 42). Por tanto, los objetivos más importantes del tratamiento de la DF son el adecuado control sintomático y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes (1). La mayoría de los pacientes refiere aparición o empeoramiento de los síntomas luego de consumir ciertos alimentos. Las modificaciones dietéticas deben hacerse en forma individual, luego de identificar a los pacientes susceptibles con ayuda de un diario de síntomas (1). Existen recomendaciones generales en la modificación de hábitos alimentarios que pueden ser útiles (*v. gr.*, ingerir comidas en cantidades pequeñas varias veces al día y disminuir los alimentos con elevado contenido de grasa), aunque la evidencia científica es insuficiente.

### Antisecretores y procinéticos

En la DF se ha descrito que la hipersensibilidad duodenal al ácido clorhídrico y la depuración alterada de éste ocasionan síntomas, particularmente el síndrome de dolor epigástrico. Los antagonistas H2 (AH2) y los inhibidores de bomba de protones (IBP) bloquean la secreción normal de ácido gástrico y disminuyen los síntomas asociados. Los meta análisis han mostrado un nivel similar de eficacia para ambos grupos de medicamentos (1). La eficacia de medicamentos de acción local como antiácidos, sucralfato, bismuto o dimeticona no ha sido demostrada en la DF. Otro mecanismo asociado a los síntomas en la DF es la presencia de anormalidades en el vaciamiento gástrico y una relajación receptiva fúndica anormal después de consumir alimentos. Los procinéticos son efectivos para el control particular de síntomas relacionados con dispepsia tipo dismotilidad como náusea, saciedad temprana y plenitud postprandial. Su efectividad a largo plazo se encuentra limitada por los efectos secundarios de la mayoría de ellos (1). La terapia combinada con antisecretores y

procinéticos se usa con frecuencia en la práctica clínica, pero no existen estudios que apoyen su eficacia en la DF. La combinación de AH2 con procinéticos ha demostrado menor eficacia al ser comparada con el uso de inhibidores de bomba de protones.

### Erradicación del *Helicobacter pylori*

Múltiples estudios han evaluado el beneficio potencial de eliminar el Hp en pacientes con DF y los resultados son favorables al tratamiento. Un meta análisis que incluyó 17 ensayos con más de 3,500 pacientes demostró una ganancia terapéutica consistente a favor de la erradicación en comparación con placebo, con un NNT de 14 (43). Un estudio reciente demostró, luego de un año de seguimiento, que 82% de los pacientes que lograron erradicación de la bacteria manifestaba una respuesta completa o satisfactoria en comparación con 62.5% de aquellos con infección persistente (44). La terapia de erradicación puede ser efectiva en un subgrupo de pacientes con DF e infección por Hp, aunque se reconoce que no existen predictores que definan al subgrupo potencialmente respondedor (1). Si eliminar la bacteria produce efectos positivos en pacientes con DF y la mayor parte de los enfermos con dispepsia no investigada tienen DF, es válido pensar que podríamos beneficiar a muchos sujetos con dispepsia no investigada buscando y tratando la infección. La estrategia de erradicar la bacteria con base en el resultado de la prueba serológica en pacientes con dispepsia no investigada fue propuesta por primera vez a fines de la década de los noventa y ha sido una recomendación avalada por la Asociación Americana de Gastroenterología (45). La recomendación de “probar y tratar” la infección en pacientes con dispepsia no investigada parece ser válida en otros países y ha demostrado ser una medida costo-efectiva, pero no está exenta de riesgos y elevados costos, por lo que no puede ser adoptada en México hasta no contar con estudios suficientes que evalúen su aplicabilidad en nuestro medio (1).

### Antidepresivos

Se ha descrito un papel importante del eje sistema nervioso central-sistema nervioso entérico en el procesamiento anormal central del dolor y en el desarrollo de hipersensibilidad visceral. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) modulan los niveles de serotonina y, por tanto, tienen un efecto sobre la motilidad y la nocicepción visceral. Los ATC son efectivos como tratamiento de segunda línea en la

DF, particularmente para control de dolor abdominal (46). En algunos casos con ansiedad o depresión asociadas, pueden considerarse como la primera opción terapéutica. La evidencia de mejoría con ansiolíticos es insuficiente y los inhibidores de recaptura de serotonina no son efectivos en la dispepsia funcional (1).

### Probióticos, prebióticos y simbióticos

Existen en el mercado diferentes marcas de yogures y leches fermentadas adicionadas con cepas de probióticos que se promocionan como protectores gástricos. La información que existe acerca de la utilidad de estas opciones terapéuticas en la DF surge de la experiencia en niños y es escasa (47, 48). El consenso mexicano sobre probióticos estableció que, de acuerdo con el nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, recomendamos que los probióticos no son efectivos en el tratamiento de la DF o en dolor abdominal funcional en población infantil (49). En adultos, no existe información de calidad disponible para establecer una recomendación en la DF (1).

### Medicina alternativa y complementaria (MAC)

La MAC ha sido definida como un grupo de sistemas, prácticas y productos de salud que no se consideran generalmente como parte de la medicina convencional y pueden sustituir a ésta (alternativa) o administrarse en conjunto (complementaria) (50). El Centro Nacional para la Medicina Alternativa y Complementaria de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de Norteamérica (NCCAM, por sus siglas en inglés) divide a la MAC en 4 grandes grupos: medicina de cuerpo y mente, las prácticas basadas en la biología, las prácticas basadas en la manipulación corporal y la medicina energética. De estas opciones, las únicas que han mostrado hasta ahora buenos resultados en la DF son la herbolaria (que forma parte de las prácticas basadas en la biología) y la acupuntura (una forma de medicina energética). El Iberogast (STW5), el rikkunshito y la menta piperita son los compuestos que cuentan con ensayos clínicos aleatorizados, controlados y comparativos que han demostrado alivio de los síntomas en la DF. El Iberogast (STW5) mejora los síntomas de la DF al producir la relajación del fondo gástrico y al favorecer el vaciamiento (1). El rikkunshito (constituido por 8 componentes entre hierbas, raíces, tallos, frutos y un hongo) ha logrado disminuir el dolor epigástrico y la plenitud postprandial, al promover la relajación adaptativa gástrica e incrementar el



vaciamiento (51, 52). La menta piperita ha demostrado aliviar los síntomas dispépticos a corto y largo plazos de pacientes con DF en comparación con placebo, debido a su efecto relajante muscular por antagonismo con los canales de calcio (53-55, 64). Existen estudios de buen diseño metodológico con resultados estadísticamente significativos a favor de la acupuntura en el tratamiento de la DF. Un meta análisis de 24 estudios clínicos de buena calidad y 3,097 pacientes demostró que la acupuntura es efectiva para el control sintomático de la DF y mejora la calidad de vida, con escasos efectos secundarios (56). Otra revisión sistemática y meta análisis que incluyó 16 estudios clínicos y 1,436 pacientes encontró que la acupuntura alcanzó un efecto favorable y estadísticamente significativo en la DF en comparación con acupuntura simulada y con el uso de medicamentos (procinéticos) al lograr mejoría de los síntomas y de la calidad de vida (57). El consenso mexicano sobre la dispepsia de la AMG estableció que se ha observado mejoría sintomática y de la calidad de vida en la DF al utilizar alternativas de tratamiento como la acu-

puntura, la electroacupuntura y la estimulación eléctrica transcutánea, pero reconoció que no hay evidencia contundente de la eficacia y seguridad de estas intervenciones (1).

### CONCLUSIÓN

La dispepsia es un complejo sintomático cuyo diagnóstico impone retos muy particulares. La correcta identificación de los síntomas, la aplicación de criterios clínicos, la búsqueda de datos de alarma y factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades orgánicas y el considerar la posible coexistencia de otros padecimientos con presentación clínica similar, son factores necesarios para establecer un diagnóstico preciso. Una vez descartadas las lesiones orgánicas mediante endoscopia se establece el diagnóstico de dispepsia funcional, que puede ser tratada con antisecretores, procinéticos, erradicación de *Helicobacter pylori*, antidepresivos tricíclicos y algunas formas de medicina alternativa.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, y cols. Consenso mexicano sobre la dispepsia. Rev Gastroenterol Mex. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2017.01.001>
- Carmona-Sánchez R. Epidemiología de los síntomas dispépticos. En: Remes-Troche JM editor. Síntomas gastrointestinales en México –Un estudio epidemiológico- SIGAME. 1ra. Edición. México: Editorial ASECOM; 2015:63-81.
- Carmona-Sánchez R. Dispepsia funcional. Rev Gastroenterol Méx 2016;81 (supl 1):50-52.
- Talley NJ. Functional dyspepsia. N Engl J Med 2015;373:1853-63.
- Rodríguez-García JL, Carmona-Sánchez R. Dispepsia funcional y dispepsia asociada a infección por *Helicobacter pylori*: ¿Son entidades con características clínicas diferentes? Rev Gastroenterol Mex 2016;81:126-133.
- Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. Aliment Pharmacol Ther. 2004;15,20:1045-52.
- Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2006;131:390-401.
- Chen SL, Gwee KA, Lee JS, et al. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:239-52.
- Stanghellini V, Talley NJ, Chan F, et al. Rome IV – Gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2016;150:1380-92.
- van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Meineche-Schmidt V, Veldhuyzen-van Zanten SJ, de Wit NJ, Jansen JB. Functional dyspepsia: not all roads seem to lead to Rome. J Clin Gastroenterol. 2009;43:118-22.
- Abid S, Siddiqui S, Jafri W. Discriminant value of Rome III questionnaire in dyspeptic patients. Saudi J Gastroenterol. 2011;17:129-33.
- Xiao YL, Peng S, Tao J, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. Am J Gastroenterol. 2010;105:2626-31.
- Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. Gastroenterology. 2014;146:932-40.
- Talley NJ. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. Korean J Intern Med. 2016;31:444-56.
- Huerta-Iga FM, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM, y cols. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. Rev Gastroenterol Mex. 2016;81:208-222.
- Min BH, Huh KC, Jung HK, et al. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in Korea: a population-based study using the Rome III criteria. Dig Dis Sci. 2014;59:2721-9.
- Gómez-Escudero O. Sobreposición de trastornos funcionales digestivos. En: Remes-Troche JM editor. Síntomas gastrointestinales en México—Un estudio epidemiológico— SIGAME. 1ra. Edición. México: Editorial ASECOM; 2015:161-178.
- Faintuch JJ, Silva FM, Navarro-Rodriguez T, et al. Endoscopic findings in uninvestigated dyspepsia. BMC Gastroenterol. 2014;14:19.
- Noh YW, Jung HK, Kim SE, Jung SA. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. J Neurogastroenterol Motil. 2010;16:148-56.
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8:401-9.
- Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. Scand J Gastroenterol. 2015;50:162-9.
- Yao X, Yang YS, Cui LH, et al. The overlap of upper functional gastrointestinal disorders with irritable bowel syndrome in Chinese outpatients: a multi-center study. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31:1584-93.
- Carmona-Sánchez R. Gastroparesia: abordaje y tratamiento. En: Amieva-Balmori M, Coss-Adame E, López-Colombo A, Remes-Troche JM, editores. Nuevos horizontes en trastornos funcionales digestivos. 1a edición. México: Clave Editorial; 2017:81-89.
- Stein B, Everhart KK, Lacy BE. Treatment of functional dyspepsia and gastroparesis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2014;12:385-97.
- Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? Gut. 2014;63:1972-8.
- Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. BMJ. 2015;351:h4347.
- Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:28-36.
- Carmona-Sánchez R. ¿Cuál es el papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la dispepsia en el 2015? Remes-Troche JM. Coss-Adame E. Trastornos funcionales digestivos y enfermedades gastroduodenales. 1a edición. México: Clave Editorial; 2015: 66-74.
- Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S, Annibale B, Vaira D. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? World J Gastroenterol 2014;20:8957-63.
- Sugano K. Should we still subcategorize *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia as functional disease? J Neurogastroenterol Motil 2011;17:366-71.
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:830-7.
- Chen SL, Gwee KA, Lee JS, et al. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:239-52.

33. ASGE Standards of Practice Committee, Shaukat A, Wang A, et al. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc.* 2015;82:227-32.
34. Yang YX, Brill J, Krishnan P, Leontiadis G; American Gastroenterological Association Clinical Practice Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the role of upper gastrointestinal biopsy to evaluate dyspepsia in the adult patient in the absence of visible mucosal lesions. *Gastroenterology* 2015;149:1082-7.
35. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:28-36.
36. Petrarca L, Nenna R, Mastrogiorgio G, et al. Dyspepsia and celiac disease: Prevalence, diagnostic tools and therapy. *World J Methodol.* 2014;4:189-96.
37. Sharma H, Verma AK, Das P, et al. Prevalence of celiac disease in Indian patients with irritable bowel syndrome and uninvestigated dyspepsia. *J Dig Dis.* 2015;16:443-8.
38. Rubio-Tapia A, Ramírez-Arias JF, Ángeles-Ángeles A, Uscanga-Domínguez LF. Biopsia intestinal: Utilidad y limitaciones. *Rev Gastroenterol Mex.* 2003;68 (Supl 3): 139-140.
39. Huerta-Iga FM, Murguía-Bañuelos ME, Huerta-de la Torre MF. Prevalencia de duodenitis microscópica en pacientes con dispepsia funcional por criterios de Roma III que no responden al tratamiento médico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79 (Supl 2):32.
40. Carmona-Sánchez R, Carrera-Alvarez MA, Pérez Aguilar RM. Utilidad de la toma sistemática de biopsias duodenales en pacientes con dispepsia no investigada. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76 (Supl 3):83.
41. Kindt S, Van Oudenhove L, Mispelon L, et al. Longitudinal and cross-sectional factors associated with long-term clinical course in functional dyspepsia: a 5-year follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:340-8.
42. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:912-21.
43. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, et al. WITHDRAWN: Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (2):CD002096.
44. Kim SE, Park YS, Kim N, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19:233-43.
45. Talley, NJ. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005;129:1753-55.
46. Hijo M, Miwa H, Yokohama T, et al. Treatment of functional dyspepsia with anti-anxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol.* 2005;40:1036-42.
47. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:177-184.
48. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1302-1310.
49. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, Heller S, González-Garaye A, Bacarreza D, Bielsa-Fernández MV, Bojórquez-Ramos MC, Bosques-Padilla F, Burguete-García AI, Carmona-Sánchez R, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. *Rev Gastroenterol. Mex* 2017;82:134-155.
50. The National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) [homepage on the Internet]. Bethesda, MD: The Center; c2017 [updated 2015 March; cited 2017 Feb 27]. Available from: <https://nccih.nih.gov/node/3768>.
51. Suzuki H, Matsuzaki J, Fukushima Y, Suzaki F, Kasugau K, Nishizawa T, 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.
52. Arai M, Matsumura T, Tsuchiya N, Sadakane C, Inami R, Yoshikawa M, et al. Rikkunshito improves the symptoms in patients with functional dyspepsia, accompanied by an increase in the level of plasma ghrelin. *Hepatogastroenterology* 2012;59:62-6.
53. Lacy BE, Chey WD, Cash BD, et al. A caraway oil/menthol combination improves functional dyspepsia (FD) symptoms within the first 24 hours: Results of a randomized controlled trial, which allowed usual FD treatments. *Gastroenterology* 2017; 152 (suppl 5): S307.
54. Chey WD, Lacy BE, Cash BD, Epstein M, Shah SM. Efficacy of caraway oil/L-menthol plus usual care vs placebo plus usual care, in functional dyspepsia patients with post-prandial distress (PDS) or epigastric pain (EPS) syndromes: results from a us RCT. *Gastroenterology* 2017;152 (suppl 5):S307.
55. Kligler B, Chaudhary S. Peppermint oil. *Am Fam Physician.* 2007;75:1027-30.
56. Zhou W, Su J, Zhang H. Efficacy and safety of acupuncture for the treatment of functional dyspepsia: Meta-analysis. *J Altern Complement Med* 2016;22:380-9.
57. Pang B, Jiang T, Du YH, Li J, Li B, Hu YC, et al. Acupuncture for functional dyspepsia: What strength does It have? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:3862916.

## Cómo evaluar y tratar el estreñimiento crónico

Dr. José María Remes Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana  
Xalapa, Veracruz, México

### INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es un síntoma gastrointestinal común que se presenta entre 2% y 20% de la población general (1, 2). En Estados Unidos afecta al menos a 10% de la población y anualmente es responsable de más de 2.5 millones de visitas médicas y de 92,000 hospitalizaciones (3). Si consideramos que a 85% de estos pacientes en algún momento se le prescribe algún laxante, los costos relacionados con este problema son extremadamente altos.

Si se excluye una causa secundaria, se considera que el estreñimiento es primario, idiopático o funcional (EF). Éste debe considerarse esencialmente un trastorno de la motilidad colorrectal y en la actualidad puede clasificarse en 3 sub-grupos: 1) estreñimiento con tránsito colónico lento (inercia colónica), 2) disfunción del piso pélvico (disinergia del piso pélvico, DD), y 3) estreñimiento con tránsito colónico normal (estreñimiento funcional) (4, 5). Además, puede existir una superposición entre estos sub-grupos, y así por ejemplo, en un estudio donde se evaluaron a más de 1,000 pacientes con estreñimiento idiopático, la forma más prevalente fue el estreñimiento funcional (59%), seguida de la disinergia del piso pélvico (25%), la inercia colónica (13%) y de una combinación de disinergia e inercia colónica (3%) (6).

En este capítulo revisaremos el abordaje diagnóstico y las opciones terapéuticas disponibles para el manejo del estreñimiento crónico (EF).

### ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Estrictamente, no existe una prueba considerada estándar de oro para el diagnóstico de estreñimiento crónico. Se considera que todas las pruebas disponibles son complementarias, ya que evalúan

diversos aspectos de la función colorrectal como su estructura, la motilidad, la sensibilidad y la coordinación recto-anal.

El EF es un síndrome clínico que presenta diferentes síntomas, los cuales se expresan de manera variable en los individuos, de acuerdo con diversos factores, como la localización geográfica, dieta y actividad física, entre otros. Incluso, entre algunos médicos existe heterogeneidad para definir al estreñimiento (frecuencia, esfuerzo, heces duras, evacuación incompleta) (7). El diagnóstico es clínico, en ausencia de inicio reciente y manifestaciones de alarma. Los criterios clínicos son de gran utilidad para el diagnóstico de EF, a la vez que ayudan a estandarizar poblaciones de pacientes para ser incluidos en ensayos clínicos (8). Los criterios de Roma, actualmente en su versión IV, son los más utilizados para el diagnóstico de EF (9).

Sin embargo, para la evaluación de los diferentes tipos de EF, se requiere una adecuada exploración física y estudios fisiológicos adicionales (manometría anorrectal, tránsito con marcadores radiopacos) (10, 11). No existe un panel de estudios mínimos necesarios para el diagnóstico de EF. El uso de pruebas de función tiroideas, calcio, búsqueda de sangre oculta en heces, debe ser realizado ponderando su utilidad en cada caso, cuando el clínico lo considere necesario, ya que el rendimiento diagnóstico de estas pruebas realizadas en pacientes con EF no ha sido evaluado de manera prospectiva (12).

La Escala de Bristol (EB) es un método que ha sido el resultante de la evaluación prospectiva de diversos predictores de síntomas y de tránsito colónico y han sido considerados como un instrumento fidedigno para evaluar el tránsito colónico (13).



La evaluación de la región anorrectal es indispensable para el abordaje inicial en el diagnóstico del paciente con estreñimiento crónico y debe ser incluida rutinariamente en todos los casos. La revisión de la región anorrectal debe ser sistemática, iniciando con una adecuada inspección en búsqueda de cicatrices, lesiones dermatológicas, paquetes hemorroidales externos y realizar una adecuada exposición de los pliegues anales en toda la circunferencia en búsqueda de fisuras. Esta inspección debe ser además dinámica, pidiendo al paciente que realice maniobra de contracción, que puede revelar la incapacidad para contraer adecuadamente o la presencia de anopatuloso. La maniobra defecatoria sirve para observar el descenso perineal, normal entre 1 y 3 cm, y buscando prolapsos hemorroidales, rectales, entre otros (14). Se realiza una evaluación sensorial de la región anal, utilizando un cotonete que se desliza en todos los cuadrantes del ano, lo que desencadena un reflejo de contracción. Su ausencia puede hacer sospechar de lesión radicular significativa.

El *tacto rectal (TR)* es el siguiente paso, con el cual se puede evaluar la presión en reposo, pero además, se realizan maniobras dinámicas como la contracción, para evaluar el incremento de la presión, y la maniobra defecatoria para valorar la relajación del esfínter anal y músculo puborrectal. Estudios han comparado al TR por un experto contra la manometría anorrectal y ha determinado una detección correcta de 86% para la presión en reposo, 88% para una adecuada contracción y 82% para alteración de la relajación del piso pélvico (15). Se ha realizado una revisión sistemática con meta análisis para evaluar la tasa de detección de DD mediante TR en pacientes con estreñimiento crónico, y se encontró que a pesar de la heterogeneidad entre los estudios, se estima una sensibilidad de 80% (64-90%, IC 95%) y una especificidad de 84% (64-94%, IC 95%) e incluso demostrando la asociación de criterios clínicos (Roma III) y el TR, incrementa la sensibilidad de los criterios para diagnóstico de DD de 72% a 86% (16).

La *colonoscopia* es un método de diagnóstico utilizado de manera amplia en pacientes con EF y con características especiales, en particular para excluir cáncer de colon. Se recomienda que la realización de un estudio de colonoscopia sea basado en la presencia de datos de alarma, además del estreñimiento, en poblaciones de riesgo como son aquellas con estreñimiento de inicio después de los 50 años de edad o con historia familiar de cáncer de colon. No se aconseja realizar este método de diagnóstico en sujetos estreñidos sin otros datos de alarma.

Después de descartar causas secundarias y de no presentar respuesta sintomática adecuada a un reto con fibra y laxantes, se propone la realización de estudios fisiológicos (17). No existe un consenso internacional en relación con qué estudio realizar de manera inicial en la evaluación de pacientes con estreñimiento, en la figura 1 se propone un algoritmo diagnóstico. Los estudios deben ser interpretados con base en el contexto clínico individual, ya que existen reportes de falsos positivos y negativos que pueden llevar a malinterpretación de las pruebas y tratamientos inadecuados.

La *prueba de expulsión del balón (PEB)* es considerada una prueba rápida, reproducible y económica para ayudar al diagnóstico de estreñimiento y DD. Dependiendo de la técnica utilizada, se determina como anormal si el balón no es expulsado entre 1 a 5 minutos (18, 19). Se ha evaluado el rendimiento diagnóstico de esta prueba en pacientes con DD mostrando una sensibilidad de 87.5% y especificidad de 89% con un valor predictivo negativo de 97% (20). Se han descrito variaciones en la técnica, bien sea en decúbito lateral izquierdo, con o sin tracción o en posición sentada. En relación con la posición, se ha determinado que existe una correlación moderada entre la PEB en decúbito lateral izquierdo y la posición sentada (21). A su vez, también se han utilizado diferentes volúmenes de aire o agua insuflado, siendo lo más consistente el inflado con 50 cc de agua, sin embargo, no existe consenso universal de cómo realizar esta prueba (22).

Por otra parte, se debe aceptar que incluso sujetos asintomáticos pueden no expulsar el balón, a la vez que algunos pacientes con DD pueden ser capaces de llevar a cabo su expulsión (23); estos falsos positivos y negativos deben interpretarse con cautela y en el contexto individual de cada paciente. Por último, se debe considerar que la posición es importante al momento de interpretar la prueba, un estudio de voluntarios sanos encontró que en posición de decúbito lateral, 60% de los sujetos fue incapaz de expulsar el balón, en tanto que en posición sentada sólo 16% no pudo expulsarlo (24).

La *manometría anorrectal* es el mejor método para confirmar el diagnóstico de DD ya que provee de una evaluación exhaustiva relacionada con la presión, sensibilidad y distensibilidad (25). Ha sido demostrada su utilidad para evaluar a pacientes con DD y derivado de la revisión de la literatura es el primer método para la evaluación de pacientes que no responden a un reto de tratamiento para el estreñimiento, pues ofrece el mejor rendimiento de diagnóstico (26). Se han postulado diferencias en

los subtipos de disinergia, que van en relación con las alteraciones que presentan los pacientes con DD, ya sea una alteración en la fuerzas propulsivas, o bien, alteración en la relajación de las estructuras del esfínter anal (relajación menor a 20%), lo que se ha incluido en los criterios de Roma para el diagnóstico de DD (27).

Las diferentes tecnologías utilizadas incluyen a la manometría convencional, bien sea con catéteres de estado sólido o de perfusión, que requieren de la técnica de "pull-through", es decir, la inserción completa y a profundidad del catéter y su retiro paulatino para identificar las zonas con incremento de presión para cada uno de los sensores. Existen valores normales para estas técnicas, pero la variabilidad de su aplicación en los diferentes laboratorios requiere que se estandaricen valores de normalidad para la población que se estudie. Más recientemente, se ha incorporado la tecnología de alta resolución, de igual forma en estado sólido y perfusión, que obvian la necesidad de realizar técnica de "pull-through" al contar con un mayor número de sensores (28). Se han definido parámetros de normalidad, pero igualmente se debe estudiar en cada población para ser aplicable. Por último, se ha incorporado la tecnología de alta definición, que es capaz de realizar una evaluación circunferencial de la topografía de la presión del esfínter anal y generar mediante un software especializado la reconstrucción de un mapa en 3 dimensiones. Se han publicado recientemente valores de normalidad en población norteamericana e incluso correlación de los defectos de la presión en topografía con ultrasonido endoanal de tercera dimensión (29, 30).

La presencia *per se* de un patrón manométrico con disinergia no define necesariamente la presencia de DD. La prevalencia de patrón manométrico compatible con disinergia en sujetos sanos es alta y varía con la posición que se adopta para la realización de la manometría (33). Por otra parte, se ha observado que hay pacientes con estreñimiento y DD que presentan alteraciones diversas en otros estudios fisiológicos, como la presencia de tránsito colónico lento, problemas de la dinámica del piso pélvico, entre otros (31). De tal suerte que para cumplir con el diagnóstico de DD, el paciente debe presentar estreñimiento que no responde a medidas de tratamiento convencional, con un patrón disinérgico, cualquier tipo (I-IV) y asociado a una de las siguientes características: 1) incapacidad de expulsar el balón (menos de 1 minuto), 2) retención de 5 o más marcadores radiopacos observado en una radiografía abdominopélvica a las 120 hrs después de tomar una cápsula

con 24 marcadores, y 3) retención de más de 50% de Bario en defecografía (38).

Los *estudios de imagen* como la *defecografía* (convencional o mediante resonancia magnética) son útiles para la detección de problemas estructurales que condicionan DD como el rectocele y la intususcepción que están presentes en algunos pacientes con estreñimiento (32). Los datos derivados de estos estudios son relevantes y pueden llevar a un cambio en la estrategia de tratamiento, además de observar otros defectos extraintestinales que pueden ser susceptibles de un tratamiento específico. Es importante mencionar que la defecografía puede ser normal entre 10 a 75% de los pacientes con estreñimiento y DD, mientras que se pueden reportar hallazgos que no tienen una correlación sintomática en hasta 77% de los casos (33).

No existe estandarización de la técnica y se practica de manera diferente entre los centros, sin contar que en muchos lugares no se realiza de manera rutinaria. La *defecografía* por resonancia magnética se ha incorporado de manera reciente en la investigación de problemas funcionales y anatómicos del piso pélvico. La principal ventaja de la resonancia magnética es que ofrece una visión más adecuada de las estructuras anatómicas aledañas y permite identificar en conjunto con mayor certidumbre problemas de la dinámica del piso pélvico (34, 35). De igual manera, se carece de estandarización de la técnica y tipo de resonador utilizado para su implementación.

Existen diferentes métodos para la evaluación del *tránsito colónico* en pacientes con EF. El método más accesible y económico es mediante los marcadores radiopacos. Existen variaciones con la metodología para el tránsito con marcadores. En la técnica de Hinton se administra una cápsula con 24 marcadores y se toma una radiografía de abdomen y pelvis a las 120 horas. El tener  $\geq 5$  marcadores en dicho tiempo hace el diagnóstico de tránsito colónico lento (36). El otro método es el de Metcalf, que incluye la administración de una cápsula con 24 marcadores cada 24 horas por 3 días y realizar una radiografía abdominopélvica al día 4 y 7, si la sumatoria de los marcadores observados en ambas radiografías es  $\geq 68$ , entonces se establece el diagnóstico de tránsito colónico lento (37). La cápsula de motilidad inalámbrica es una tecnología que incorpora un sensor de pH, uno de temperatura y otro de presión. Con esta tecnología se establece como tránsito colónico lento si tiene  $\geq 59$  h (38). La *cápsula de motilidad* es un método que permite la evaluación del vaciamiento gástrico y tránsito de intestino delgado. Está limitada por el costo y la disponibilidad.

El tránsito con radioisótopos por gammagrafía está sólo disponible en un centro a nivel mundial y sólo se ha utilizado con fines de investigación (39).

La manometría colónica y el baróstató son técnicas que se emplean en la evaluación de pacientes con estreñimiento de tránsito lento, en especial para pacientes seleccionados en los que se propone a la resección del colon para el tratamiento de la inercia colónica o con fines de investigación.

TRATAMIENTO

Medidas higiénico-dietéticas

Debido a que en algunos estudios el estreñimiento se asocia al sedentarismo y actividad física insuficiente, es recomendable la realización de actividad física moderada (p. ej., trotar, caminata) (40, 41, 42). El ejercicio es recomendable ya que mejora el tránsito intestinal y los síntomas de estreñimiento (43, 44 ). Una defecación apropiada requiere de una adecuada coordinación recto-anal. Para lograr esto es importante adoptar una postura correcta (favoreciendo la apertura del ángulo recto-anal) y realizar una maniobra de pujo sin esfuerzo excesivo, además de aprovechar los momentos de mayor actividad motora del colon (p. ej., al despertar o después de la ingesta de alimentos) (45). Se ha demostrado que una postura en cuclillas se asocia con una defecación más rápida y con menor esfuerzo que la postura sentada (46). Recientemente, se ha demostrado que el inclinarse mientras se está sentado (postura del pensador) favorece la apertura del ángulo recto-anal, esto demostrado mediante cinedefecografía (47).

En pacientes con una ingesta baja de fibra se recomienda el consumo de alimentos con alto contenido o suplementos, ya que éstos pueden aumentar la frecuencia de las evacuaciones. La ingesta de líquidos (1.5 a 2 litros por día) puede mejorar el estreñimiento y potenciar los efectos de la fibra en la dieta y los suplementos (48, 55). La evidencia sugiere que el efecto terapéutico de la fibra es mayor cuando se consumen más de 15 gramos al día (54, 55). Sin embargo, es *muy importante* mencionar que en algunos pacientes la fibra dietética o los suplementos pueden agravar los síntomas asociados al estreñimiento como distensión abdominal y flatulencias.

Tratamiento farmacológico

En los pacientes con EF que no responden a las medidas iniciales como ejercicio, dieta alta en fibra o suplementos, y/o consumo abundante de líquidos, se recomienda utilizar tratamientos farmacológicos.

En la tabla 1 se resumen los fármacos y la evidencia que apoya su uso. (Tabla 1)

**Polietilenglicol:** el polietilenglicol (PEG 3350) es un polímero orgánico que ejerce su actividad osmótica de manera proporcional al número de monómeros que lo forman, es inerte metabólicamente, no es metabolizado ni degradado por las bacterias colónicas, e interactúa con agua en solución para aumentar la presión osmótica. Existen múltiples estudios que demuestran la efectividad del PEG sobre el placebo, lactulosa y otros laxantes en el manejo del EF. En un meta análisis reciente (49), se evaluaron 19 estudios (9 con PEG solo, 8 con PEG + electrolitos, y 2 estudios comparando PEG vs. PEG+electrolitos) se demostró que la administración de PEG (con y sin electrolitos) incrementa el número de evacuaciones por semana y disminuye la consistencia de las evacuaciones. De acuerdo con la revisión de Cochrane de 2010 (50), el PEG es mejor que la lactulosa en aumentar la frecuencia de las evacuaciones, disminuir su consistencia y la necesidad de laxantes de rescate. Se ha estimado un NNT de 3 (IC 2-4) y la mayoría de los estudios tiene menos sesgo y heterogeneidad que otros fármacos. Los efectos secundarios reportados son poco frecuentes y los más comunes son dolor abdominal y cefalea. Aunque la mayor parte de los estudios tienen seguimientos menores a 6 meses, la efectividad del PEG parece no disminuir después de este tiempo. La dosis recomendada es 17 g de PEG diluido en al menos 250 mL de agua.

**Lactulosa:** la lactulosa es un disacárido sintético que no puede ser hidrolizado por la lactasa intestinal. Una vez en el colon es hidrolizada por las bacterias fermentándola en ácido láctico, fórmico y acético. Estos ácidos orgánicos acidifican las heces, forzando la evacuación (51). Su efecto aparece en las primeras 24 a 72 horas. En los ensayos clínicos aleatorizados contra placebo se ha demostrado superioridad en mejoría de la consistencia y la frecuencia de las evacuaciones, así como menor número de impactaciones fecales (52, 53, 54).

El NNT estimado para lactulosa es (IC 95% 2-7 ). Debido a que la lactulosa no se absorbe sistémicamente, se considera un fármaco muy seguro en niños y en mujeres embarazadas, considerándose en este grupo de pacientes como el tratamiento de primera línea (55). Es importante destacar que esta capacidad de fermentarse en la luz colónica es la responsable de efectos adversos como cólicos, flatulencias, dolor y distensión abdominal que a veces son poco tolerables en algunos pacientes, lo que limita su uso.

Tabla 1. Nivel de recomendación de la terapia farmacológica en estreñimiento crónico

| Medicamento                                    | Grado de recomendación | Nivel de evidencia |
|------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
| <b>Agentes formadores de bolo</b>              |                        |                    |
| Psyllium plantago                              | II                     | B                  |
| Policarbófilo y metilcelulosa                  | III                    | C                  |
| <b>Laxantes osmóticos</b>                      |                        |                    |
| Lactulosa                                      | I                      | B                  |
| Sorbitol                                       | III                    | C                  |
| Sales de Magnesio                              | III                    | C                  |
| Polietilenglicol                               | I                      | A                  |
| <b>Laxantes estimulantes</b>                   |                        |                    |
| Docusato de sodio                              | IV                     | C                  |
| Fenoltaleína, picosulfato de sodio, bisacodylo | III                    | C                  |
| Aceite ricinoleico                             | IV                     | D                  |
| Antraquinonas, senna, cáscara sagrada          | III                    | C                  |
| <b>Agonistas de los receptores 5HT4</b>        |                        |                    |
| Tegaserod                                      | I                      | A                  |
| Prucalopridal                                  | I                      | A                  |
| <b>Agonistas de los Canales de Cloro</b>       |                        |                    |
| Lubiprostone                                   | I                      | A                  |
| <b>Agonistas de la Guanilato Ciclasa</b>       |                        |                    |
| Linaclotida                                    | I                      | A                  |
| <b>Otros agentes</b>                           |                        |                    |
| Colchicina                                     | III                    | C                  |
| Misoprostol                                    | III                    | C                  |
| Probióticos                                    | II-III                 | C                  |

**Sales de magnesio:** el magnesio se encuentra en varias preparaciones de laxantes, incluyendo hidróxido de magnesio (leche de magnesia), sulfato de magnesio, y citrato de magnesio, y debido a que estas sales se absorben mínimamente ejercen un efecto osmótico, con una acción muy rápida (6 horas). Su eficacia ha sido demostrada en pacientes con periodos de inmovilización prolongada como pacientes en terapia intensiva durante periodos cortos (56). Existe un solo estudio sobre el uso crónico de leche de magnesia por más de 8 semanas en pacientes de >65 años y los resultados son controversiales (57). Debido a su potencial toxicidad renal, no se recomienda su uso por periodos prolongados ni en pacientes con depuración renal anormal. Se han descrito efectos cardiovasculares asociados a la hipermagnesemia como hipotensión, bradiarritmias y trastornos de la conducción (58).

**Laxantes estimulantes:** se denominan laxantes estimulantes a compuestos que de forma directa provocan un incremento de la peristalsis colónica y favorecen la secreción de agua y electrolitos. El picosulfato y el bisacodilo son difenilmetanos que pertenecen a esta clase de laxantes.

El bisacodilo es un ester ácido diacético que es hidrolizado en el intestino delgado por esterasas endógenas a su forma libre. Aunque en estudios previos no controlados con placebo no se había demostrado efecto benéfico en EC, en un estudio doble-ciego, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo con 55 pacientes, el uso de bisacodilo 10 mg QD aumentó de manera significativa el número de evacuaciones (1.8 vs. 0.95/d  $p=0.0061$ ), la consistencia ( $p<0.0001$ ) y el puntaje de mejoría global comparado con placebo (59). En otro estudio realizado por Kamm y cols. se demostró que el uso de bisacodilo durante 4 semanas en pacientes con EF no nada más mejoraba la frecuencia y la consistencia de las heces, sino también la calidad de vida de los pacientes (60, 61).

El picosulfato de sodio (PS) es una pro-droga que es hidrolizada a su forma libre por enzimas bacterianas, por lo que se vuelve activo en el colon después de que la flora bacteriana lo transforma en la misma molécula activa que el bisacodilo. En un estudio alemán multicéntrico aleatorizado, doble-ciego, paralelo, y controlado con placebo, la administración de PS se asoció a un porcentaje mayor de pacientes con >3 movimientos intestinales por semana (51.1% vs. 18%  $p<0.0001$ ), un aumento de >1 movimiento espontáneo adicional por semana (65.6% vs. 32.3%  $p<0.0001$ ), un mayor número de pacientes presentando su primer evacuación

dentro de las primeras 24 hrs (69% vs. 53%), y una mayor calidad de vida (62). El NNT con el uso de bisacodilo y PS se estiman en 3 (IC 95% 2-3.5).

Los efectos secundarios más comunes de los difenilmetanos son: dolor cólico, meteorismo y desequilibrio hidroelectrolítico, aunque también se han reportado erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones parecidas al lupus, y enteropatía con pérdida de proteínas. No existe evidencia para recomendar el uso de otros laxantes estimulantes como las antraquinonas (p. ej., senna, cáscara sagrada) en pacientes con EF. Este grupo de medicamentos puede ser útil para estreñimiento ocasional y en periodos cortos.

Los efectos secundarios establecidos de este grupo de medicamentos son: reacciones alérgicas, desequilibrio hidroelectrolítico y melanosis coli. La melanosis coli, o pseudo-melanosis coli, es debida a depósito de lipofusina y otros pigmentos en los macrófagos. La mayor parte de los pacientes desarrollan tolerancia, requiriendo aumentar la dosis de manera progresiva. No existe evidencia de que su uso crónico cause megacolon o cáncer colorrectal (63, 64).

**Laxantes emolientes o lubricantes:** este grupo de laxantes tiene un efecto detergente y básicamente lo que hacen es ablandar las heces. Los estudios con docusato son limitados y han mostrado resultados conflictivos, por lo que no se recomienda su uso para el manejo del EF (65, 66). La parafina líquida parece ser más efectiva que el placebo en aumentar la frecuencia de movimientos intestinales, aunque la experiencia es limitada a población pediátrica. Debido a que no hay estudios en EF con parafina líquida no es posible dar un grado de recomendación. Existe una combinación de lactulosa con parafina en gel, y con base en el único estudio disponible al respecto no es posible emitir una recomendación al respecto (67, 68). No existen estudios respecto del uso de aceite mineral, glicerina y aceite ricinoléico en el manejo del EF, y considerando sus efectos a largo plazo como malabsorción de vitaminas liposolubles, reacciones de cuerpo extraño incluyendo neumonía lipoide, e incontinencia anal, no recomendamos su uso (69).

**Tegaserod:** el tegaserod es un agonista selectivo de receptores de 5-HT<sub>4</sub> sin actividad sobre receptores 5-HT<sub>3</sub> que en múltiples ensayos clínicos demostró su eficacia en EF y SII-E (70). En marzo de 2007, la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU restringió la comercialización del tegaserod por el incremento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Este nexo fue poco claro, por lo que

en México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) decidió no suspender su comercialización en el país y sólo restringió su uso a pacientes sin riesgo cardiovascular (menores de 55 años, sin hipertensión y sin hipercolesterolemia) (71).

**Prucaloprida:** éste es un agonista altamente selectivo de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>4</sub> intestinales, por lo que tiene menor afinidad por la proteína hERG, que está relacionada con los efectos cardiovasculares adversos de los otros receptores de 5HT<sub>4</sub> como el tegaserod. Múltiples estudios han demostrado su eficacia sobre el placebo, y por ejemplo, un meta análisis de 16 estudios (72) en 3,943 pacientes mostró que es eficaz ya que incrementa la frecuencia y la consistencia de las evacuaciones espontáneas completas en todas sus dosis (1 mg, 2 mg y 4 mg). Se estima que el NNT para prucaloprida es de 5 (IC 95% 4-8). Los efectos adversos más comúnmente reportados son cefalea y diarrea, y es importante recalcar que su uso en pacientes mayores de 65 años ha demostrado ser seguro sin producir alteraciones electrocardiográficas ni en los signos vitales (73).

**Lubiprostona:** este medicamento es un ácido graso bicíclico que actúa activando los canales de cloro (CIC2) de la membrana apical intestinal promoviendo así la secreción intestinal de agua (74). En el estudio pivote de Johanson (75), el cual fue multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, 242 pacientes fueron asignados a 24 mcg de lubiprostona o placebo dos veces al día por 4 semanas. Los 120 pacientes tratados con lubiprostona reportaron un mayor promedio de evacuaciones espontáneas a la semana 1 en comparación con placebo (5.69 vs. 3.46,  $p=0.0001$ ), efecto que permaneció en las semanas 2, 3 y 4. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náusea (31.7%) y cefalea (11.7%). Se estima que el NNT con lubiprostona es de 4 (IC 95% 3-6) (76). Los efectos adversos reportados como náuseas, vómito y diarrea son comunes (incidencia variable de 2 a 75%), pero la presencia de efectos adversos serios que obligan la suspensión del fármaco son menores de 5 por ciento.

**Linaclotida:** éste es un péptido sintético de 14 aminoácidos que se une al receptor de la guanilato-ciclasa tipo C (GC-C) en la superficie de los enterocitos, aumentando la secreción intestinal de agua y electrolitos, además de tener un efecto antinociceptivo (77). Si bien este medicamento en su dosis de 290 mcgs al día ha demostrado su eficacia para el manejo del SII-E, recientemente se ha aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para el tratamiento del EC crónico, con una

dosis de 145 mcgs al día. Esta dosis ya se encuentra disponible en nuestro país. En un meta análisis de los 3 estudios pivotes de linaclotida en EC con 1,662 pacientes se demostró que el RR para alcanzar la variable primaria de éxito (más de 3 evacuaciones espontáneas completas por semana durante más de 75% del tiempo de tratamiento) fue de 3.80 (IC 95% 2-20 a 6.55) con linaclotida al compararlo con el placebo (78, 79, 80). Además, se ha demostrado que linaclotida mejora la consistencia de las evacuaciones, el esfuerzo para evacuar y otros síntomas asociados al estreñimiento, así como la calidad de vida. El NNT se estima en 6 (IC 95% 5-8). El evento adverso más común reportado es la diarrea, que se presenta entre 14-16% comparado con 5% con el placebo, pero la diarrea severa que lleve a suspensión del tratamiento se presenta en 4.8% de los casos.

**Plecanatida:** la plecanatida es un péptido de 16 aminoácidos que actúa como análogo de la uroguanilina, y que una vez que se une al receptor de GC-C, estimula la secreción de agua hacia la luz intestinal, lo que disminuye la consistencia de las heces favoreciendo su evacuación (74). Al igual que linaclotida, se ha descrito que plecanatida tiene efectos antinociceptivos (81). Existe un ECC fase III, multicéntrico, donde se ha evaluado el efecto de 3 o 6 mg de plecanatida durante 12 semanas comparado contra placebo en 1,394 pacientes con EF (82). En este estudio se encontró que los pacientes que recibieron plecanatida (3 o 6 mg) tuvieron una mejor respuesta (>3 evacuaciones espontáneas completas durante las 12 semanas de tratamiento) comparado contra placebo (21%, 19.5% y 10.2%,  $p=0.001$ ). También se demostró que la plecanatida (3 o 6 mg) aumentó significativamente el número de evacuaciones espontáneas por semana comparado contra placebo (3.2, 3.1 y 1.3  $p=0.001$ ). El efecto adverso más común fue diarrea en 5.9% de los pacientes que recibieron 3 mg, 5.7% en los que recibieron 6 mg y 1.3% en el grupo placebo. Este fármaco no se encuentra disponible en nuestro país.

**Probióticos, prebióticos y simbióticos:** se ha demostrado que la administración de probióticos específicos en pacientes con EF acelera el tránsito intestinal y aumenta la frecuencia de evacuaciones. Existen 3 meta análisis (83, 84, 85) que han demostrado que las cepas asociadas a mejoría son *Bifidobacterium lactis* HN019 y *Bifidobacterium lactis* DN-173 010, *Lactobacillus casei* Shirota, y *Escherichia coli* Nissle 1917.

Existen sólo 2 estudios de simbióticos en EF (86, 87). De forma global, los 2 estudios incluyeron a 166 pacientes, en uno se administró una combinación de



fructo oligosacáridos (FOS) y 7 probióticos (*B. Longum* NCIMB 30182, *B. breve* NCIMB 30180, *L. casei* NCIMB1 30185, *L. rhamnosus* NCIMB 30188, *L. acidophilus* NCIMB 30184, *L. bulgaricus* NCIMB 30186 y *S. thermophilus* NCIMB 30189) y en el otro una combinación de FOS y 4 probióticos (*B. lactis* HN019, *L. paracasei* Lpc-37, *L. rhamnosus* HN001, y *L. acidophilus* NCFM) durante 4 semanas. De acuerdo con el meta análisis de Ford (79), los simbióticos pueden tener un efecto benéfico en el EF. Aunque en los meta análisis se muestra el beneficio de los probióticos y simbióticos en EF, todos enfatizan el hecho del alto riesgo de sesgo y la heterogeneidad, por lo que son cautelosos en sus recomendaciones.

**Colchicina:** existen medicamentos que debido a sus efectos secundarios causan diarrea, como la colchicina, la cual está indicada para tratar ataques agudos de gota. Al menos 2 estudios han evaluado el uso de colchicina en EF con resultados favorables (88, 89). Si bien los estudios demuestran eficacia en colchicina, son estudios con muestras pequeñas y los resultados deben de tomarse con reserva.

**Elobixibat:** es un inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares que tiene efectos secretores y motores a nivel colónico (90). Existen 3 estudios que han evaluado el elobixibat en EF, demostrando que es capaz de acelerar el tránsito intestinal, aumentar la frecuencia y disminuir la consistencia de las evacuaciones (91, 92, 93). De igual manera, la distensión abdominal y el pujo disminuyó con elobixibat comparado con placebo. El efecto adverso más común fue diarrea (2-13%). Este fármaco no está disponible en nuestro país.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El objetivo de la terapia de biorretroalimentación (TBR) en los pacientes con DD es el de restaurar la coordinación recto-anal durante el acto defecatorio (94). Esto se logra mediante un proceso de enseñanza-aprendizaje utilizando técnicas auditivas y visuales, que permiten corregir la incoordinación abdomino-pélvica y las alteraciones sensitivas que padecen estos pacientes (95). Aunque existen diferencias metodológicas, al menos 7 estudios han demostrado que la TBR a corto (4 semanas) y largo plazos (12 meses) es superior al ejercicio, el PEG, el uso de benzodiacepinas para corregir la defecación

disinérgica (103). La RM estimada para tener éxito con TBR es de 8.86 (IC 95% 2.2-15.8), siendo factores predictores de buena respuesta el tener evacuaciones más duras, la disposición del paciente, la existencia de hipertonia del esfínter anal y una prueba de expulsión de balón anormal (96). Esta terapia no se asocia a efectos secundarios ni complicaciones, pero entre sus limitantes se destacan: disponibilidad limitada, así como la variabilidad de equipos, técnicas y protocolos. En nuestro país, existen centros de referencia con experiencia en la realización de TBR.

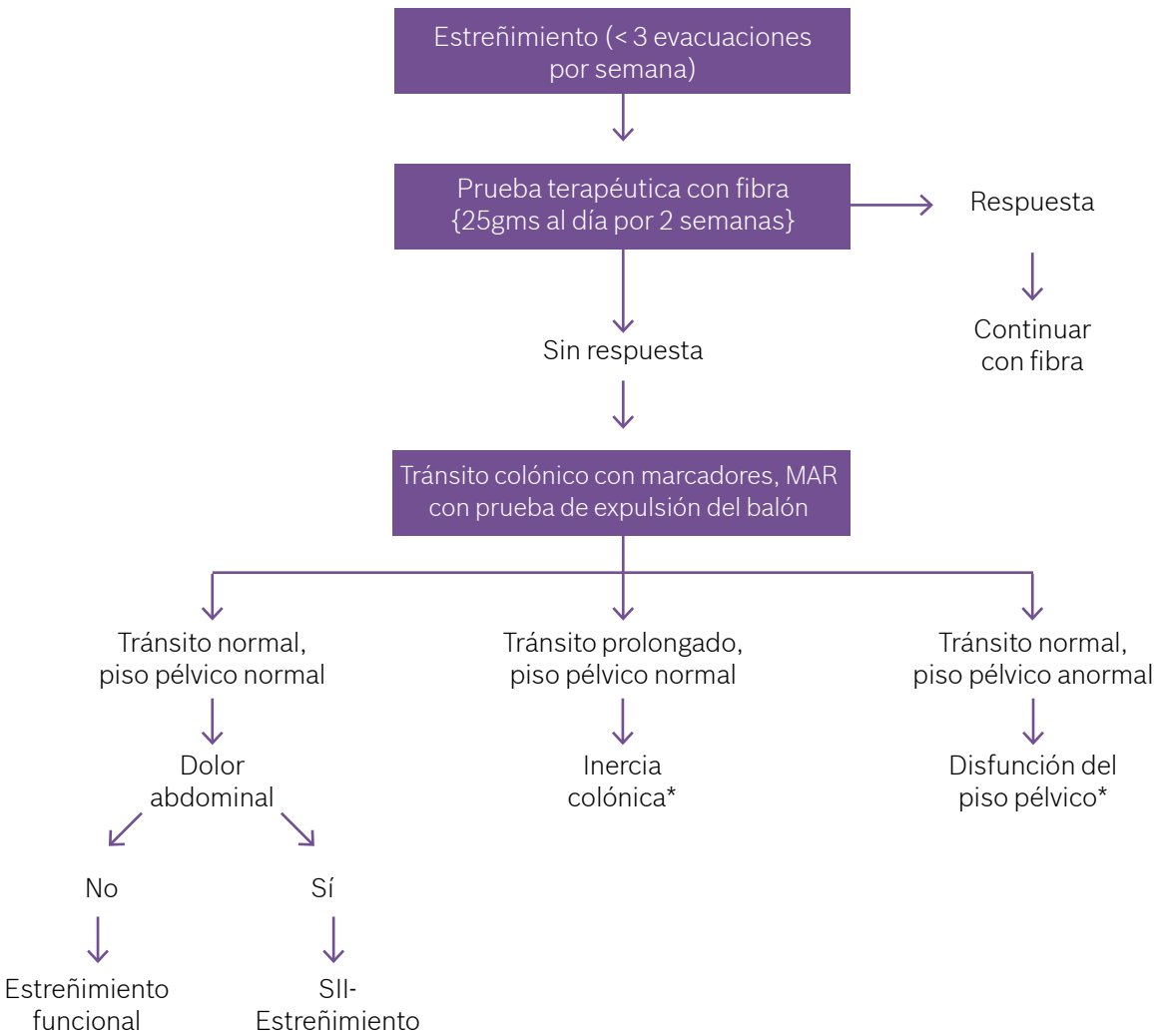
El uso de la toxina botulínica tipo A produce un efecto de inhibición neuromuscular potente que induce relajación del músculo liso y estriado. Con base en este principio, algunos estudios con muestras pequeñas han utilizado esta toxina con la finalidad de corregir el anismo, el dolor anal crónico y la DD (97). Este tratamiento es costoso, sus efectos secundarios incluyen dolor e incontinencia fecal, y se necesitan de más y mejores estudios para recomendar este tratamiento.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las indicaciones quirúrgicas en caso de EF no están bien definidas. En términos generales, son candidatos a cirugía los enfermos que no responden a tratamiento médico exhaustivo convencional. Es indispensable descartar que el estreñimiento no sea por disfunción del piso pélvico. Para ello se requiere un abordaje diagnóstico completo, que incluye estudios para excluir enfermedades metabólicas y alteraciones estructurales del colon y del recto. Los pacientes deben contar con tránsito colónico que confirme el diagnóstico de inercia colónica. La manometría anorrectal, el defecograma y la prueba de expulsión de balón son necesarias para descartar disfunción del piso pélvico. Se recomienda una valoración exhaustiva de la comorbilidad psiquiátrica.

La decisión de una intervención quirúrgica se fundamenta en la severidad de los síntomas y por el deterioro en la calidad de vida del enfermo (98, 99, 100). En la actualidad, se considera que el tipo de resección más efectiva es la colectomía con anastomosis ileorrectal o ileosigmoidea (101). Alrededor de 80% de los pacientes obtienen resultados favorables o satisfactorios.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico para la evaluación del estreñimiento



MAR: manometría anorrectal, SII: síndrome de intestino irritable  
Considerar que en algunos casos puede existir sobreposición de inercia colónica y disfunción del piso pélvico

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS, et al. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3530-3540.
2. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rate, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3130-3137.
3. Sonneberg A, Koch TR. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Dig Dis Sci* 1989;34:606-611.
4. Prather CM. Subtypes of constipation: sorting the confusion. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4(Suppl 2):S11-S16.
5. Wald A. Severe constipation. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2005;3:432-435.
6. Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM, Rath DM. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1997;40:273-279.
7. Sandler RS, Drossman DA. Bowel habits in young adults not seeking health care. *Dig Dis Sci* 1987;32:841-845.
8. Rao SSC. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2009;19:117-139.
9. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
10. Rao SS, Mudipalli RS, 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.
11. Ratuapli SK, Bharucha AE, Noelting J, et al. Phenotypic identification and classification of functional defecatory disorders using high resolution anorectal manometry. *Gastroenterology* 2013;144(2):314-322.
12. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-242.
13. Degen LP, Phillips SF. How well does stool form reflect colonic transit? *Gut* 1996;39:109-113.
14. Talley NJ. How to do and interpret a rectal examination in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2008;103(4):820-2.
15. Tantiplachiva K1, Rao P, Attaluri A, Rao SS. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(11):955-60.
16. Caetano AC, Santa-Cruz A, Rolanda C. Digital rectal examination and balloon expulsion test in the study of defecatory disorders: are they suitable as screening or excluding tests? *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:8654314.
17. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013;144(1):218-38.
18. Rao SS, Hatfield R, Soffer E, et al. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol* 1999;94:773-783.
19. Noelting J, Ratuapli SK, Bharucha AE, et al. Normal values for high-resolution anorectal manometry in healthy women: effects of age and significance of rectoanal gradient. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1530-1536.
20. Minguez M, Herreros B, Sanchiz V, et al. Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation. *Gastroenterology* 2004;126:57-62.
21. Ratuapli S, Bharucha AE, Harvey D, Zinsmeister AR. Comparison of rectal balloon expulsion test in seated and left lateral positions. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(12):e813-20.
22. Rao SS, Azpiroz F, Diamant N, et al. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14:553-559.
23. Rao SS, Mudipalli RS, 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.
24. Rao SS, Kavlock R, Rao S. Influence of body position and stool characteristics on defecation in humans. *Am J Gastroenterol* 2006;101(12):2790-6.
25. Bharucha AE. Update of tests of colon and rectal structure and function. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:96-103.
26. Rao SSC, Patel RS. How useful are manometric tests of anorectal function in the management of defecation disorders. *Am J Gastroenterol* 1997;92:469-75.
27. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 18. pii: S0016-5085(16)00222-5.
28. Carrington EV, Brokjaer A, Craven H, et al. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:625-35.
29. Coss-Adame E, Rao SS, Valestin J, et al. Accuracy and Reproducibility of High-definition Anorectal Manometry and Pressure Topography Analyses in Healthy Subjects. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(6):1143-50.
30. Raizada V, Bhargava V, Karsten A, Mittal RK. Functional morphology of anal sphincter complex unveiled by high definition anal manometry and three dimensional ultrasound imaging. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23(11):1013-9.
31. Glia A, Lindberg G, Nilsson LH, et al. Constipation assessed on the basis of colorectal physiology. *Scan J Gastroenterol* 1998;33(12):1273-9.
32. Shorvon PJ, McHugh S, Diamant NE, et al. Defecography in normal volunteers: results and implications. *Gut* 1989;30:1737-1749.
33. Savoye-Collet C, Koning E, Dacher J. Radiologic evaluation of pelvic floor disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:553-67.
34. Reiner CS, Tutuian R, Solopova AE, et al. MR defecography in patients with dyssynergic defecation: spectrum of imaging findings and diagnostic value. *Br J Radiol* 2011;84:136-144.
35. Bertschinger KM, Hetzer FH, Roos JE, et al. Dynamic MR imaging of the pelvic floor performed with patient sitting in an openmagnet unit versus with patient supine in a closed-magnet unit. *Radiology* 2002;223:501-508.
36. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut* 1969;10:842-847.
37. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, et al. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987;92:40-47.
38. Rao SS, Kuo B, McCallum RW, et al. Investigation of colonic and whole gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:537-544.
39. Burton DD, Camilleri M, Mullan BP, et al. Colonic transit scintigraphy labeled activated charcoal compared with ion exchange pellets. *J Nucl Med* 1997;38:1807-1810.
40. Huang R, Ho S-Y, Lo W-S, Lam T-H. Physical activity and constipation in hong kong adolescents. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e90193. doi:10.1371/journal.pone.0090193
41. Iovino P, Chiarioni G, Bilancio G, et al. New onset of constipation during long-term physical inactivity: a proof-of-concept study on the immobility-induced bowel changes. *PLoS One* 2013; 8(8):e72608. doi: 10.1371/journal.pone.0072608.
42. Oettlé GJ. Effect of moderate exercise on bowel habit. *Gut* 1991;32:941-4.
43. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(4):4229.
44. Koffler KH, Menkes A, Redmond RA, et al. Strength training accelerates gastrointestinal transit in middle-aged and older men. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:415-19.
45. Palit S, Lunniss PJ, Scott SM. The physiology of human defecation. *Dig Dis Sci* 2012 ;57(6):1445-64.
46. Sikirov D. Comparison of straining during defecation in three positions: results and implications for human health. *Dig Dis Sci* 2003;48(7):12015.

47. Takano S. Influence of body posture on defecation: a prospective study of "The Thinker" position. *Sands Tech Coloproctol* 2016;20:117–21.
48. Palsson O, Goode PS, Burgio KL, et al. Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):796–803.
49. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, Krassas G, Gullotta J. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016 Mar 31;16:42. doi: 10.1186/s12876-016-0457-9.
50. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethyleneglycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD007570.
51. Panesar PS, Kumari S. Lactulose: production, purification and potential applications. *Biotechnol Adv* 2011;29:940-948.
52. Bass P, Dennis S. The laxative effects of lactulose in normal and constipated patients. *J Clin Gastroenterol* 1981;3:23-8.
53. Wesselius-De Casparis A, Braadbaart S, Bergh-Bohlken GE, et al. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. *Gut* 1968;9:84-6.
54. Sanders HF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J Am Geriatr Soc* 1978;26:236-9.
55. Carulli N, Salvio GF, Manenti F. Absorption of lactulose in man. *Digestion* 1972;6:139-145.
56. Patanwala AE, Abarca J, Huckleberry Y, Erstad BL. Pharmacologic management of constipation in the critically ill patient. *Pharmacotherapy*. 2006;26(7):896-902.
57. Kinnunen O, Salokannel J. Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk-laxative. *Ann Clin Res* 1987;19:321-323.
58. Krendel DA. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990;10:42-45.
59. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1479-88.
60. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:577–83.
61. Müller-Lissner S, Richter E, Eberlin M, Weigmann H, Mück T, Kamm MA. Bisacodyl and sodium picosulfate improve bowel function and quality of life in patients with chronic constipation—analysis of pooled data from two randomized controlled trials. *Open Journal of Gastroenterology* 2017;7:32-43.
62. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897-903.
63. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. *Med Sci Monit* 2000;6:618-28.
64. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):232-42.
65. Castle SC, Cantrell M, Israel DS, et al. Constipation prevention: empiric use of stool softeners questioned. *Geriatrics* 1991;46:84-6.
66. Fain AM, Susat R, Herring M, et al. Treatment of constipation in geriatric and chronically ill patients: a comparison. *S Med Assoc J* 1978;71:677-80.
67. Gordin J, Berger M, Blatrix C, et al. The treatment of constipation in adults with lactulose + paraffin (Transulose registered) versus lactulose solution 50%. *Med Chir Dig*. 1997;26:91–5.
68. Olaeta-Elizalde RF + parafina (gel) en estreñimiento. *Lactulosa micronizada*. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(1):47-48.
69. Petticrew M, Rodgers M, Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care* 2001;10:268-73.
70. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No. CD003960.
71. Quigley EMM, Wald A, Fidelholtz J, et al. . Safety and tolerability of tegaserod in patients with chronic constipation: pooled data from two phase III studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:605-613.
72. Sajid MS, Hebbar M, Baig MK, Li A, Philipose Z. Use of prucalopride for chronic constipation: a systematic review and meta-analysis of published randomized, controlled trials. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:412-22.
73. Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplasse L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:991–e255.
74. Lacy BE, Chey WD. Lubiprostone: chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:143-52.
75. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170-7.
76. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011;60:209–18.
77. Videlock EJ, Cheng V, Cremonini P. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hep* 2013;11:1084–92.
78. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011;365:527-36.
79. Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009;104:125-32.
80. Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2010;138:886-95.
81. Brierley SM. Guanylate cyclase-C receptor activation: unexpected biology. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:632–40.
82. Miner Jr PB, Koltun WD, Wiener GJ, et al. A randomized phase iii clinical trial of plecanatide, auroguanylin analog, in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2017; doi: 10.1038/ajg.2016.611.
83. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(4):1075-84.
84. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(29):4718-25.
85. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(10):1547-61.
86. Waitzberg 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* 2013;32:27–33.
87. Fateh R, Iravani S, Frootan M, et al. Synbiotic preparation in men suffering from functional constipation: a randomised controlled trial. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13239.
88. Verne GN, Davis RH, Robinson ME, et al. Treatment of chronic constipation with colchicine: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:112-16.
89. Taghavi SA, Shabani S, Mehramiri A, et al. Colchicine is effective for short-term treatment of slow transit constipation: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Colorectal Dis* (2010) 25:389–394.
90. Gillberg PG, Dahlström M, Starke I, et al. The IBAT inhibition by A3309 – a potential mechanism for the treatment of constipation. *Gastroenterology* 2010;5 (Suppl 1): 224.
91. Simrén M, Bajor A, Gillberg PG, Rudling M, Abrahamsson H. Randomised clinical trial: the ileal bile acid transporter inhibitor A3309 vs. placebo in patients with chronic idiopathic constipation – a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:41–50.



92. Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H. A randomized placebo-controlled phase IIB trial of A3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1803–12.

93. Wong BS, Camilleri C. Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2154–64.

94. Rao SSC, Benninga MA; Bharucha AE, Chiarioni G, Di Lorenzo C, Whitehead W. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(5):594–609.

95. Rao SSC. Dyssynergic Defecation and biofeedback therapy. In *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:569–586.

96. Koh CE, Young CJ, Young JM, et al. Systematic review of randomized controlled trials of the effectiveness of biofeedback for pelvic floor dysfunction. *BJS.* 2008; 95:1079–1087.

97. Ron Y, Avni Y, Lukovetski A, et al. Botulinum toxin type A in therapy of patients with anismus. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(12):18216.

98. Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup MD, Rath MD. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1977;40:273-279.

99. Pfeifer J, Agachan F, Wexner SD. Surgery for Constipation. *Dis Colon Rectum* 1996;39:444-460.

100. Piccirillo MF, Reissman P, Wexner SD. Colectomy for slow transit constipation. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1987;69:71-75.

101. Pikarsky AJ, Singh JJ, Weiss EG, Noguerras JJ, Wexner SD. Long-term follow-up of patients undergoing colectomy for colonic inertia. *Dis Colon Rectum* 2001;44:179–183.

Tratamiento actual del síndrome de colon irritable

Dra. Celina Rodríguez Leal, Dr. Enrique Coss Adame

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

El síndrome de intestino irritable es el trastorno más frecuente diagnosticado en la práctica de un gastroenterólogo. Abarca desde los subtipos con predominio diarrea, estreñimiento, mixto o indeterminado. Al ser tan variable el espectro de la presentación no existe un medicamento para tratar a todos los pacientes, por lo que debemos enfocarnos en el síntoma principal para establecer estrategias de tratamiento, además de analizar los mecanismos fisiopatológicos como disbiosis, hipersensibilidad visceral, homeostasis de líquidos, alteraciones motoras, sobrecrecimiento bacteriano y neuroplasticidad (1). Es importante establecer una buena relación médico-paciente para validar los síntomas de los pacientes, así como fijar expectativas realistas, ya que nos enfrentamos a una enfermedad crónica. Se ha demostrado que al realizar ejercicio (20-60 minutos, 3 a 5 veces por semana) se mejora la percepción de los síntomas, así como la calidad de vida, en comparación con sujetos controles, además de prevenir recaídas comparado con sujetos controles (2).

MODIFICACIONES DIETÉTICAS

Es importante una historia dietética que nos permite identificar alimentos que pueden exacerbar los síntomas, ya que el efecto de la dieta sobre los síntomas puede atribuirse a la interacción entre la mala absorción de los hidratos de carbono, digestión de la fibra y la microbiota bacteriana y la alergia o intolerancia para algunos alimentos. Por tanto, la ingesta excesiva de alimentos energéticamente densos y con grandes cantidades de hidratos de carbono podría ser un factor desencadenante para aumentar la intensidad en los síntomas en los pacientes con SII, por lo que se debe individualizar la prescripción de la dieta de acuerdo con grupos de alimentos y tamaño de porciones (3).

La sobrepoblación bacteriana en el intestino delgado (SPB) es una condición definida por la presencia de  $\geq 10^5$  UFC/ml por cultivo de aspirado yeyunal en el intestino delgado (2, 5). La definición de SPB en SII no está bien establecida y los métodos para su diagnóstico son igualmente no bien definidos. Utilizando pruebas de aliento, se estima una frecuencia de 4 a 78% en pacientes con SII comparado con 1 a 40% en controles sanos. El incremento de bacterias intestinales puede modular múltiples funciones intestinales que alteran la digestión y absorción, además de favorecer a la activación inmune por medio de citocinas que influyen en la secreción epitelial, alteración en la señalización nociceptiva y en la motilidad, lo cual puede asociarse a la génesis de síntomas en SII (4). Existe una variedad de regímenes utilizados para el tratamiento de sobrepoblación bacteriana (SPB). El diagnóstico de este problema en pacientes con SII es basado en la sospecha clínica, sin embargo, se recomienda la realización de estudios paraclínicos para confirmar su presencia. No existe estándar de oro para el diagnóstico de SPB, aunque el cultivo de las secreciones intestinales, adquiridas mediante sondas, puede establecerse como el más fidedigno. Las pruebas no invasoras, tales como las pruebas de aliento (glucosa, fructosa, lactulosa) se han utilizado para el diagnóstico de SPB, sin embargo, hay falta de estandarización de su uso, lo que limita su aplicabilidad generalizada y el protocolo y niveles de corte de gas exhalado (H2 y CH4) de laboratorio a laboratorio. Su aplicabilidad es restringida en pacientes con problemas pulmonares crónicos, procesos renales crónicos y cirrosis hepática (5). Se ha ensayado una gran variedad de antibióticos tales como ciprofloxacino, amoxicilina/clavulonato, metronidazol, tetraciclinas, entre otros, por ciclos de 10 días. Es probable que al cabo de

tiempo de tratamiento el paciente requiera repetir ciclos, y esto estará determinado por la sintomatología del paciente (6).

En los pacientes con SPB, los carbohidratos son fermentados, lo que se asocia a un aumento de la producción de gas resultando en distensión y dolor abdominal. Así, 15% de la población produce meta-no debido a presencia de bacterias metanogénicas, este proceso se ha asociado a estreñimiento (SII-E). Se ha observado inflamación de bajo grado en la mucosa intestinal, incluso con incremento de linfocitos intraepiteliales. Existen reportes que relacionan a la SPB con la desconjugación de sales biliares causando inflamación de la mucosa, liberación de citocinas proinflamatorias (IL-8), así como estimulación de secreción de agua en el colon. La producción de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato), esenciales para la regulación del crecimiento epitelial del colon, se encuentra disminuida en pacientes con SPB y SII (7).

Algunos pacientes se benefician de la exclusión de alimentos productores de gas, incluyendo la dieta FODMAP baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables, como se identificó en un estudio realizado por Pérez y López con colaboradores en 2015 en población mexicana con mejoría en la distensión, dolor abdominal y flatulencia (8). Los FODMAP son oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos, alcoholes y polioles fermentables que muestran pobre absorción en el intestino delgado y fermentación rápida en el colon (9). Se ha reportado que esta dieta tiene un efecto positivo en cuanto a la reducción de los síntomas del SII (7). Staudacher y cols. (2012) observaron mediante un estudio aleatorizado, que los pacientes con una dieta baja en FODMAP mejoran los síntomas de distensión abdominal, borborismo y urgencia en comparación con los pacientes que continuaron con su dieta normal. Sin embargo, no se observó diferencia en los síntomas de estreñimiento y diarrea (10).

Algunos individuos son sensibles o malabsorben estos alimentos, causando síntomas como diarrea (efecto osmótico), gases (fermentación en colon), estreñimiento y dolor abdominal (11). Una dieta baja en FODMAP restringe el consumo de estos carbohidratos no absorbibles y se propone a este efecto como el principal factor que favorece beneficio en pacientes con SII (12). Las dietas bajas en FODMAP confieren efectos benéficos cuando se prescriben por periodos de 3 a 4 semanas, consistentes con una disminución de síntomas (flatulencias, distensión y dolor abdominal) en alrededor de 70% de los pacientes con SII, sin embargo, esta respuesta varía

para cada uno de los subtipos del SII. Estudios han demostrado que la restricción de estos compuestos promueve alteraciones en el tracto gastrointestinal, incluyendo efectos en el tránsito colónico (estreñimiento o diarrea) y alteraciones en la microbiota intestinal (disbiosis) (13). La dieta baja en FODMAP promueve cambios de la microbiota intestinal, reportando una disminución de *Bifidobacterias* y el aumento de *Clostridium* sp posterior a 3-4 semanas su restricción. La intervención con este tipo de dieta a largo plazo puede tener repercusiones desfavorables en la salud, así como generar un impacto negativo en el estado nutricional del paciente. Por el momento, falta evidencia para corroborar los efectos que se pueden tener a largo plazo una dieta baja en FODMAP (14).

La sensibilidad al gluten no celiaca descrita desde 1980 con una prevalencia de 0.5-13%, caracterizada por presentación de síntomas intestinales muy parecidos a los síntomas del SII asociados a la ingesta del gluten que desaparecen al suspenderlo de la dieta, excluida la presencia de enfermedad celiaca. Sin embargo, en estudios doble ciego aleatorizado cruzado en pacientes con sensibilidad al gluten con SII se les administraron distintas dosis de gluten o placebo sin lograr demostrar un efecto gastrointestinal específico a la ingesta del gluten, por lo que no se recomienda de forma rutinaria su exclusión en la dieta en este tipo de pacientes (15). Los mecanismos que conducen a la génesis de síntomas en el SII hasta el momento son un tema de debate, debido a la heterogeneidad en la fisiopatología de este trastorno, sin embargo, cada vez es más importante la alimentación en el desarrollo de síntomas (55). De acuerdo con la experiencia clínica, la ingesta de un grupo de selecto de alimentos es responsable de hasta 60% de los síntomas de los pacientes con SII. La aparición de estos síntomas puede ocurrir en el postprandio inmediato y hasta 3 horas después de la ingesta de alimentos. Se desconoce el mecanismo exacto para explicar esta asociación, pero se ha observado una activación de células inmunes, la distensión luminal y la hipersensibilidad visceral. Uno de los alimentos que se ha asociado más consistentemente con el desarrollo de síntomas en los pacientes con SII es el trigo, sin embargo, por el momento se desconoce qué componentes del trigo son responsables de los efectos clínicos (dolor y distensión abdominal), pero se ha vinculado a la proteína del trigo (gluten) y algunos carbohidratos (fructo-oligosacáridos) (16-17).

Aunque la incidencia de la malabsorción de lactosa no es mayor en los pacientes con SII, sí se observa que estos últimos pacientes responden a la mejoría de síntomas al suspender la ingesta de lácteos,

sobre todo respecto de la distensión abdominal. Se pueden realizar estudios como prueba de aliento para corroborar si el paciente tiene intolerancia u malabsorción a la lactosa.

Por mucho tiempo se ha sugerido la ingesta de fibra en los pacientes con SII, no obstante, se ha demostrado que puede recrudecer los síntomas como distensión abdominal y flatulencias. La ingesta de fibra soluble, descrita en un meta análisis de Moayyedi y colaboradores, establece su efecto benéfico en el SII, a diferencia del salvado (18).

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se debe iniciar tratamiento farmacológico en pacientes SII con afección en su calidad de vida. El tratamiento se debe basar en el subtipo y síntoma predominante, realizando cambios a las 2 o 4 semanas.

### Diarrea

Se puede utilizar loperamida 2 mg antes de los alimentos de forma regular o por razón necesaria para prolongar el tránsito intestinal e inhibir la peristalsis, reduciendo el volumen fecal, sin embargo, en estudios aleatorizados no se ha demostrado que mejore la distensión, dolor abdominal u otros síntomas asociados a SII (19).

Eluxadolina es un agente recién aprobado por la FDA para tratamiento de SII-D, actúa como agonista de los receptores mu-opioide y antagonista de los receptores delta-opioide. En estudios fase 3, se ha demostrado que disminuye la distensión abdominal y mejora la consistencia de las heces a dosis de 100 mg cada 12 horas comparado con placebo (20). Sus efectos adversos más frecuentes fueron náusea, vómito y dolor abdominal, siendo el efecto más serio la aparición de espasmo del esfínter de Oddi que puede conducir a pancreatitis (21).

También se ha ensayado un antagonista de 5HT3 como el ramosetron, que a dosis de 5 µg/día ha demostrado aumento en la consistencia de las evacuaciones comparado con placebo sin encontrar efectos adversos serios, como la colitis isquémica.

En pacientes con diarrea, a pesar de usar loperamida existe evidencia indirecta de que el uso de sequestradores de ácidos biliares (la colestiramina sólo está disponible en México), como el colestipol, colesvelam, produce una mejoría de los síntomas en SII con diarrea, basándose en que 50% de los pacientes con diarrea funcional y SII-D tiene malabsorción de ácidos biliares (22). Estos agentes actúan disminuyendo la secreción colónica y la motilidad (23). Una revisión sistemática que incluyó a 1,223 pacientes

con SII-D a los cuales se les realizó una prueba de Se-HCAT (ácido TauroH-23-(Se) seleno-25-homocólico) para diagnóstico de diarrea biliar, encontró que 26, 32 y 10% tenían malabsorción biliar leve, moderada y severa, respectivamente (24). Sin embargo, no hay estudios contundentes que evalúen el uso de colestiramina en SII-D.

Los antagonistas de los receptores 5-HT3 como alosetrón y ondansetrón mejoran la consistencia, la frecuencia y la urgencia de las evacuaciones en el SII con diarrea. Actúan a nivel central y periférico modulando la actividad visceral aferente del tracto gastrointestinal, al disminuir la motilidad colónica y secreción, además de mejorar el dolor abdominal.

Alosetrón no está disponible en México y su uso se encuentra restringido por efectos secundarios graves como estreñimiento severo y colitis isquémica. Alosetrón provee de alivio global en pacientes con SII sin estreñimiento (25). Una revisión sistemática y meta análisis evaluó la eficacia de este grupo de medicamentos. Alosetrón mostró ser superior a placebo (8 estudios, n = 4,987), con un NNT de 7 (mejoría global) y 8 (persistencia de síntomas) (26). En esta revisión, cilansetrón también mostró mejoría sobre placebo en la reducción global de los síntomas con un NNT de 6 y prácticamente sin efectos secundarios (27). Ramosetron es otro antagonista de 5HT3 que ha demostrado eficacia en el control de diarrea en pacientes con SII, así como síntomas globales (28).

Ondansetrón es otro antagonista 5-HT3, principalmente usado como antiemético, se ha demostrado que a dosis respuesta mejora la consistencia, frecuencia y urgencia de las evacuaciones, además disminuye la distensión abdominal (29).

### Dolor abdominal y distensión

Los antiespasmódicos son agentes que compiten selectivamente con la acetilcolina en las terminaciones parasimpáticas postganglionares o bloquean los canales de calcio, inhibiendo la contracción del músculo liso. Han demostrado tener mayor eficacia que el placebo para el control de dolor abdominal, mejoría global y puntaje de síntomas en SII. Existen varios subtipos: 1) agentes relajadores directos (trimebutina, mebeverina); 2) derivados de escopolamina (butilioscina, cimetropro, hiosciamina, levsina); 3) derivados de amonio (también bloquean los canales de calcio como el bromuro de otilonio y el bromuro de pinaverio), y 4) calcioantagonistas (citrato de alverina, fenoverina, pirenzepina, rociverina, menta piperita). Un meta análisis donde se incluyeron 2,333 pacientes en 29 estudios concluye la superioridad

de los antiespasmódicos vs. placebo para mejorar el dolor abdominal (58% de los pacientes con antiespasmódicos mejoraron vs. 46% del grupo placebo  $p < 0.001$ ), en la mejoría global (57% de tratados con antiespasmódicos mejoraron en comparación con 39% que recibieron placebo,  $p < 0.001$ ) y en el puntaje de síntomas (37% de los tratados con antiespasmódicos mejoraron en comparación con 22% de los tratados con placebo,  $p < 0.01$ ) (30).

El aceite de menta o menta piperita se considera tratamiento alternativo o naturista, sin embargo, al ser antagonista de los canales de calcio, mejora el dolor abdominal, sin embargo, estos efectos sólo se observan en las primeras 6-8 semanas, y posteriormente aumentan los efectos secundarios, por lo que su beneficio a largo plazo es limitado.

La combinación de simeticona/dimeticona con antiespasmódicos ha demostrado disminuir la tensión superficial de las burbujas de gas y evita su coalescencia, siendo eficaz mejorando el dolor y la distensión abdominal (13). Martínez-Vázquez y colaboradores reportaron en un meta análisis que la combinación de pinaverio con dimeticona y alverina-simeticona es superior a placebo en la mejoría de la distensión abdominal (31).

La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro sintético y no absorbible que actúa de forma luminal modulando la composición bacteriana del tracto gastrointestinal, logrando mejoría global de los síntomas en SII sin estreñimiento incluyendo distensión y percepción de distensión abdominal, así como la consistencia de las evacuaciones sueltas/líquidas, sin efectos adversos significativos. Se recomienda en pacientes donde predomina la distensión y a los que ha fallado la dieta baja en FODMAP, antiespasmódicos y ADT. Los estudios *TARGET 1* y *TARGET 2* demostraron que al administrarse 550 mg de rifaximina 3 veces al día por 2 semanas fue superior a placebo en la mejoría global de los síntomas ( $p < 0.001$ ), en la percepción de distensión ( $p < 0.001$ ), como en la mejoría de la consistencia de las evacuaciones, sin efectos adversos significativos (32). Además, la rifaximina puede negativizar la prueba de aliento con lactulosa en aproximadamente la mitad de los pacientes con SII, lo cual se ha asociado con una reducción en la intensidad de los síntomas del SII (33). En los pacientes que requieren retratamiento con rifaximina, ha demostrado efectividad similar a la presentada con el primer tratamiento, con evaluaciones hasta con 2 retratamientos y con una duración media de efecto de 4 meses (34-35). Se ha estudiado a la rifaximina en pacientes con SII no diarrea y existe evidencia de que la asociación

de rifaximina con neomicina proporciona alivio en pacientes con SII con estreñimiento cuando tienen producción de metano, determinado por pruebas de aliento, igual o mayor a 3 partes por millón en el aire exhalado. El beneficio confiere disminución de los síntomas de estreñimiento y distensión abdominal (36). Además, se ha ensayado el uso de rifaximina para el tratamiento de distensión abdominal con o sin síntomas de SII. La dosis administrada fue de 400 mg cada 12 h por 10 días. Se observó una disminución significativa en la percepción de distensión abdominal (41.3% vs. 22.9%,  $p = 0.03$ ) que se mantuvo en la fase de seguimiento sin tratamiento de 10 días (28.6% vs. 11.5%,  $p = 0.02$ ). Esto se correlacionó, además, con disminución de H<sub>2</sub> exhalado en una prueba de aliento con lactulosa (37). El mecanismo por el cual rifaximina ejerce su efecto benéfico no se conoce del todo, ya que estudios realizados en pacientes bajo tratamiento con rifaximina no ha determinado que la composición de la microbiota se vea alterada (38). Se postula algún efecto antiinflamatorio, pero por el momento es poco claro cómo es que este fármaco provoca los efectos benéficos en pacientes con síndrome de intestino irritable.

Los antidepresivos, en general, incluyendo los tricíclicos (actúan como anticolinérgicos, disminuyendo el tránsito intestinal, benéfico en el SII-D) y los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, han mostrado ser efectivos en la mejoría global de síntomas de SII, principalmente por sus propiedades analgésicas viscerales independientes de su efecto en el estado de ánimo, útiles principalmente en el tratamiento de dolor abdominal y en la mejoría global de los síntomas (39). Los trastornos psiquiátricos son frecuentes; hasta un tercio de los pacientes con SII puede sufrir de uno o más trastornos psiquiátricos. Se estima que entre 54 y 94% de los pacientes que buscan tratamiento tienen alguna comorbilidad psiquiátrica, especialmente trastornos del estado de ánimo y de ansiedad (40). El trastorno de somatización (SD) es también muy prevalente en los trastornos funcionales digestivos. Su prevalencia en SII va de 15% a 48%, manifestado por más síntomas gastrointestinales y extra-intestinales, así como otros trastornos psiquiátricos, además de mayor consumo de recursos de salud (consultas médicas y atención en los servicios de urgencias), y pérdida de días laborales, uso de benzodiacepinas, en comparación con pacientes sin trastorno de somatización (41).

El trastorno de pánico (TP) es un desorden psiquiátrico frecuente, con una prevalencia entre 1.5% y el 3.5%. A la vez, se ha identificado una alta comorbilidad entre el SII y TP. La prevalencia del SII en

pacientes con TP varía entre 25 y 44%, existiendo varios síntomas comunes para ambas entidades (náuseas, diarrea, dolor abdominal) (37). La prevalencia de un trastorno de pánico entre los pacientes con SII ha sido informada en un rango entre 0% y 41% (42).

Los pacientes con trastornos de ansiedad y SII presentan niveles basales de cortisol anormalmente elevados, así como funciones inmunes alteradas (aumento de los niveles de citoquinas). La prevalencia de trastornos de ansiedad en pacientes con SII fue de 5 a 50% (39).

Varios estudios han reportado una relación entre la historia de varios tipos de abuso en edades tempranas de la vida (trastorno de estrés postraumático) y SII. En un estudio se evaluó a pacientes con SII y se encontró que 36% de los pacientes cumplía con criterios diagnósticos para trastorno de estrés post-traumático (43).

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más diagnosticados en pacientes con SII. Existen muchos estudios que han evaluado la prevalencia de depresión en SII que va de 6 a 70% (38). Hasta 3% de estos pacientes cumplió criterios de depresión mayor. Finalmente, la evidencia de la relación entre SII y otros trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar y la esquizofrenia parece ser no significativa (44).

En un meta análisis reciente, los antidepresivos en general fueron superiores a placebo para mejoría del dolor abdominal ( $p = 0.03$ , NNT 5), la mejoría global ( $p < 0.001$ , NNT = 4) y el puntaje de síntomas ( $p = 0.001$ , NNT = 4) (45). Tanto los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, desipramina) como los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (sertralina, citalopram, paroxetina, fluoxetina) han demostrado ser superiores a placebo en la mejoría global de los síntomas. Se utilizan a dosis bajas y se observa respuesta tras 4-6 semanas de tratamiento. Los tricíclicos se asocian a estreñimiento, somnolencia y resequead oral, mientras que los inhibidores selectivos lo hacen con náuseas y diarrea, por lo que la selección del tipo de antidepresivo depende del subgrupo de SII, los efectos secundarios y la tolerancia del paciente (46). Los inhibidores selectivos de la recaptura de norepinefrina, como duloxetine y venlafaxina, han sido utilizados para dolor neuropático y fibromialgia, pero no hay estudios en SII, la mayoría en pacientes con trastorno depresivo mayor concomitante (47).

Se ha descrito que existen cambios en la microbiota intestinal en los pacientes con SII. Las diferencias en su composición son significativas en los pacientes con SII en comparación con los sujetos sanos (48). Los probióticos son microorganismos vivos que,

cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped (49).

Se han comparado distintos probióticos con placebo que concluyen que mejoran la calificación de los síntomas globales como en el dolor, flatulencia y distensión abdominal, sin embargo, no se sabe cuál especie o cepa es la más benéfica (50). Con los prebióticos y simbióticos no hay suficiente evidencia para recomendarlos (19).

Se ha ensayado en múltiples estudios el efecto de probióticos para el tratamiento del SII. Al analizar de forma global el efecto terapéutico de los probióticos sobre el SII los resultados son controversiales. Un meta análisis reciente concluyó que cepas específicas pueden ser de beneficio para el tratamiento de algunos síntomas de pacientes con SII, y en pocos casos promueven beneficio global. Por ejemplo, especies de *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* y *Lactobacillus acidophilus* mostraron control del dolor abdominal, mientras que *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus plantarum* mejoraron la distensión abdominal (51). Otro meta análisis en el que sólo se analizó el efecto de lactobacilos demostró que existe mejoría global en síntomas de SII y que el efecto parece ser mejor en adultos en comparación con población pediátrica (52).

### Estreñimiento

Existen múltiples mecanismos por los que la fibra parece regular el tránsito colónico en SII (53-54). Los agentes formadores de bolo y suplementos de fibras (solubles: *isphaghula*, polícarbófilo de calcio, *psyllium*; insolubles: salvado, maíz) se consideran una opción adecuada para todos los subtipos de SII, en especial para SII-E, debido a que tienen un efecto incrementando el volumen de las heces, así como su consistencia debido en parte a su efecto osmótico. Sin embargo, la efectividad de este tipo de suplementos en pacientes con SII es controversial debido a los efectos adversos (distensión y flatulencias) que se pueden originar durante la terapia. De acuerdo con un meta análisis donde se eliminaron estudios de baja calidad, se reportó que no hubo diferencias significativas entre la administración de formadores de bolo vs. placebo en la mejoría de los pacientes, en especial las derivadas del salvado debido a su alta capacidad de ser fermentadas, lo que puede incrementar el dolor e inflamación abdominal. Las fibras solubles (bajo fermentables) pueden ser una opción primaria para el tratamiento de SII, como coadyuvante en el tratamiento de algunos síntomas del SII, como el estreñimiento.



Los laxantes se utilizan de forma regular para mejorar hábitos intestinales en pacientes con estreñimiento y SII. La eficacia y seguridad reportada para estos compuestos es muy limitada debido a la pobre calidad de los estudios.

El polietilenglicol (PEG) es un laxante osmótico que se utiliza en el estreñimiento crónico idiopático con el respaldo de múltiples estudios corroborando su eficacia y seguridad. En el SII-E se ha observado aumento en el número de evacuaciones espontáneas al inicio del tratamiento, comparado con placebo. Sin embargo, en la semana 4 se observó mejoría en la consistencia de las evacuaciones espontáneas completas, disminución de la severidad del pujo, pero no mostró mejoría en el dolor o distensión abdominal (55).

Los agonistas de 5HT4 son enterocinéticos potentes con acción presináptica, principalmente mediada por serotonina, promoviendo la liberación de acetilcolina, lo que resulta en incremento de la contractilidad, secreción de líquidos y electrolitos (56).

Algunos agonistas de los receptores 5-HT4 pueden mejorar los síntomas en el SII-E. Tegaserod ha mostrado ser efectivo en estudios realizados por Ford y colaboradores al mejorar los síntomas globales, dolor abdominal y hábito intestinal. Se recomienda a dosis de 6 mg cada 12 horas (57). Además, se ha comprobado su eficacia mayor al combinarse con PEG vs. polietilenglicol solo (58). Se desaconseja su uso en mayores de 55 años, o con antecedente de padecimientos cardiovasculares, ya que presenta como evento adverso infarto agudo al miocardio, angina de pecho inestable, enfermedad vascular cerebral y muerte súbita (11). En 2006, Tegaserod fue retirado el mercado al encontrarse en un meta análisis un incremento en la frecuencia de efectos adversos cardiovasculares en sujetos tratados con este fármaco (59). En México, su uso está restringido a pacientes menores de 55 años sin factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, arritmias o uso de medicamentos que prolonguen el QT en el electrocardiograma) (60).

Otros 2 agonistas 5-HT4 disponibles en México son el succinato de prucaloprida y mosaprida, procinéticos que actúan promoviendo la neurotransmisión colinérgica, noradrenérgica y no colinérgica en las neuronas entéricas, estimulando la secreción intestinal y aceleración del tránsito de intestino delgado y grueso. La prucaloprida ha demostrado beneficio en estreñimiento crónico idiopático, pero no ha sido evaluada en SII-E, donde teóricamente podría empeorar el dolor abdominal (61, 62). Existe poca evidencia de la utilidad de mosaprida en SII, empleada

con mayor frecuencia para la dispepsia funcional; sin embargo, un estudio piloto con 37 pacientes con SII-E y controlado con placebo reportó disminución del umbral al dolor y percepción rectal en respuesta a baróstatos tras la administración de mosaprida (63). Algunos fármacos pueden tener un efecto mixto agonista 5-HT4 y antagonista 5-HT3, como cisaprida y renzaprida. El primero de ellos, en forma similar al tegaserod, fue retirado de la mayor parte de los mercados debido al riesgo de arritmias asociadas a prolongación del segmento QT, sin embargo, aún se encuentra disponible en México. El segundo, no disponible en México, tiene escasa evidencia de beneficio en SII (64).

Linaclotida, un agonista de guanilato ciclasa C, aumenta la secreción de Cl y HCO<sub>3</sub> hacia el lumen intestinal al activar al receptor de fibrosis quística (CFTR), lo que favorece la movilización de agua debido al gradiente osmótico. Este efecto hidrata las heces, incrementa su volumen y favorece la peristalsis intestinal (65). A su vez, linaclotide tiene efecto antinociceptivo, aparentemente al incrementar las concentraciones de guanilato monofosfato cíclico (GMPc) a nivel de las terminales nerviosas, lo que disminuye el dolor y distensión abdominal en pacientes con SII (66). Está indicado para el tratamiento de SII con estreñimiento a dosis de 245 ug/día y debe ser ingerido 1 hora previa al primer alimento para evitar la aparición de su efecto adverso más frecuente, que es la diarrea. Está recomendado en el SII-C con constipación persistente a pesar de PEG. Dos estudios pivote evaluaron la utilidad de linaclotida en los principales síntomas del SII-E. El estudio 31 fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, que asoció su uso con la mejoría significativa de los síntomas en SII, incluyendo frecuencia de EE, EE completas ( $p < 0.0001$ ), consistencia, severidad de pujo y síntomas abdominales (distensión subjetiva, gas y malestar) ( $p = 0.0003$ ) (67). El segundo estudio, llamado 302, con el mismo diseño, evaluó a las 26 semanas donde se aprecia ganancia terapéutica sobre placebo de 17% y mejoría significativa en todos los puntos de desenlace, puntajes en escala visual de síntomas y escalas de calidad de vida, con un NNT de 5.1 (respuesta global), 7 (dolor) y 4 (EE completas) (68).

Lubiprostone, otro secretagogo, análogo de las prostaglandinas, actúa localmente al activar los canales de calcio que aumentan la secreción y motilidad gastrointestinal. Este medicamento no se absorbe sistémicamente, lo que le confiere un perfil de seguridad adecuado. Infortunadamente, este medicamento no se encuentra disponible en México. Se

ha reportado su efecto positivo en la mejoría global, la distensión y el dolor abdominal, además en la forma y la frecuencia de las evacuaciones en pacientes con SII-E. Aunque la experiencia es mayor en estreñimiento crónico idiopático, su eficacia en SII-E se ha visto en dosis menores evaluadas en 3 estudios principalmente, donde mostró su superioridad frente al placebo en mejoría de síntomas globales, dolor, distensión, forma y frecuencia de las evacuaciones, tras un seguimiento a 1 y 2 meses (69). En un seguimiento a 36 y 52 semanas, se apreció una mayor frecuencia de evacuaciones espontáneas y menor puntaje de dolor y distensión abdominal comparado con placebo (70). La dosis utilizada con mayor frecuencia es 24 ug/día con la que se consigue un incremento significativo en la frecuencia de las evacuaciones. El efecto adverso más frecuente es la diarrea, y a pesar de ser un fármaco que no se absorbe, se ha descrito náusea en cerca de un tercio de los pacientes sometidos a este tratamiento, lo que obliga a la suspensión del tratamiento en hasta 5% (71).

#### OTRAS TERAPIAS

El sustento científico y la efectividad de otras terapias son controversiales. Sólo enumeramos las que se han realizado en alguna ocasión. 1) El trasplante de microbiota fecal en ensayos no controlados muestran mejoría de los síntomas en 52 a 69% (72), por lo que se recomienda realizarse sólo bajo estrictos protocolos de investigación. 2) La medicina

complementaria y alternativa es heterogénea y sin criterios para su implementación (73). 3) La acupuntura ha demostrado seguridad, pero no muestran beneficio en ensayos controlados (74, 75). 4) La terapia cognitiva conductual, la terapia psicológica multi-componente y la psicoterapia dinámica administradas por personal calificado han demostrado mejorar los síntomas del SII, por lo que se plantean como tratamiento alternativo, principalmente en pacientes con comorbilidad psicológica. 5) La terapia de relajación, la terapia conductual auto-administrada o de contacto mínimo, la terapia cognitiva conductual administrada por internet, la terapia de manejo del estrés, la terapia psicológica multi-componente por teléfono y la terapia tipo “mindfulness” no han demostrado ser efectivas para mejorar los síntomas del SII (76). 6) Finalmente, la hipnoterapia realizada por personal calificado es eficaz en el tratamiento del SII. El meta análisis realizado por Pajak y colaboradores mostró su efectividad en la mejoría de los síntomas del SII en comparación con los controles (77).

#### CONCLUSIÓN

Existen múltiples terapias en síndrome de intestino irritable. Éstas se deben individualizar en su implementación, tratando de determinar el mecanismo fisiopatológico del síntoma que lleva a su aplicación. Esto ofrecerá los mejores resultados para lograr mejorar la calidad de vida de los pacientes.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Halland M, Talley NJ. New treatments for IBS. *J Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:13-23.
- Johannesson E, Ringström G, Abrahamsson H, et al. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol* 2015;21:600-8.
- McKenzie YA, Alder A, et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet* 2012;25:260-274.
- Vanner S. The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: implications for treatment. *Gut* 2008;57:1315-1321.
- Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2009;23:337-352.
- Van Citters GW, Lin HC: Management of small intestinal bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:317-320.
- Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: Meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2482-91.

8. Pérez López N, Torres-López E, et al. Respuesta clínica en pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable tratados con dieta baja en carbohidratos fermentables (FODMAP). *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80:180-5.
9. Spiller R. Irritable bowel syndrome: new insights into symptom mechanisms and advances in treatment. *F1000Research*. 2016;5.
10. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome.
11. Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(12):1256-1270.
12. Spencer M, Chey WD, Eswaran S. Dietary Renaissance in IBS: Has Food Replaced Medications as a Primary Treatment Strategy? Current treatment options in gastroenterology. 2014;12(4):424-440.
13. Bonh L, Storsrud S, Liljebo T, et al. Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome as Well as Traditional Dietary Advice: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149:1399-1407.
14. Spiller R. Irritable bowel syndrome: new insights into symptom mechanisms and advances in treatment. *F1000Research*. 2016;5.
15. Biesiekierski JR, Peters SI, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly-absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8.
16. Golley S, Corsini N, Topping D, et al. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutr* 2015;18:490-9.
17. Gibson PR, Muir JG, Newnham ED. Other dietary counfounders; FODMAPs et al. *Dig Dis* 2015;33:269-76.
18. Moayyedi P, Quigley E, Lacy BE, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1367-74.
19. Talley NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:750-758.
20. Traynor K. Eluxadolone approved for irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(13):1078.
21. Wadhwa A, Camilleri M, Grover M. New and Investigational Agents for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17:46.
22. Wong BS, Camilleri M, Carlsson P, et al. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1009-15.
23. Barkun A, Love J, Gould M, et al. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: Pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:653-9.
24. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, et al. Systematic review: The prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoeapredominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:707-17.
25. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014 Nov;147(5):1149-72.
26. Andresen V, Montori VM, et al. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):545.
27. Ford AC, Brandt LJ, et al. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1831-43.
28. Chiba T, Yamamoto K, Sato S, Suzuki K. Long-term efficacy and safety of ramosetron in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:123-8.
29. GarsedK, Chervoa J. et al, A randomised trial of ondansetron for the treatmente of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014;63:1617-25.
30. Ruepert L, Quartero AO et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Conchrane Database Syst Rev* 2011;10:CD003460.
31. Lopez-alvarenga JC, Sobrino-Cossio S et al. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel síndrome treatments: An analysis with pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg po bid. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;31:615-24.
32. Pimentel M, Lembo A et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
33. Schmulson M, Bielsa MV et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: and evidencie-based review. *Res. Gastroenterol Mex* 2010;75:405-11.
34. Pimentel M, Morales W, Chua K, et al. Effects of Rifaximin Treatment and Retreatment in Nonconstipated IBS Subjects. *Dig Dis Sci* 2011;56:2067-2072.
35. Laterza L, Ianiro G et al. Rifaximin for the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel síndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:607-15.
36. Pimentel M, Chang C, Chua KS, et al. Antibiotic Treatment of Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* (2014)59:1278-1285.
37. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Rifaximin in Patients with Abdominal Bloating and Flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:326-333.
38. DuPont HL. Review article: the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43 Suppl 1:3-10.
39. Dekel R, Drossman DA, Sperber AD. The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:329-39.
40. Fadgyas-Stanculete et al. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations *Journal of Molecular Psychiatry* 2014, 2:4.
41. Carol S North et al. Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: Implications for treatment *World J Gastroenterol* 2007 April 14;13(14):2020-2027.
42. Hausteiner-Wiehle et al. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders *World J Gastroenterol* 2014 May 28;20(20):6024-6030.
43. Irwin C, Falsetti SA, Lydiard RB, Ballenger JC, Brock CD, Brenner W: Comorbidity of posttraumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996;57:576-578.
44. Fadgyas-Stanculete et al. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations *Journal of Molecular Psychiatry* 2014, 2:4.
45. Ruepert L, Quartero AO, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD003460.
46. Dekel R, Drossman DA, Sperber AD. The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:329-39.
47. Lewis-Fernandez R, Lam P, et al. An open-label pilot study of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36(6):710-715.
48. Kassinen A, Krogius-Kurikka L et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24-33.
49. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):506-14.
50. Ford AC, Quingley EM et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and symbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-61.
51. Ortiz-Lucas M, Tobias A, Saz P, Sebastian JJ. Efecto de los probióticos en los síntomas del síndrome del intestino irritable: un meta-análisis actualizado. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105(1):19-36.
52. Tiequn B, Guanqun C, Chuo Z. Therapeutic Effects of Lactobacillus in Treating Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Intern Med* 2015;54:243-249. Ford AC, Quigley EMM, Lacy B, et al. Efficacy

- of Prebiotics, Probiotics, and Symbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 1-15. Ojo: ésta referencia tendría que ser la 53.
53. Jadallah KA, Kullab sm y Sanders DS. Constipation-predominant irritable bowel syndrome: A review of current and emerging drug therapies. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(27): 8898-8909.
  54. Schmulson MJ, Noble Lugo A, Valenzuela de la Cueva VM, et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología del síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009; 1(74):63-70.
  55. Champan RM, Stanghellini V et al. Randomized clinical trial: Macrogol/PEG3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1508-15.
  56. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014 Nov;147(5):1149-72.
  57. Fayyaz M, Lackner JM. Serotonin receptor modulators in the treatment of irritable bowel syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(1):41-48.
  58. Khoshoo V, Armstead C, Landry L. 2006. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23:191-6.
  59. Pasricha PJ. Desperately seeking serotonin... A commentary on the withdrawal of tegaserod and the state of drug development for functional and motility disorders. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2287-90.
  60. Comunicado a los Profesionales de la Salud. Tegaserod (Zelmac) 18 de Junio de 2008. <http://www.cofepris.gob.mx/bv/tegaserod>.
  61. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *New Engl J Med*. 2008;358(22):2344-2354. Quigley E, Vandeplasse L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation—a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29. Ojo: ésta referencia tendría que ser la 62.
  62. Keating GM. Prucalopride: A review of its use in the management of chronic constipation. *Drugs* 2013;73:1935-50.
  63. Kanazawa M, Watanabe S, et al. Effect of 5-HT4 receptor agonist mosapride citrate on rectosigmoid sensorimotor function in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:754-e332.
  64. Scarpellini E, Tack J, et al. Renzapride: a new drug for the treatment of constipation in Irritable Bowel Syndrome. *Expert Opin Investing Drugs* 2008;17(11):1663-70.
  65. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol*. 2010;649(1-3):328-35.
  66. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5' monophosphate. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1334-46.
  67. Rao S, Lembo AJ, et al. A 12 week, randomized, controlled trial with a 4 week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1714-24.
  68. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1702-12.
  69. Johanson JF, Drossman DA, et al. Clinical trial: Phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:685-96.
  70. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:587-99.
  71. Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Icaza-Chavez ME, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. C) Tratamiento médico y quirúrgico. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;2(76):141-154.
  72. Pinn DM, Arodiadis OC, et al. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27:19-29.
  73. 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.
  74. Manheimer E, Cheng K, Wieland LS, et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005111.
  75. Manheimer E, Cheng K, Wieland LS, et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005111.
  76. 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.
  77. 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.



## Tratamiento actual de la Hepatitis C

Enrique Wolpert Barraza

Clínica Lomas Altas y Centro Médico ABC  
Ciudad de México, México

La hepatitis C es un problema de Salud Pública Global que afecta alrededor de 71 millones de personas en el mundo y puede producir cirrosis hepática y cáncer primario de hígado en una proporción importante de los pacientes infectados que no reciben tratamiento. (1, 3) La infección por virus C puede cursar asintomática durante muchos años y los pacientes si acaso se quejan de fatiga . Esto obliga a realizar campañas de detección temprana ya que en estadios tardíos los pacientes pueden acudir al médico ya con cirrosis e insuficiencia hepática avanzada o bien con hepatocarcinoma (4, 6).

Durante muchos años la prevalencia mundial de hepatitis crónica por virus C se estimaba entre 130 - 170 millones de personas infectadas y estas cifras eran aceptadas universalmente (7, 8). Sin embargo, publicaciones recientes señalan que la prevalencia es mucho menor, en el año 2015, de 1.0 % (95% CI 0.8 - 1.1) con una cifra de 71.1 millones de pacientes con viremia (95% CI 62.5 - 79.4) (2). Esta discrepancia en las cifras se puede deber a varios factores pero sin duda uno que es reconocido por varios autores es que en algunos países de Africa , la prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C fue sobrestimada y por otra parte la detección del virus C pudo haber sido realizada varias veces en los mismos pacientes dando lugar a estimaciones equivocadas (2, 3) En este año de 2017, la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) publicó la estrategia para eliminar la infección por hepatitis para el año 2030 y en el acuerdo de la 69 Asamblea la WHO aprobó la "Estrategia Global para el Sector Salud" que incluye la eliminación de la hepatitis para 2030, una reducción del 90% de nuevos casos de infección por el virus de la hepatitis C, una disminución de muertes atribuibles a la hepatitis C del 65% y la necesidad de tratar con los antivirales directos al

80% de los pacientes elegibles (1). A este respecto resulta muy pertinente el artículo publicado este año por Homie Razavi y colaboradores en la Revista The Lancet Gastroenterology & Hepatology (2) en donde utilizando la información más actualizada y un instrumento modelo estadísticamente validado, el grupo experimentado de epidemiólogos que participó en el estudio, calculó que la prevalencia mundial de hepatitis C en el año 2015 era menor a la que se estimaba anteriormente: Los genotipos 1 y 3 fueron la causa más común de infección : 44% y 25%, respectivamente. Las cifras actuales son reconocidas por la WHO "Global Hepatitis Report" 2017 ya que están basadas en datos más robustos, en modelos epidemiológicos que si bien pueden no ser perfectos nos permiten tener un conocimiento más preciso de la carga de la enfermedad (1, 3). El conocer con absoluta precisión el número de pacientes infectados con el virus C es crucial a nivel global pero sobre todo para los países en desarrollo como México que necesitan presupuestar con cifras lo más cercanas a la realidad los recursos que se van a necesitar para adquirir los medicamentos que nos permitan cumplir con las expectativas señaladas por la WHO.

La estrategia global para el sector Salud de la WHO en hepatitis 2016–2021 convoca como se mencionó a eliminar a la hepatitis por virus como un problema de Salud Pública para el año 2030 reduciendo las nuevas infecciones en un 90% y la mortalidad en 65%. Este informe se enfoca tanto en hepatitis B como en hepatitis C que, juntas, son responsables del 95% de las muertes atribuidas a hepatitis.Sin embargo, para los fines de esta presentación solo se utilizarán los datos relacionados a hepatitis C (1).

El camino para la eliminación de la hepatitis C para el año 2030 requiere un gran esfuerzo global y la WHO ha señalado 5 principales líneas de acción:

1. Se necesita un sistema de información robusto con datos de vigilancia epidemiológica que puedan utilizar los diferentes países para implementar los cambios que se requieran hacer en políticas públicas.
2. Hacer campañas de detección sobre todo en población en riesgo y tratar a todos los pacientes con viremia. Si los actuales esquemas de tratamiento permiten obtener Respuesta Viral Sostenida en más del 95 % de los pacientes, debemos tratar a cada enfermo y evitar el contagio a otras personas.
3. El enfoque en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con hepatitis C debe de ser con equidad para que el beneficio llegue a todos.
4. Para lograr la cobertura Universal se debe contar con el financiamiento sostenible y tener muy clara una agenda para el desarrollo sustentable en el año 2030.
5. Se requiere de innovar tanto en el campo de diagnóstico con pruebas sensibles y de menor costo como en el tratamiento con esquemas breves, pangenotípicos que eliminen la necesidad de realizar estudios costosos y tardados y que en no pocas ocasiones son la causa de que pacientes con viremia no reciban tratamiento.

Finalmente, la investigación hacia el desarrollo de una vacuna contra la hepatitis C debe de seguir recibiendo el apoyo de todas las agencias especializadas en Política Pública de Salud.

#### EL CAMBIO DE PARADIGMA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

En la última década el tratamiento de la hepatitis C ha tenido un cambio sustancial que permite obtener la curación del paciente en más del 95 % de los casos. Con los nuevos antivirales directos administrados por vía oral, libres de interferón y en muchos casos de ribavirina podemos escoger el mejor régimen para cada paciente, hacer una Medicina de Precisión independientemente de las características del virus como el genotipo o la carga viral. Se ha avanzado mucho también en el conocimiento y la manera de evitar las interacciones de medicamentos ("drug-drug interactions") así como en la identificación y manejo de las sustituciones asociadas a resistencia (RAS por sus siglas en inglés). Sabemos que si el paciente obtiene una respuesta viral sostenida (RVS) es decir, una carga viral indetectable después de 12 semanas de haber concluido el tratamiento se van a reducir considerablemente

las manifestaciones extrahepáticas como fatiga, artritis, crioglobulinemia, síndrome de Sicca, Liquefación plana, vasculitis sistémica, neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, glomerulonefritis membranoproliferativa, resistencia a la insulina así como también las co-morbididades como Diabetes tipo 2, linfoma no Hodgkin, dislipidemias y alteraciones cardiovasculares. El obtener RVS se asocia a una reducción de la hipertensión portal, de la insuficiencia hepática y de carcinoma primario hepatocelular, todo ello repercute favorablemente en una mejor calidad de vida. Por otra parte, al reducir las complicaciones mencionadas, la RVS se asocia a una reducción del 54% de todas las causas de mortalidad en estos pacientes (5, 6).

La hepatitis C es la causa más frecuente de cirrosis hepática en Europa y en los Estados Unidos de América. En este último País, la mayoría de los enfermos con hepatitis C nacieron entre 1945 y 1965, la cohorte "baby boomer". La hepatitis crónica se asocia a fibrosis hepática progresiva que puede llevar al paciente a cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma primario hepatocelular, es la primera indicación para trasplante de hígado y causa hasta medio millón de muertes cada año. Pero además interfiere en el bienestar del paciente produciendo cambios en el desarrollo socioeconómico individual y familiar y una carga económica para la sociedad. Todo ello impacta en forma negativa el resultado final en la atención de los pacientes con hepatitis C. Cuando se mide con diferentes instrumentos la calidad de vida del paciente antes y después del tratamiento con antivirales directos libres de interferón se ha demostrado una mejoría muy importante que incluso se manifiesta desde la segunda semana de iniciado el tratamiento y continúa mejorando durante todo el tiempo que éste dura (9).

En los últimos años y con el desarrollo de medicamentos que interfieren directamente con la replicación del virus C, el tratamiento de la hepatitis C ha revolucionado el manejo de los pacientes infectados. Actualmente disponemos de combinaciones muy efectivas de los antivirales directos para la mayoría de los enfermos. Algunos regímenes todavía requieren del uso de Ribavirina que sabemos tiene efectos colaterales hematológicos y es teratogénica. Es por ello que las más recientes combinaciones están diseñadas para no utilizar ribavirina, en tratamientos acortados que le permitan al clínico tomar la mejor decisión para su paciente, con menores costos al suprimirse varios de los exámenes de laboratorio que eran indispensables antes y durante el tratamiento.

Podemos afirmar que en la actualidad no es aceptable administrar un medicamento o la combinación de varios antivirales directos que logren menos del 90 % de RVS, es por ello que los primeros antivirales directos, inhibidores de proteasa, boceprevir y telaprevir que se introdujeron en el año 2011 y se agregaban al tratamiento habitual de PEG-IFN + Ribavirina en pacientes con hepatitis C genotipo 1 y que provocaban efectos colaterales indeseables que se sumaban a los efectos secundarios del interferón y la ribavirina ya no se recomiendan y prácticamente han salido del mercado.

Para escoger el mejor tratamiento para cada paciente, el médico debe de conocer varios factores como la historia de tratamientos previos con otros compuestos, el grado de fibrosis, la carga viral el genotipo y subtipo y en algunos casos el patrón de resistencia antiviral. Con el advenimiento de los regímenes pangenotípicos, libres de interferón y ribavirina muy probablemente ya no será necesario conocer algunas de esas características.

¿Cómo decidir entonces el tratamiento ideal para el paciente que estamos tratando?

Idealmente debemos de escoger un régimen pangenotípico, sencillo, de corta duración, con altos porcentajes de RVS, de administración oral, sin efectos colaterales y que puedan utilizarse incluso en pacientes con cirrosis avanzada o en enfermos co-infectados con VIH o con hepatitis B, sin interacciones medicamentosas y desde luego que no generen resistencia (RAS por sus siglas en inglés).

Recientemente se han publicado los resultados de los estudios clínicos tanto de protocolo como "de vida real" en distintas poblaciones de pacientes con hepatitis C (6, 9, 10, 13). Estos estudios incluyen el uso de medicamentos análogos nucleótidos inhibidores de polimerasa NS5B como el sofosbuvir que llegó al mercado en los Estados Unidos en diciembre de 2013 e inhibidores de NS5A como ledipasvir que se introdujo en octubre de 2014 o bien otros inhibidores de NS5A, pangenotípicos como velpatasvir que está a la venta desde junio de 2016. Al mismo tiempo otros productos con RVS de más del 95% en genotipo 1 a y b que combinan diversos antivirales directos estuvieron a disposición del cuerpo médico y de los pacientes desde abril de 2014, tal es el caso

de la combinación de ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir. Otra de las combinaciones que produce altas tasas de RVS es Sofosbuvir y Daclatasvir en pacientes con hepatitis C, genotipos 1, 2 y 3, asociados o no a Ribavirina sobre todo en pacientes con cirrosis experimentados que han fallado a otros tratamientos. La combinación de Daclatasvir y Asunaprevir es igualmente exitosa.

En México el primer antiviral de acción directa de segunda generación que se aprobó fue el Simeprevir. Más recientemente se puso a la venta la combinación de Elbasvir y Grazoprevir que administrado solo o con ribavirina produce elevados índices de RVS incluso en pacientes con insuficiencia renal. Es de interés señalar que este producto combinado con sofosbuvir ha sido particularmente efectivo en pacientes con hepatitis C genotipo 3.

Es probable que en el curso de los siguientes 2 años podamos tener a la disposición del cuerpo médico otras combinaciones pangenotípicas, libres de interferón y ribavirina, con altas barreras de resistencia, pocos efectos colaterales y elevados índices de RVS en todos los pacientes incluso aquellos difíciles de tratar como los enfermos con cirrosis avanzada, co-infectados, con insuficiencia renal, con trasplante hepático o hepatocarcinoma. Tal es el caso de la combinación de Glecaprevir y Pibentasvir que en el estudio ENDURANCE 3 ha mostrado precisamente esas características o la combinación de Sofosbuvir, Velpatasvir y Voxilaprevir que en el estudio clínico POLARIS de fase 3 además de los atributos mencionados para los otros antivirales, la RVS no se ve afectada por RAS (14)

Finalmente, es importante que el médico sepa que independientemente de las ventajas en la utilización de estas nuevas combinaciones de antivirales directos en el tratamiento de los pacientes con hepatitis C que permiten la curación de casi la totalidad de los enfermos, se ha informado en publicaciones recientes algunos casos de descompensación de la función hepática principalmente si se utilizan junto con Ribavirina en pacientes con insuficiencia hepática avanzada por lo que hay que tener mucho cuidado y vigilar muy de cerca a estos pacientes durante el tratamiento. (15)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Hepatitis Report 2017 World Health Organization: 1-68
2. Razavi Homie and The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015 : a modeling study. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* 2017; 2: 161-176
3. Foster GR Chronic hepatitis C: less of a problem than first thought ? Editorial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* 2017; 2: 146-147
4. Wolpert, E, Dehesa M, Chirino RA et al Coalición para el estudio de la hepatitis C en México: Documento ejecutivo de apoyo a las autoridades de Salud para el desarrollo del Plan Nacional de Prevención y Control de la hepatitis C en México 2016: 1-47
5. Westbrook RH and Dusheiko G Natural History of hepatitis C *Journal of Hepatology* 2014; 61: S58-S68
6. Chirino, RA Dehesa M, Wolpert E et al. Chronic hepatitis C treatment with direct-acting antiviral agents in a real- life setting *Rev Inves Clin.* 2016; 68 :203-212
7. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodríguez-Torres M et al Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection . *New Eng J Med* 2014; 370: 211-21
8. Kershenobich D, Aguilar-Valenzuela LM and Muñoz L. Vicisitudes de la hepatitis C en México. *Rev Invest Clin* 2014; 66 : 5-8
9. Younossi ZM , Stepanova M , Marcellin P . et al Treatment with Ledipasvir and Sofosbuvir improves Patient-Reported Outcomes : Results from the lon-1,2 and -3 Clinical Trials *HEPATOLOGY* 2015 ; 61: 1798-1808
10. McConachie SM, Wilhem SM, Kale-Pradhan PB et al. New direct-acting antivirals in hepatitis C therapy: a review of sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 287-302
11. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 weeks for Chronic HCV without Cirrhosis *N Eng J Med* 2014; 370: 1879-1888
12. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5 and 6 Infection *N Eng J Med* 2015; 373: 2599 – 2607
13. Zoulim F, Liang TJ, Gerbes AL, et al. Hepatitis C virus treatment in the real world: optimizing treatment and access to therapies. *Gut* 2015; 64: 1824-1833.
14. European Association for the Study of the Liver (EASL) April 2017. The International Liver Meeting. Amsterdam.
15. Hoffnagle JH Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2016; 64: 763-765.







Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL  
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas  
C.P. 05120, Ciudad de México. Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en agosto de 2017  
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.